

Les produits sanguins labiles en 2016

Labile Blood Products in 2016

A. Swiech · S. Ausset

Reçu le 3 mars 2016 ; accepté le 21 avril 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les produits sanguins labiles (PSL) sont obtenus en France de donateurs bénévoles à partir de don de sang total ou par technique d'aphérèse. Les recommandations concernant leur utilisation ont récemment fait l'objet d'une actualisation pour chaque constituant par l'ANSM et la HAS. Elles définissent les bonnes pratiques d'utilisation et garantissent la sécurité des donateurs et des receveurs. La maîtrise du risque infectieux est assurée par la sélection médicale des donateurs, la déleucocytation obligatoire pour tous les PSL, les techniques de détection virale ainsi que des techniques de viroatténuation pour le plasma. Les PSL peuvent faire l'objet de transformations et de qualifications pour répondre à des indications spécifiques. Les complications liées à la transfusion (immunologiques, allergiques, infectieuses et de surcharges) ne sont pas nulles et justifient une prescription raisonnée. L'actualité est marquée par l'utilisation en urgence de plasma lyophilisé (PLYO) jusque-là réservé aux opérations militaires. En cas d'hémorragie massive, une transfusion de produits sanguins en urgence associant le plus précocement possible plasma, concentrés de globules rouges (CGR) et plaquettes dans une proportion approchant celle du sang total permet une diminution de plus de la moitié de la mortalité par exsanguination. La transfusion de sang total, contrôlée et réglementée, déjà appliquée sur les théâtres de guerre pour des raisons logistiques, est désormais envisageable en milieu civil « lors de catastrophes civiles équivalentes aux situations militaires ». L'avenir pourrait voir apparaître, entre autres, l'extension des techniques de viroatténuation aux CGR et l'ouverture du marché du PLYO.

Mots clés Produits sanguins labiles · Globules rouges · Plaquettes · Plasma lyophilisé · Transfusion massive

Abstract In France, labile blood products (LBP) are obtained from volunteer donors, donated as whole blood and/or through apheresis. Guidelines concerning their therapeutic use have been recently updated by ANSM and HAS (French Health Authorities). They define good practices and ensure the safety of both donors and recipients. The risk for transmissible disease is controlled through medical selection of donors, deleukocytation mandatory for all LBP, viral screening techniques and by viral attenuation for plasma. Transformations and/or qualifications can be applied to LBP to meet specific indications. Complications related to transfusion (immunological, allergic, infectious, overload) cannot be neglected and justify a reasoned prescription. The new technologies available are dominated by the use of lyophilized plasma in the emergency setting and also used for overseas military operations. In case of massive bleeding, the earliest possible association of plasma and platelets to the emergency transfusion of packed red blood cells (PRBC) halves the mortality due to exsanguination. The transfusion of whole blood, controlled and regulated, already commonly used in the war setting for logistic reasons, is now extrapolated to the civilian setting (during civil disasters equivalent to military situations). In the future may appear, among others, the expansion of virus-mitigation techniques to the PRBC and the opening of the lyophilized plasma market.

Keywords Labile blood products · Red cells · Platelets · Freeze-dried plasma · Massive transfusion

A. Swiech
Fédération d'anesthésie, réanimation, brûlés, bloc opératoire,
hôpital d'instruction des armées Percy, avenue Henri-Barbusse,
F-92140 Clamart, France

S. Ausset (✉)
École du Val-de-Grâce, 1, place Alphonse-Laveran,
F-75005 Paris, France
e-mail : sylvain.ausset@gmail.com

Introduction

La thérapeutique transfusionnelle a récemment vu ses recommandations de bonnes pratiques remises à jour. En 2012 pour le plasma thérapeutique [1], en novembre 2014 pour les concentrés de globules rouges (CGR) [2] et début 2015 pour les plaquettes [3]. Cette revue se fixe pour objectif de rappeler les caractéristiques actualisées de ces différents

produits dans le cadre de leur prescription en réanimation. Ne seront pas traitées les applications en néonatalogie et en hématologie. La transfusion massive qui est couverte par le champ des recommandations sur la thérapeutique transfusionnelle mais aussi des recommandations récentes portant sur la réanimation du choc hémorragique [4,5] fera l'objet d'un paragraphe particulier.

