FACULTÉ DE MÉDECINE
STRASBOURG
DFASM2
2023

CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS DES PRODUITS SANGUINS LABILES (PSL)

Dr Catherine Humbrecht, directrice médicale EFS GEST

LES PSL HOMOLOGUES

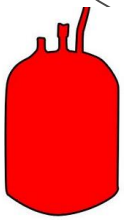
2 Types de produits : Labiles (PSL) et Stables (MDS)

Produits Sanguins Labiles	Médicaments Dérivés du Sang
Proviennent d'un **donneur unique**	Proviennent d'un **mélange de donneurs**
Conservation **courte** 1 à 42 jours	Conservation **longue** 2 à 5 ans
Peu de moyens d'inactivation virale (->2006)	**Tous** subissent une inactivation virale
Cellules - Globules rouges - Plaquettes - Globules Blancs	**Dérivés du plasma** produits par des techniques industrielles de fractionnement - Albumine - Immunoglobulines - facteurs de coagulation … **- PFC-SD (médicament depuis 2015)**
Une exception **Plasma Frais Congelé** - De donneur unique - Inactivation des pathogènes possible - Conservation 1 à 3 ans	**Ce sont des médicaments depuis le 01.01.1995**

PRÉPARATION DES PSL HOMOLOGUES

2 types de dons homologues

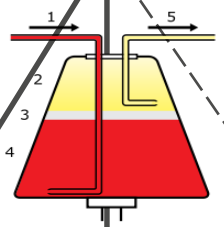
Don de sang total
(450 ml de sang sur ATC)



Séparation

- **Concentré de globules rouges** + solution de conservation SAG Man
- **Unité de plasma**
- **Concentré plaquettaire standard** mélange de CPS

Don en Aphérèse
(Séparateur de cellules)



- **Plasma**
- **Concentré de plaquettes d'aphérèse** CPA
- **2 Concentrés de globules rouges** + solution de conservation