Définitions et généralités

Les produits sanguins labiles (PSL) sont riches en l'un des constituants du sang total : globules rouges (GR), plaquettes, plasma et granulocytes. Ils sont dits labiles, car leur durée de vie est limitée dans le temps. La distribution des PSL est assurée par l'Établissement français du sang (EFS) et le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA).

La déleucocytation par filtration est obligatoire pour tous les PSL en France. Elle permet d'éliminer les agents pathogènes au tropisme cellulaire. La prise en compte du risque infectieux comporte également un dépistage par technique ELISA de maladies transmissibles : anticorps anti-VIH-1 et 2, antigène P24, anticorps anti-VHC, anticorps anti-HTLV, antigène HBs, anticorps anti-HBc, sérologie de la syphilis et selon les données du questionnaire donneur, un dépistage du paludisme et/ou de la maladie de Chagas. La détection du génome viral a été mise en place pour le VIH, le VHC et le VHB afin de réduire le risque viral résiduel dû à la fenêtre sérologique.

Des procédés chimiques d'inactivation des pathogènes permettent une réduction du risque infectieux résiduel pour les agents éventuellement non couverts par ces techniques de détection. À ce jour, il n'existe pas de telles techniques autorisées en France pour les CGR.

Rappelons enfin que tout épisode transfusionnel doit faire l'objet d'une information post-don ainsi que de la délivrance d'ordonnances posttransfusionnelles prescrivant une recherche d'agglutinines irrégulières à réaliser dans un délai d'un à trois mois.

Transfusion de CGR

Présentation

Les CGR à usage clinique peuvent être préparés à partir de don de sang total ou à partir de prélèvement d'aphérèse. Ils sont conservés grâce à l'ajout d'une solution composée de chlorure de sodium, d'adénine, de glucose et de mannitol : la solution SAG-mannitol (SAG-M) qui permet le maintien de toutes les fonctionnalités d'origine jusqu'à 42 jours après le prélèvement, à une température de 2 à 6 °C.

La transfusion d'un CGR délivré est à débiter dans les six heures après réception dans le service, si le transport a été réalisé selon les bonnes pratiques (entre 2 et 8 °C).

Les CGR peuvent faire l'objet de transformations ou de qualifications. Lorsque aucune qualification ou transformation n'est prescrite, on parle de CGR « standard ».

Transformations

Irradiation

L'irradiation consiste à exposer un CGR à une source de rayonnement ionisant, d'une dose comprise entre 25 et 45 grays. Les indications, qui doivent être notifiées par le prescripteur, sont les 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) ;
- dans les sept jours précédents 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 trois mois après autogreffe (un 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 un an après la greffe.

Déplasmatisation

L'objectif de la déplasmatisation est de réduire au maximum la quantité de protéines plasmatiques dans le PSL (inférieure ou égale à 0,5 g de protéines). Cette transformation conduit à la perte d'environ 10 % des GR dans un CGR.

Les indications sont :

- les déficits en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur ;
- les antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures ayant mis en jeu le pronostic vital. La recommandation précise : « 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. ».

Cryoconservation

L'objectif de la conservation sous forme congelée de CGR est de conserver à long terme les CGR de groupes sanguins rares ou d'associations phénotypiques rares. Le délai de mise à disposition d'un CGR décongelé est long, en raison du délai d'acheminement du CGR et du temps de décongélation. Cette transformation s'accompagne de la perte de 10 % des GR.

L'indication est posée par le site de délivrance de l'EFS ou du CTSA ; la prescription est indiquée pour :

- les patients ayant un groupe sanguin rare, notamment ceux dont les GR sont dépourvus d'un antigène de fréquence élevée « antigène public » et surtout lorsqu'ils ont développé un anticorps antipublic correspondant ;
- les patients ayant développé une association de plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin de fréquences équilibrées, de telle sorte que la proportion de CGR compatibles dans la population est très faible.

Qualifications

Phénotypé RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1)

En France, le phénotype RH-KEL1 est connu pour tous les CGR. Un CGR est dit « phénotypé » lorsqu'il est antigéno-compatible avec le receveur, c'est-à-dire qu'il ne possède pas un des antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1 qui serait absent chez le receveur.

Il est recommandé de prescrire cette qualification pour les patients ayant développé un ou des alloanticorps antiérythrocytaires contre au moins l'un des antigènes : RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1, ou pour prévenir l'apparition d'alloanticorps chez :

- les femmes, de la naissance à la fin de leur période procréatrice en dehors de la transfusion en urgence ;
- les patients atteints d'hémoglobinopathies ;
- les patients atteints d'affections chroniques dont la survie est conditionnée par des transfusions itératives de CGR (myélodysplasies) ;
- les patients présentant un groupe sanguin rare.

Phénotype étendu

La qualification « phénotype étendu » s'applique pour les antigènes différents des antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1, c'est-à-dire les autres systèmes de groupe sanguin : FY, JK, MNS, LE.

Il est recommandé de la prescrire chez les patients ayant développé un ou des alloanticorps antiérythrocytaires contre au moins un antigène autre que RH et KEL1, tout en respectant également le phénotype RH-KEL1 à titre préventif.

Compatibilisé

Les CGR compatibilisés ont subi une épreuve directe de compatibilité réalisée au laboratoire entre le plasma du receveur et les GR contenus.

La qualification « compatibilisé » est une obligation réglementaire en cas de RAI positive ou d'antécédent de RAI positive, et il est recommandé de la prescrire en cas de transfusion chez un sujet porteur de drépanocytose.

CMV négatif

La qualification « CMV négatif » concerne les PSL issus des donneurs chez qui la recherche d'anticorps anticytomégalo-virus est négative au moment du prélèvement. La déleucocytation, appliquée à tous les PSL, assure une prévention de la transmission du CMV. Ainsi, l'indication « CMV négatif » n'apparaît plus dans les recommandations.

Indications

La transfusion de CGR est indiquée soit en présence de signes de mauvaise tolérance d'anémie (tachycardie, hypotension, signes d'ischémie tissulaire persistant après optimisation du débit cardiaque) ou bien en fonction d'un seuil transfusionnel. Le seuil transfusionnel est le taux d'hémoglobine en deçà duquel la transfusion en CGR améliore le transport de l'oxygène aux tissus.

La transfusion est recommandée à partir de :

- 7 g/dl chez les patients sans antécédents particuliers ;
- 8 à 9 g/dl en périopératoire, chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires ;
- 10 g/dl chez les patients ne tolérant pas cliniquement des concentrations inférieures ou atteints d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque avérée.

Ces seuils, notamment en périopératoire, doivent être modulés par la cinétique du saignement, le temps écoulé entre le prélèvement, la lecture du résultat ainsi que celui nécessaire localement à l'approvisionnement. En réanimation, ils sont modulés par la consommation en oxygène, augmentée dans certaines circonstances (ex. : sepsis), et par la capacité du patient à adapter le débit cardiaque. Les méta-analyses récentes semblent retrouver un seuil aux alentours de 7 g/dl en réanimation et de 10 g/dl pour certains terrains et circonstances en période périopératoire. Le seuil de 7 g/dl demeure la règle pour la majorité des patients [6].

Niveaux d'urgence

Le degré d'urgence de la transfusion doit être précisé sur la prescription. Les recommandations de 2014 confortent les trois niveaux d'urgence décrits en 2002 :

- urgence vitale immédiate : délivrance des PSL sans délai, même en absence d'analyses immunohématologiques. Les recommandations de 2014 renforcent encore celles de 2002 sur la possibilité, mal diffusée dans le monde

médical, de transfuser des CGR de groupe O Rh+1 (rhésus positif) dans cette indication, chez l'homme mais aussi chez la femme ayant un avenir obstétrical si le stock n'offre pas d'autres alternatives ;

- urgence vitale : délai d'obtention des PSL inférieur à 30 minutes avec deux déterminations de groupage sanguin, avant la connaissance des résultats de RAI si non disponibles ;
- urgence relative : délai d'obtention des PSL de deux à trois heures, ce qui permet la réalisation des analyses immunohématologiques, pour l'administration de CGR ABO compatibles après résultat de la RAI (Fig. 1).