Aphérèses mixtes possibles

TRANSFORMATIONS ET QUALIFICATIONS DES PSL

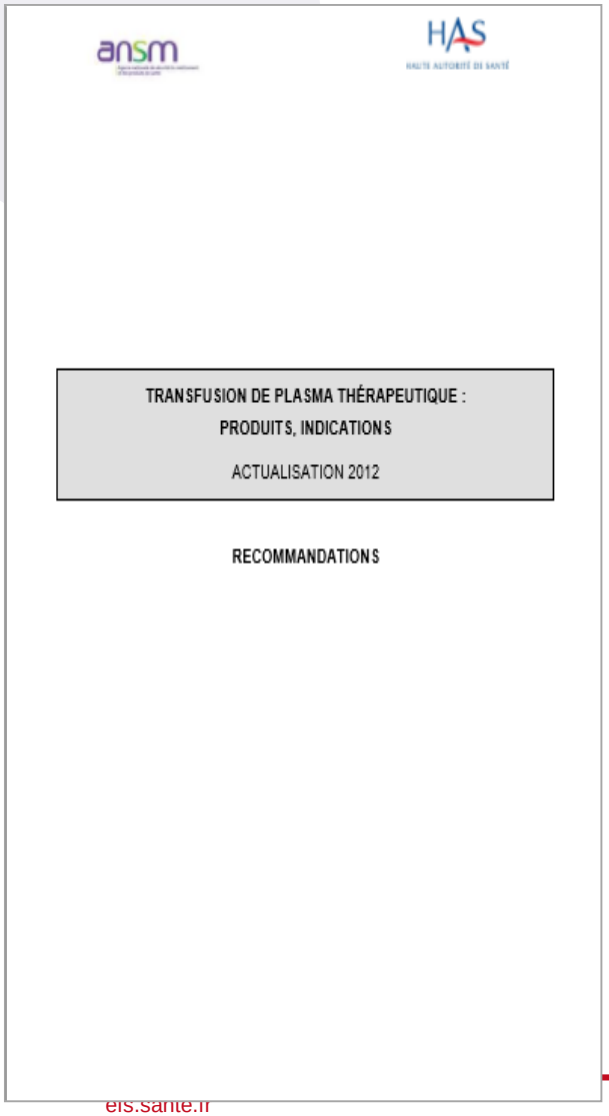
Transformations

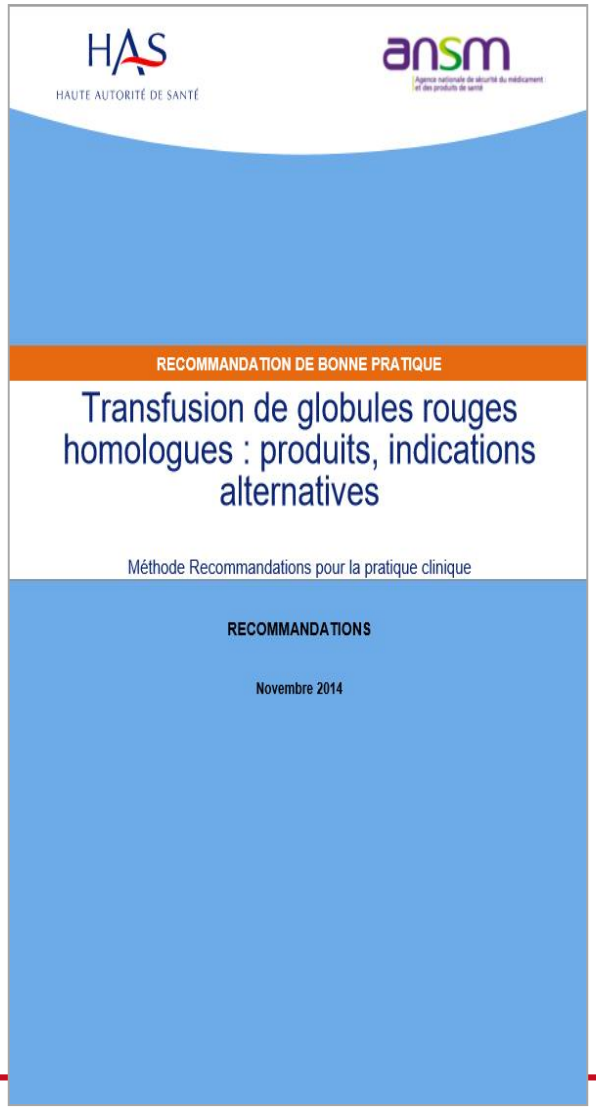
- (Addition d’une solution supplémentaire de conservation)
- (Déleucocytation systématique depuis 1998 en France)
- Déplasmatisation
- Cryoconservation
- Irradiation par les rayonnements ionisants
- Préparation pédiatrique
- Réduction de volume
- Sang total reconstitué

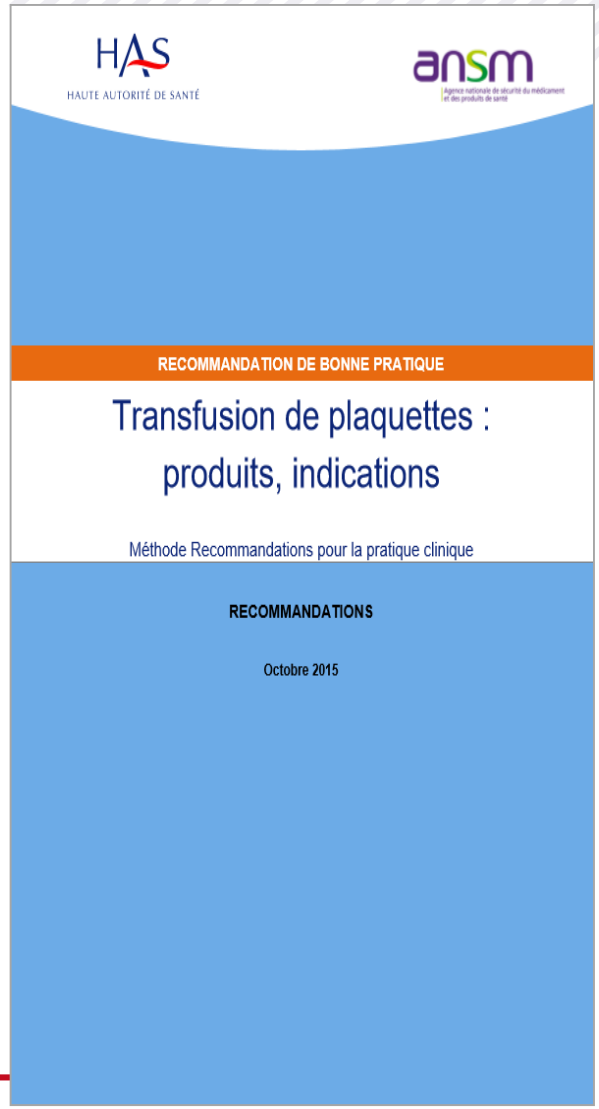
Qualifications

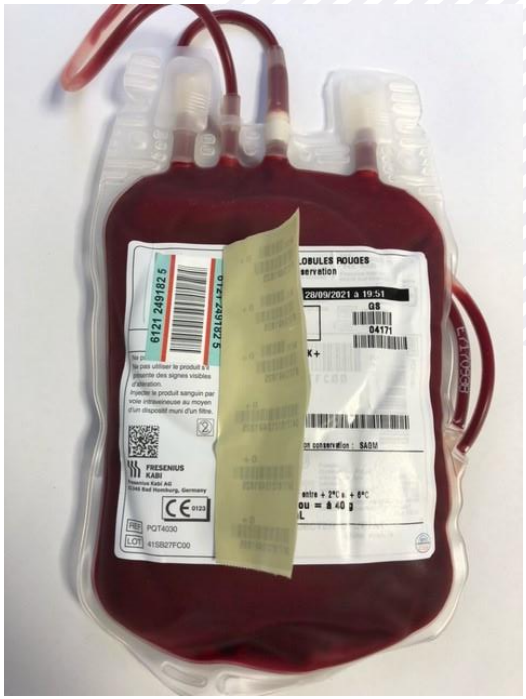
- Phénotypé
- Compatibilisé
- CMV- n’existe plus depuis 2015

RECOMMANDATIONS DE L'HAS / ANSM









CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS DES CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES (CGR)

CARACTÉRISTIQUES ET CONSERVATION DES CGR

Caractéristiques :

Volume :

volume > 225 mL → 284 mL en moyenne en France

Contenu total en Hb :

Hb > 40 g → 55g en moyenne en France

Conservation :

A l'EFS : 42 jours entre + 2°C et + 6°C *(directive européenne)*

Au service : à température ambiante et maximum 6 heures après réception

SEUILS TRANSFUSIONNELS DES CGR

Règle: On ne transfuse pas un taux d'Hb, mais un malade

Règles différentes selon les contextes (chir, réa, anémies crentielles, hémoglobinopathies, gériatrie, néo nat….)

Hb > 10 g/dl : **NON sauf cas exceptionnel (pathologies cardio-pulmonaires avec signes d'intolérances)**

Hb < 7 g/dl : **OUI sauf en cas de bonne tolérance (anémie de Biermer, anémies ferriprives, certaines anémies hémolytiques chroniques, anémies de l'insuffisance rénale chronique)**

Entre les 2 : **en fonction de la tolérance clinique**

CGR: VITESSE DE TRANSFUSION HORS HÉMORRAGIE MASSIVE

Elle doit être lente pendant le 15 premières minutes (< 5ml/min) + SURVEILLANCE

Puis, peut être augmentée :

- **chez l'adulte : 10 à 15 ml/min soit un CGR en 20 minutes en l'absence de signes cliniques d'intolérance.**
- **chez le nouveau-né : 5 mL/kg/h**
- **Gériatrie et insuffisance cardiaque: 1 CGR/h max**

CGR: POSOLOGIE HORS HÉMORRAGIE MASSIVE

L'attitude selon laquelle il ne convient pas de transfuser un seul CGR est **obsolète** (notamment chez les insuffisants cardiaques et les personnes âgées).

L'important est de **ne transfuser que la quantité minimale** permettant :

- la **disparition des signes de mauvaise tolérance à l'anémie**
- et/ou **l'obtention d'une concentration acceptable d'Hb**

Pour augmenter *l'Hb de 1 g/dl*, il faut en moyenne :

- 1 CGR chez l'adulte (variable selon le poids et le sexe) :
  - 1,4 g/dl pour une femme de 50 Kg
  - 0,7 g/dl pour un homme de 90 Kg

Nb de CGR à transfuser = (Volume sanguin total/100)([Hb en g/dL]$_{souhaitée}$-[Hb en g/DL]$_{initiale}$)/ quantité d'Hb dans le CGR.

- 20 mL/kg en néonatalogie

QUALIFICATIONS DES CGR

Phénotypage RH–KEL : Ag RH:1,2,3,4,5 et KEL1 (D,C,E,c,e,K)

Respect de l'antigéno-compatibilité entre CGR et receveur pour des Ag érythrocytaires autres que ceux du groupe ABO et de RH1

B	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé RH-KEL1 », avec pour objectif de prévenir la survenue d'un accident hémolytique, pour les patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires contre au moins l'un des antigènes suivants : RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1.

AE	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé RH-KEL1 » dans les situations suivantes, avec pour objectif de prévenir l'apparition d'allo-anticorps : • femmes, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice ; • patients atteints d'hémoglobinopathies ; • patients atteints d'affections chroniques dont la survie prolongée est conditionnée par des transfusions itératives de CGR comme dans les myélodysplasies ; • patients présentant un groupe sanguin rare.

QUALIFICATIONS DES CGR

Phénotypage étendu

➥ respect des antigènes des autres systèmes

Duffy (Fya Fyb ou FY1,2)

Kidd (Jka, Jkb ou JK1,2)

Lewis (Lea,Leb ou LE1,2)

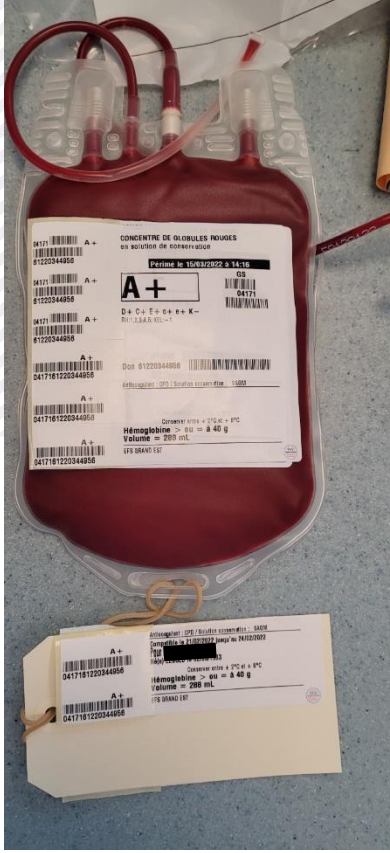
MNSs (M, N, S, s ou MNS1,2,3,4)

B	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotype étendu », afin de prévenir la survenue d'un accident hémolytique, chez les patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires présentant un risque transfusionnel contre au moins un antigène de groupe sanguin du globule rouge dans des systèmes de groupes sanguins autres que RH et KEL1.

AE	Il est souhaitable dans ce cas de respecter également le phénotype RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1) à titre préventif.

QUALIFICATIONS DES CGR

Epreuve directe de compatibilité



Épreuve au laboratoire qui met en présence les GR à transfuser avec le sérum du patient en utilisant la même technique que la RAI

Il s'agit d'un cross match sérologique, in vitro, dure 45 min.

Indications: RAI+ et drépanocytoses

Pour rappel, la qualification « compatibilisé » est une obligation réglementaire en cas de transfusion chez un patient ayant une RAI positive ou un antécédent de RAI positive.

AE	Il est recommandé de prescrire la qualification « compatibilisé » en cas de transfusion d'un sujet porteur de drépanocytose.