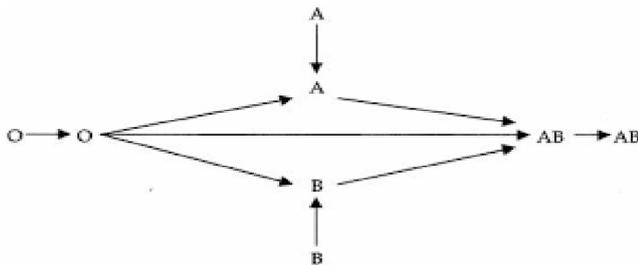


Fig. 1 Respect de la compatibilité ABO pour la transfusion de CGR

Transfusion de concentrés plaquettaires

Présentation

Deux types de concentrés plaquettaires sont disponibles : le CPA, concentré plaquettaire issu d'aphérèse et le MCP, mélange de concentrés plaquettaires. Ils contiennent toujours un anticoagulant et sont déleucocytés. Les solutions utilisées pour la conservation sont le PAS III (Intersol) ou le PAS III M (SSP +), elles permettent de réduire le volume de plasma et ainsi de diminuer le risque d'effets indésirables (réactions allergiques, *transfusion related acute lung injury* [TRALI]).

Le CPA homologue provient de l'extraction sélective des plaquettes ex vivo par aphérèse chez un donneur de sang, contenant au minimum 2.10^{11} plaquettes. Le MCP provient d'un mélange de quatre à cinq couches leucoplaquettaires de même groupe ABO issues de l'extraction in vitro des plaquettes contenues dans un don de sang total, contenant au minimum 1.10^{11} plaquettes.

Les concentrés plaquettaires proviennent de donneurs masculins, de femmes nullipares ou dont la recherche d'anticorps anti-HLA de classes I et II est négative. L'objet de cette sélection des donneurs étant d'éviter les conflits immunologiques liés aux anticorps anti-HLA et à l'origine de la survenue des TRALI.

La réglementation impose l'inscription du volume et du contenu en plaquettes sur chaque poche. Les concentrés plaquettaires sont conservés entre 20 et 24 °C sous agitation continue, pendant une durée maximale de cinq jours. Dans le service de soins, ils peuvent être maintenus à température ambiante jusqu'à six heures, sans qu'il soit nécessaire de poursuivre l'agitation après réception dans le service.

Les CPA ont longtemps été considérés comme plus sûrs dans la mesure où moins de donneurs étaient nécessaires à leur constitution, réduisant donc le risque infectieux. Les données de l'hémovigilance ont depuis démontré que les effets adverses de la transfusion plaquettaire tels que les réactions fébriles non hémolytiques, les allergies, les transfusions inefficaces, les surcharges, les TRALI, les accidents retardés et les accidents d'origine inconnue sont deux fois moins fréquents avec les MCP. Les indications de transfusion de CPA ou MCP sont donc aujourd'hui équivalentes, sauf dans deux situations où le CPA doit être choisi :

- chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA, le CPA sera préparé à partir d'un donneur HLA ou HPA compatible ;
- s'il y a nécessité d'adapter la dose à transfuser, notamment chez le petit enfant ou en pédiatrie, seul le CPA est fractionnable.

Transformations

Déplasmatisé

La déplasmatisation des concentrés plaquettaires est indiquée dans les mêmes conditions que les CGR déplasmatisés.

Irradié

Les concentrés plaquettaires sont exposés à des radiations ionisantes, dans le but de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte posttransfusionnelle chez les patients à risque. Les populations concernées par la prescription de cette transformation sont les mêmes que celles concernées par la prescription de CGR irradiés.

Atténuation d'agents pathogènes et inactivation des lymphocytes T

Par l'intermédiaire d'un psoralène (amotosalen) puis illumination par lumière ultraviolette (UVA). Il s'agit d'un procédé comparable à celui utilisé pour le plasma thérapeutique, il est utilisé dans certaines régions de France (Alsace, Réunion et Martinique).

Réduction de volume

Il s'agit d'une transformation utilisée en néonatalogie.

Cryoconservation

Il s'agit d'une transformation à l'attention des groupes rares et patients polyimmunisés ainsi que pour faire face à une difficulté majeure d'approvisionnement.

Qualifications

CMV négatif

Cette qualification n'a plus sa place, la déleucocytation permet la prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients.