TRANSFORMATIONS DES CGR

Irradiation par les rayonnements ionisants

Exposition de CGR déleucocytés à une dose de *25 à 45 Gy*

But : **prévenir la survenue post-transfusionnelle d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH)**

Indications :

B	Il est recommandé de prescrire la transformation « irradiation » des CGR dans les situations suivantes : • patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital cellulaire ; • transfusion de CGR issus d'un don dirigé intrafamilial, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur (obligation réglementaire) ; • avant (7 jours) ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (autologues ou allogéniques), médullaires ou sanguines ; • patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues, dès le début du conditionnement et pendant au moins 3 mois après autogreffe (1 an après conditionnement avec irradiation corporelle totale) ; • patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, dès le début du conditionnement et pendant au moins 1 an après la greffe ; au-delà de 1 an, l'indication peut être discutée en fonction de l'état clinique et du degré d'immunosuppression ; en cas de réaction du greffon contre l'hôte chronique ou de poursuite d'un traitement immunosuppresseur l'indication sera maintenue indéfiniment.

TRANSFORMATIONS DES CGR

Irradiation par les rayonnements ionisants

Indicati

C	Il est recommandé de prescrire la transformation « irradiation » des CGR dans les situations suivantes : • patients traités par analogues des purines et pyrimidines (fludarabine, pentostatine, cladribine, clofarabine, etc.), jusqu'à 1 an après l'arrêt du traitement ; • patients traités de façon répétée par sérum antilymphocytaire (pour aplasie médullaire par exemple) ou par anti-CD52 ou par anticorps monoclonaux ayant pour cible les lymphocytes T ; • immunosuppression T profonde hors VIH.

TRANSFORMATIONS DES CGR

Préparation pédiatrique

Division d'un CGR déleucocyté en plusieurs unités utilisables (50 mL minimum)

Indication : **transfusions répétées de CGR chez le nouveau-né afin de diminuer le nombre de donneurs, si on réserve le CGR pour lui**

Préserver l'autosuffisance en évitant de détruire une partie du CGR

Sang total reconstitué

Mélange d'un CGR avec un PFC

Indication : **Nouveau-né pour les exsanguino-transfusions ou les techniques d'assistance cardio-vasculaire.**

TRANSFORMATIONS DES CGR

Déplasmatisation (transformation rare)

Caractéristiques des CGR déplasmatisés :

- Moins de 0,5g de protéines extracellulaires par CGR
- Contenu très réduit en plaquettes
- Péremption courte de 24 heures si transfo manuelle (sauf préparation particulière en circuit fermé: 10j)

Indications :

C	Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisation » de CGR dans les situations suivantes : • déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur ; • antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital (effet indésirable receveur de grade de sévérité 3 de la classification de l'hémovigilance).

AE	Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisation » de CGR en cas d'antécédents d'effets indésirables receveurs allergiques de grade de sévérité inférieur, dès lors qu'ils sont répétés et deviennent un obstacle à la transfusion.

CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS DES CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES (CP)

RAPPELS SUR LES CP

Prélèvement

Sang total ou aphérèse plaquettaire

Préparation

CPA: ***1 seul donneur,*** **déleucocytation puis inactivation**

QPA de 2 à 6.10exp11

MCP: **déleucocytation puis mélange de 8 couches leucoplaquettaires, puis inactivation, puis division**

QPA de 2 à 4.10exp11

Conservation

À l'EFS : **7 jours (depuis juillet 2019) entre +20°C et +24°C en agitation constante**

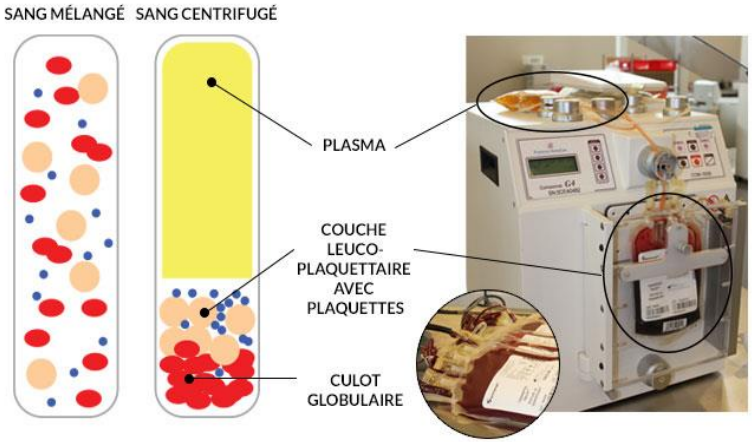
Au service :

- **à température ambiante, jamais au froid**
- **à transfuser le plus tôt possible et dans les 6 heures**

Compatibilité ABO facultative!

CPA: 20 à 30% de la prod

MCP: 70 à 80% de la prod



QUAND CHOISIR UN CPA PLUTÔT QU'UN MCP?

- Equivalence hémostatique
- Equivalence pour le risque d'alloimmunisation grâce à la déleucocytation obligatoire depuis 1998: < 10exp6 par CP
- Equivalence pour le risque infectieux grâce à l'inactivation des pathogènes
- **Risque plus élevé d'allergie, de surcharge et de TRALI pour le CPA**

- Seules indications résiduelles pour CPA:

- **Préparations pédiatriques +++**
- **Patient allo-immunisé anti-HLA/HPA avec état réfractaire avéré**

TRANSFORMATIONS ET QUALIFICATIONS DES CP

- **Qualifications:**
  - Irradiation: mêmes indications que CGR. Devenue inutile avec l'inactivation des pathogènes
  - Phénotypé HLA ou HPA
- **Transformations:**
  - Préparation pédiatrique: au minimum 0,5.10exp11 plaquettes et 50mL
  - Déplasmatisation: mêmes indications que CGR
  - Réduction de volume en néonatologie

Il faut combiner les deux premières transformations dans les rares cas de transfusions maternelles vers l'enfant (allo-immunisation anti HPA ou anti HLA)

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES CP HAS 2015

- **0,5 à $0,7.10^{11}$ par tranche de 10kg de poids**
- **Sauf néonatologie: 0,1 à $0,2.10^{11}$/Kg**
- **Tranche basse pour les obèses et la prophylaxie**
- **Tranche haute en curatif/ambulatoire**
- Risques de la « sur-transfusion »: coût, surcharge, allo-immunisation.
- Risques de la « sous-transfusion »: hémorragies graves, risque vital potentiel.

TRANSFUSION PROPHYLACTIQUE: SEUILS EN ONCO-HÉMATO « LOURDE »

ON TRANSFUSE POUR QUE ÇA NE SAIGNE PAS

A	Une attitude transfusionnelle prophylactique est recommandée pour toute chimiothérapie thrombopéniante, associée ou non à une irradiation corporelle, avec ou sans réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques. Cela requiert une surveillance clinique et biologique quotidienne et une organisation pour disposer de façon rapide de CP.

Le seuil de transfusion prophylactique doit être modulé en fonction des facteurs de risque suivants :	
A	• 10 $G.L^{-1}$ si aucun facteur de risque ;
B	• 20 $G.L^{-1}$: si fièvre ≥ 38,5 °C, infection, hypertension artérielle, mucite de grade ≥ 2, lésion à potentiel hémorragique[1], cinétique de décroissance rapide de la NP en 72 heures ;
C	• 50 $G.L^{-1}$: o si CIVD-fibrinolyse ; o si geste invasif : ponction lombaire, biopsie médullaire, cathéter central, endoscopie digestive et biopsie, endoscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire ou brosse, ponction biopsie hépatique, ponction transbronchique, avulsions dentaires ;
AE	o si traitement anticoagulant.

QUAND SUSPECTER UN ÉTAT RÉFRACTAIRE?

- Préambule: on ne peut parler d'état réfractaire que chez un **patient qui ne saigne pas** (sinon, le seul critère d'efficacité transfusionnelle est l'arrêt post-transfusionnel du saignement)

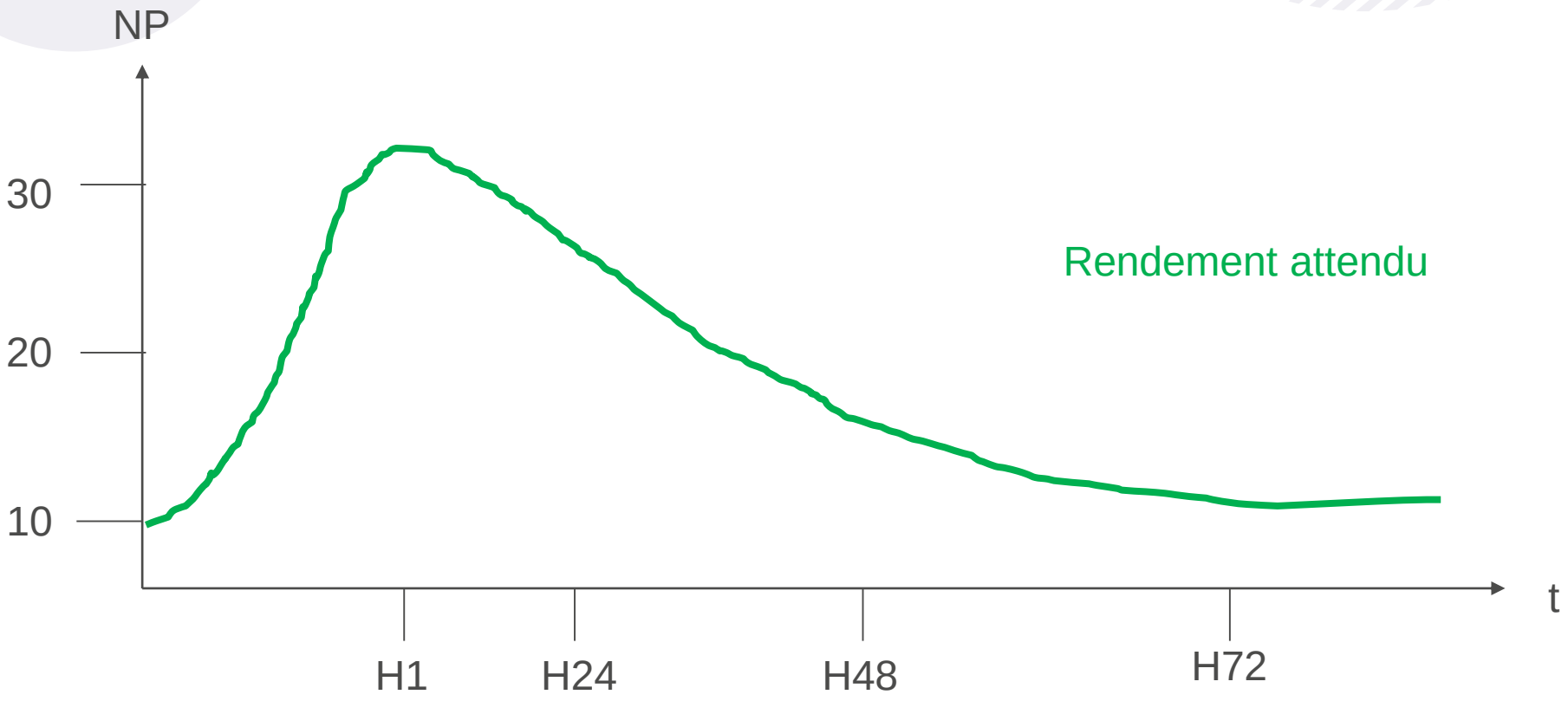
- Le patient doit être **thrombopénique au départ** (le CCI n'a aucune valeur chez un normopénique)