Phénotypé

Destinée à la transfusion des patients réfractaires aux transfusions plaquettaires du fait d'une allo-immunisation. Le phénotypage concerne les systèmes HLA ou HPA et ne peut s'appliquer que pour les CPA. L'obtention d'une telle qualification peut être longue, voire impossible.

Compatibilisé

Cette qualification ne peut s'appliquer qu'aux CPA, la plupart du temps en complément du phénotypé HLA. La technique employée est comparable à celle utilisée pour la compatibilisation des CGR.

Incompatibilité RH1

Si un receveur RH-1 (RH D négatif) de sexe féminin avec avenir obstétrical ne peut recevoir qu'une transfusion plaquettaire RHA (RH D positif), la prévention de l'immunisation anti-RH1 (D) par injection dans les 72 heures d'au moins 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée.

Indications

Les plaquettes peuvent être transfusées à titre prophylactique (le plus souvent dans un contexte d'hémopathie maligne ou de chimiothérapie aplasante), en sécurisation d'une procédure invasive ou à titre curatif. À titre prophylactique, les recommandations de la HAS comme celles de la Société de réanimation de langue française formulent un seuil pouvant aller de 10 à 20 G/l selon l'existence ou non de facteurs de risque, voire 50 G/l en cas de fibrinolyse associée [3,7]. En sécurisation d'une procédure invasive, en l'absence de toute pathologie associée de l'hémostase, en chirurgie ou en cas de

geste invasif, il convient de retenir un seuil de 50 G/l, ainsi que pour une rachianesthésie ou une ponction lombaire. En obstétrique, il faut un minimum de 80 G/l pour une anesthésie péridurale, 50 G/l avant une césarienne et 30 G/l avant un accouchement par voie basse. En cas d'intervention neurochirurgicale et/ou prise en charge d'un traumatisme crânien, le seuil transfusionnel est de 100 G/l. En dessous de 50 G/l, on transfusera en cas de traitement anticoagulant ou de coagulopathie ou encore de lésion potentiellement hémorragique, menaçant le pronostic vital. Les plaquettes peuvent enfin être transfusées à titre curatif, devant un saignement, et la posologie habituelle est de 0,5 à 0,7.10¹¹ plaquettes par 10 kg de poids.

Pour les patients sous agents antiplaquettaires, une transfusion prophylactique n'est pas recommandée, et la transfusion plaquettaire sera réservée au cas de saignements menaçants éventuellement en combinaison avec des antifibrinolytiques ou des produits hémostatiques (facteur VIIa activé recombinant, complexe prothrombinique activé). Les thrombopathies constitutionnelles doivent faire l'objet d'une prise en charge dans un centre spécialisé.

Plasma thérapeutique

Présentation

Le plasma est obtenu soit à partir d'un don de sang total, soit à partir d'un don d'aphérèse. Il est déleucocyté puis congelé. Afin de prévenir le TRALI immunologique, seuls les hommes, les femmes nullipares et les femmes avec enfant dont la recherche d'anticorps anti-HLA I et II est négative sont admis comme donneurs de plasma à finalité thérapeutique directe. La règle est de transfuser des plasmas isogroupes ABO, en considérant la présence des anticorps (anti-A et/ou anti-B) apportés par le plasma. Un plasma AB peut être transfusé à tout groupe ABO, en revanche, un plasma O n'est compatible qu'avec un receveur de groupe O (Fig. 2). Des protocoles utilisant en urgence des plasmas de groupe A sous certaines conditions sont utilisés aux États-Unis [8,9], mais ils n'ont pas cours en France.

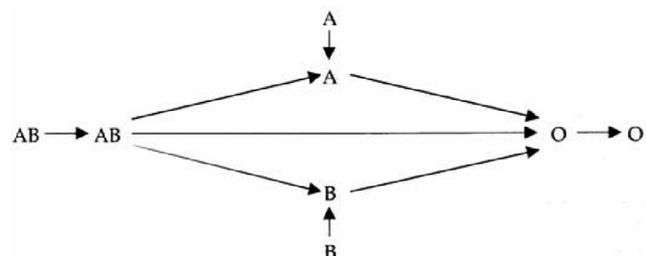


Fig. 2 Respect de la compatibilité ABO pour la transfusion de plasma thérapeutique

En France, les plasmas thérapeutiques disponibles sont le plasma frais congelé (PFC) ou le plasma lyophilisé (PLYO). Le lecteur doit garder à l'esprit, lorsqu'il analyse la littérature médicale internationale, que d'autres formes sont couramment utilisées dans les pays anglo-saxons (plasma décongelé conservé sept jours à 4 °C, plasma conservé liquide...) [10,11]. La composition des différents plasmas disponibles en France est indiquée dans le Tableau 1.

Plasma frais congelé

Il bénéficie d'une sécurisation vis-à-vis du risque infectieux :

- soit par quarantaine : PFC-Se : il est congelé sans subir de traitement physicochimique, puis conservé pendant 60 jours, durée permettant de détecter une séroconversion de virus dépistable chez le donneur (VIH, VHB, VHC, HTLV) qui est alors reconvoqué à cette date pour effectuer ces sérologies ;
- soit par viroatténuation utilisant le traitement par amotosalen : PFC-IA : le plasma est traité par un psoralène, l'amotosalen, puis illuminé par les UVA, empêchant ainsi la réplication des agents pathogènes ;
- la sécurisation par utilisation de solvant-détergent n'est plus réalisée en France depuis que le laboratoire Octapharma a obtenu de breveter cette technique associée à la production de plasma à partir d'un très grand pool de donneurs dans des conditions industrielles. Ce produit, attendu en France pour le courant de l'année 2016, sera considéré comme un médicament dérivé du sang, pouvant faire l'objet d'un appel d'offres. Ses conditions de distribution et de surveillance ne sont pour l'heure pas connues.

Le PFC est conservé à une température inférieure à -25° et est utilisable pendant un an. La décongélation est effectuée au bain-marie à 37°, pendant 30 à 50 minutes. Le PFC décongelé doit être transfusé dans les six heures après décongélation.

Plasma lyophilisé

Le PLYO, initialement conçu pour les opérations extérieures et produit par le CTSA, est préparé à partir de PFC traité par amotosalen puis lyophilisé. Il permet l'apport de plasma thérapeutique après moins de six minutes de reconstitution avec 200 ml d'eau pour préparation injectable, sans nécessité de conservation réfrigérée. Il s'agit d'un plasma universel, provenant de plasmas de dix donneurs, exempt d'anticorps immuns anti-A ou anti-B. Il peut se conserver entre 2 et 25 °C durant deux ans. Il est maintenant utilisé en métropole dans les hôpitaux militaires dans le cadre de transfusions urgentes afin de ne pas avoir à attendre le délai de décongélation ou bien lorsque le contexte ne permet pas le stockage en température négative (transport sanitaire aérien ou assistance médicale en haute mer).

Indications

Les indications du plasma sont précises :

- coagulopathie grave de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation, associée à un saignement actif ou avant un geste invasif ;
- hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de la coagulation ;
- déficits en facteurs de la coagulation quand la fraction coagulante spécifique n'est pas disponible, notamment par l'apport de facteur V, protéine S et plasminogène.

L'anomalie profonde de la coagulation associe un fibrinogène inférieur ou égal à 1 g/l, un taux de prothrombine (TP) inférieur à 40 % et un temps de céphaline activé (TCA) supérieur à 1,5 fois le témoin.

À ces trois indications sont ajoutés : le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique de l'adulte.

Tableau 1 Composition des différents plasmas thérapeutiques homologues disponibles en France d'après [1]. PFC-Se : plasma frais congelé sécurisé par quarantaine