- Le **rendement est nul ou quasi nul à H1 et H24** (importance de la double évaluation)

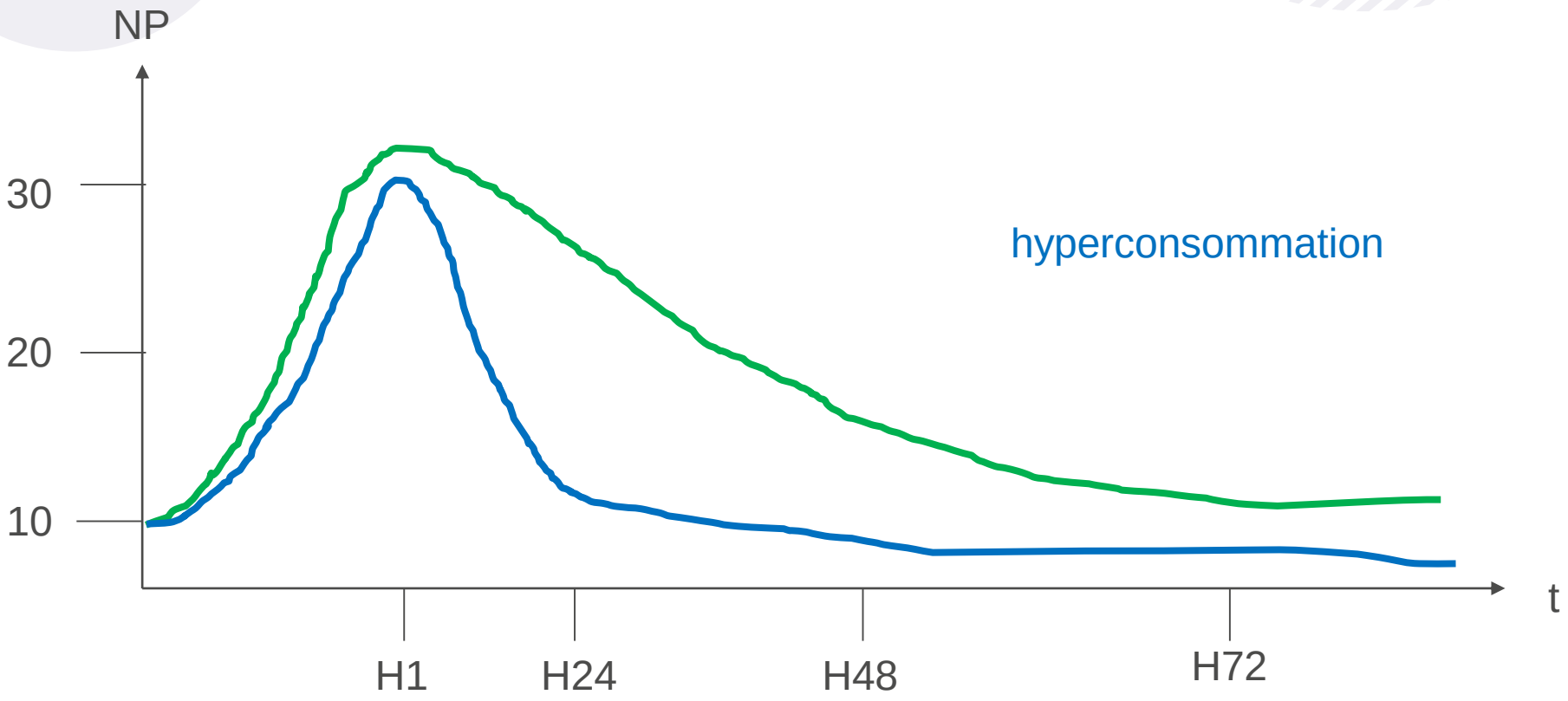
- On a **éliminé les causes d'hyperconsommation**: sepsis, fièvre, CIVD, MVO, médicaments (amphoB)

- Il est alors temps **d'appeler l'EFS et de chercher des Ac anti HLA**

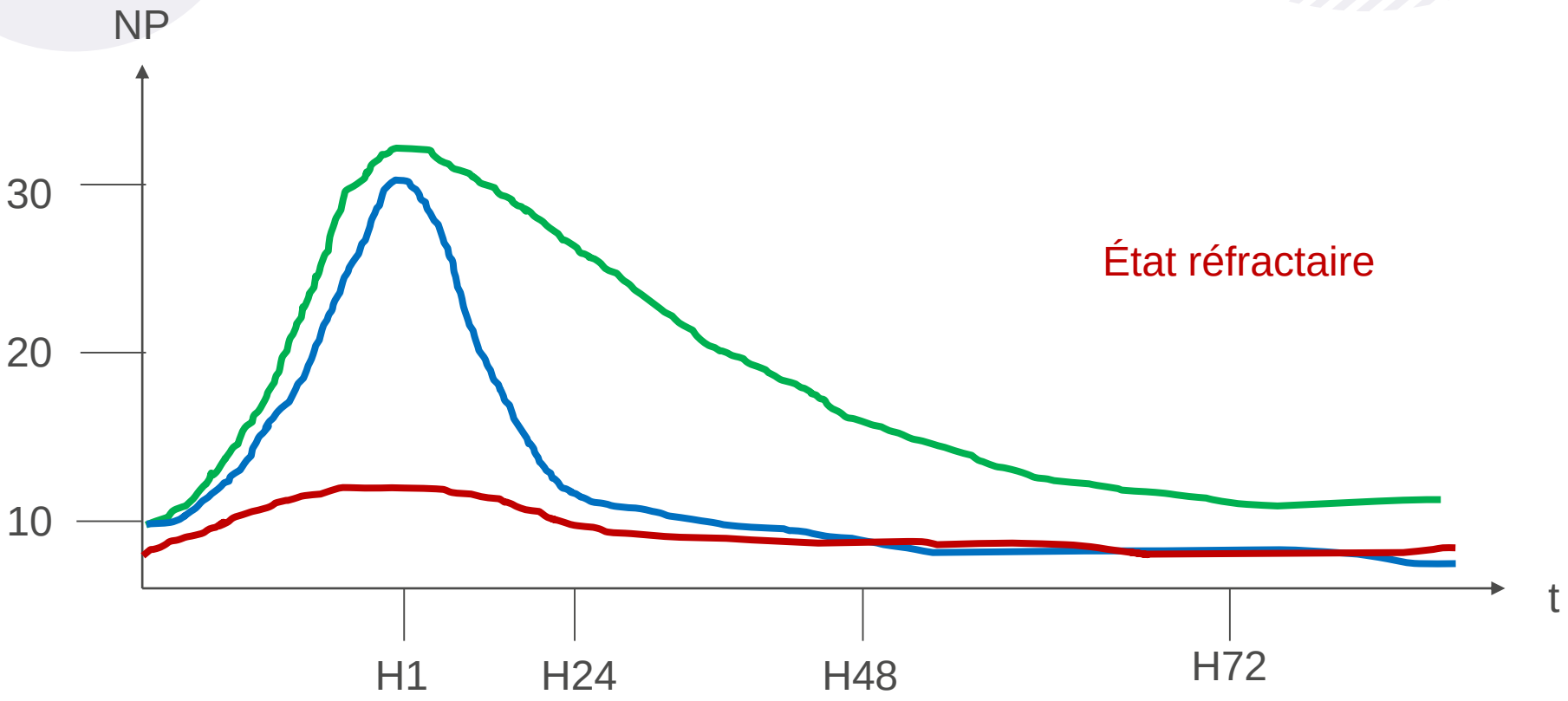
DISTINGUER ÉTAT RÉFRACTAIRE ET HYPERCONSOMMATION



DISTINGUER ÉTAT RÉFRACTAIRE ET HYPERCONSOMMATION



DISTINGUER ÉTAT RÉFRACTAIRE ET HYPERCONSOMMATION



COMMENT AVANCER?

- 1/ Confirmer l'état réfractaire par **2 transfusions optimisées successives de CP**: dose adaptée, MCP frais, ABO compatible. NFS H1 et H24

En concertation avec votre EFS

- 2/ **Chercher des Ac antiHLA classe I +/- Ac anti HPA**

En concertation avec le labo HLA de votre secteur : mentionner « exploration immunologique d'un état réfractaire » sur les renseignements cliniques

- 3/ en attendant: prescrire **surveillance renforcée des signes hémorragiques** (IDE, médecins)

+ **transfusion fractionnée de MCP mais <u>seulement si saignement.</u>** Etre clair dans le dossier et lors des transmissions de garde.

Si disponibles, l'EFS fournira des CPA compatibles

CARACTÉRISTIQUES ET INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELÉ (PFC)

CARACTÉRISTIQUES DES PFC

Seul produit capable d'apporter : du **facteur V**, de la **protéine S**, du **plasminogène**.
Pour les autres facteurs, des fractions purifiées stables existent.

Le PFC peut être issu d'un don:

- **par plasmaphérèse**
- **ou de la séparation d'un don de ST**

Volume moyen :

entre 200 et 300 ml

Conservation :

<-25°C avant décongélation

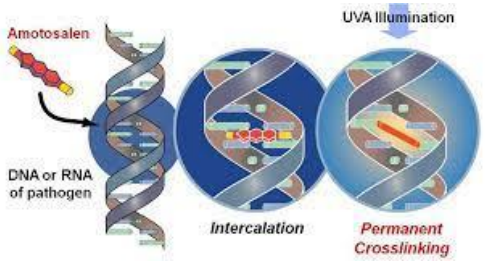
puis température ambiante au service

La transfusion au service doit commencer dans les 6h après la décongélation

PFC: RÉDUCTION DES RISQUES INFECTIEUX

Outre la sélection des donneurs et la qualification virologique de chaque don, le PFC peut faire l'objet d'une méthode supplémentaire de réduction du risque de transmission d'agents infectieux:

- ***La sécurisation par quarantaine PFC-Se :***
  - ***Produit le plus utilisé en France aujourd'hui.***
  - ***Péremption 3 ans.***
  - Le produit n'est libéré qu'après une nouvelle vérification du statut biologique du donneur sur un prélèvement effectué au moins 2 mois après son don



- ***L'inactivation des pathogènes par amotosalen: PFC-IA.***
  - ***Péremption 1 an***

- ***La viro-atténuation par solvant-détergent : PVA-SD***
  - Préparé à partir d'un mélange de plasma de même groupe sanguin ABO. **Devenu un médicament dérivé du sang depuis l'été 2014. Ce produit n'est plus fabriqué par l'EFS.**

LE PLASMA LYOPHILISE PLYO

Brevet du CTSA

- Plasma inactivé par amotosalen
- Mélange de 10 PFC de groupe A, B et AB
- **Produit "universel"** compatible avec tous les receveurs
- Développé pour les OPEX
- Péremption 2 ans, conservation possible à temperature ambiante
- Distribué à l'EFS au compte-goutte
- **Décret août 2020 autorise son entreposage dans les dépôts d'urgence qui n'ont pas de PFC AB**
- Recommandé par la SFAR depuis 2020 pour la prise en charge des chocs hémorragiques (polytrauma etc). Mais l'EFS ne peut pas répondre à la demande à ce jour: obstacle réglementaire, faible disponibilité du produit, aucune visibilité sur le réapprovisionnement

QUALIFICATIONS ET TRANSFORMATIONS DU PFC

- Qualifications:

  - **VHE négatif:**

    - environ 30% de la production
    - Indications: maladies chroniques du foie, transplantations d'organe, allogreffés de CSH (protocole Informatique, commentaire "privilégier PFC VHE négatif si disponible"

  - **PFC convalescent COVID:**

    - produit non inscrit aux caractéristiques des PSL
    - usage compassionnel dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique défini par l'ANSM

- Transformations:

  - **Décongélation en 12 à 30 min**

  - **Reconstitution de sang total:**

    - Indiqué dans les exsanguinotransfusions du nouveau-né
    - mélange 2/3 de CGR réduit de volume avec 1/3 de PFC
    - PFC AB, CGR O frais et irradié, souvent compatibilisé avec la mère du foetus

INDICATIONS DU PFC

- **Coagulopathies graves de consommation (CIVD)**, avec effondrement de tous les facteurs de coagulation
- **Hémorragies aiguës**, avec déficit global des facteurs de coagulation (ratio CGR/PFC: 1/1 à 1/2)
- **Déficits complexes rares en facteurs de coagulation** lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles
- **Les échanges plasmatiques:**
  - pour MAT
  - pour rejets de greffe ou conditionnement avant greffe rénale ABO incompatible
- **(Insuffisance hépatocellulaire)**
- **(Neurochirurgie)**

POSOLOGIE DU PFC

Hors choc hémorragique, la prescription se fait **en volume**

Le volume de PFC à prescrire est usuellement de l'ordre de:

- 10 à 15 ml/Kg
- 20 à 40 mL/Kg pour les échanges plasmatiques: certains EP peuvent atteindre les 4L. Le facteur limitant devient le délai des 6h après décongélation.

Pour les chocs hémorragiques, on raisonne **en ratio** par rapport au nombre de CGR transfusés

- Notion de **packs transfusionnels**, associant CGR/PFC/CP
- Exemple: pack 1: 2CGR + 2 PFC; puis pack 2: 2 CGR + 2 PFC + 1 CP

INDICATIONS DES PSL DANS LES HÉMORRAGIES

LES HÉMORRAGIES MASSIVES

Définition et tableau clinique

- **Remplacement de plus de la moitié de la masse sanguine en 3 heures** ou **plus de 10 CGR en 24h**
- **Coagulopathie précoce** au cours du choc hémorragique, surtout étudiée chez les polytraumatisés.
- Principalement: polytraumatisés, chirurgie cardiovasculaire, hémorragie de la délivrance, hémorragies digestives
- **Aucune limitation de débit**: on transfuse à la vitesse nécessaire pour préserver une perfusion correcte des tissus (PAM = 65mmHg)
- Manchette à pression

POSOLOGIE DES PSL DANS LES HÉMORRAGIES MASSIVES

Objectif: réduire la mortalité précoce (H24)

- Diminution de la mortalité quand on augmente le ratio PFC/CGR, MCP/CGR et MCP/PFC
- L'objectif est de **transfuser en s'approchant des proportions** de GR, plasma et plaquettes du **sang total perdu**
- Stratégie de ***damage control* hémostatique**, à envisager dès le 4ème CGR, et sans attendre les résultats de laboratoire

- 2 CGR/PFC ou 1 CGR/PFC
- 1 CP pour 4 à 6 [CGR+PFC]

C	En cas de TM, les plaquettes doivent être administrées rapidement, dès le 4e CGR, ou faire partie au minimum du second pack transfusionnel.
B	L'apport de plaquettes doit être alors systématique dans le rapport suivant : 1 CP (CPA ou MCP) pour 4 à 6 CGR/PFC.

TM = transfusion massive

Catherine.humbrecht@efs.sante.fr