Paramètres	Unités	PFC-Se	PFC-IA	PLYO	Normes physiologiques
Fibrinogène	g/l	2,8 (2,1-4,1)	2,7 (1,9-4,4)	2,4 (2,0-2,9)	2-4
Facteur V	UI/ml	1,0 à 1,1 (0,5-1,5)	1,0 (0,7-1,5)	0,7 (0,4-0,9)	0,7-1,2
Facteur VIII	UI/ml	0,9 à 1,1 (0,4-2,0)	0,8 (0,3-1,2)	0,7 (0,5-1,1)	0,5-1,5
Facteur XI	UI/ml	0,9 à 1,0 (0,4-1,5)	0,6 (0,4-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,5-1,4
Protéine C	UI/ml	1,1 à 1,2 (0,7-1,7)	0,9 (0,6-1,2)	0,9 (0,8-1,1)	0,7-1,2
Protéine S	UI/ml	1,3 à 1,4 (0,6-2,9)	1,0 (0,6-1,8)	0,9 (0,7-1,1)	0,7-1,4
Antithrombine III	UI/ml	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,7-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,8-1,2
$\alpha 2$ antiplasmine	UI/ml	1,0 (0,8-1,3)	0,8 (0,6-0,9)	0,9 (0,9-1,0)	0,8-1,2

PFC-IA : plasma frais congelé sécurisé par viroatténuation utilisant le traitement par amotosalen ; PLYO : plasma lyophilisé.

Selon le contexte de survenue des anomalies, les recommandations de la HAS de 2012 [1] retenaient certaines particularités :

- en neurochirurgie, les seuils transfusionnels seront plus élevés : en l'absence d'hémorragie massive, l'objectif est une valeur de TP supérieure à 50 % chez un traumatisé crânien grave et supérieur à 60 % pour la pose d'un capteur de pression intracrânienne ;
- en chirurgie cardiovasculaire, la transfusion de PFC ne se conçoit qu'en cas de saignement microvasculaire associé à un déficit en facteur de la coagulation.

Ces particularités n'apparaissent pas dans les recommandations européennes qui ne retiennent comme indication à correction du TP que la pose d'un capteur de pression intracrânienne dans le cadre d'une défaillance des fonctions hépatiques [12].

Les recommandations françaises de 2012 ajoutent deux indications exceptionnelles :

- absence de disponibilité des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) pour antagoniser les AVK en cas d'hémorragie grave ;
- absence de disponibilité de CCP ne contenant pas d'héparine pour antagoniser les AVK en cas d'hémorragie grave chez un patient aux antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

Les recommandations européennes ne font pas allusion à de telles indications ni en chirurgie réglée [12] ni en urgence traumatologique [5]. Les recommandations françaises de 2015 sur la réanimation du choc hémorragique inversent la proposition en recommandant de ne pas utiliser de plasma dans ce cadre, sauf en l'absence de CCP [4].

La posologie est de 10 à 15 ml/kg de poids.

Transfusion massive : une thérapeutique « multi-PSL »

Après avoir été longtemps identifiée par sa définition statistique (au moins dix CGR en 24 heures), la transfusion massive est définie maintenant sur des délais plus courts et plus proches des préoccupations des cliniciens : cinq CGR en trois heures [13], trois en une heure [14], voire même la nécessité de transfuser au moins un CGR dès l'accueil d'un traumatisé [15,16]. Les recommandations européennes de 2016 sur la prise en charge du traumatisme hémorragique font une recommandation à part entière de la reconnaissance précoce de cette entité sur la combinaison de l'examen clinique, de critères physiologiques et anamnestiques [5].

Très schématiquement pour une transfusion massive, comparée aux schémas transfusionnels classiques, la transfusion de plasma et de CGR avec un ratio élevé, c'est-à-dire

compris entre 1:2 et 1:1, diminue de moitié la mortalité à 24 heures [17]. Ce gain n'est observé que si l'administration de plasma débute très précocement [18,19]. Aussi, les recommandations françaises et européennes sur le choc hémorragique préconisent-elles d'utiliser un ratio plasma : CGR compris entre 1:2 et 1:1, et de débiter la transfusion de plasma le plus précocement possible [4,5]. Il faut souligner que, s'ils peuvent concourir à la reconnaissance de la coagulopathie traumatique, les tests biologiques conventionnels n'ont aucune place dans les algorithmes de transfusion massive. Les seuls tests de coagulation utilisables sont fournis par la viscoélastographie, dont l'impact sur l'évolution du patient est encore un sujet d'étude [20]. Concernant la transfusion plaquettaire, les recommandations de la HAS sont de transfuser un MCP pour quatre à six CGR [3], et celles sur le choc hémorragique préconisent de maintenir la numération plaquettaire au-dessus de 50 G/l [4,5].

Ces recommandations reposaient sur dix études de cohorte rétrospectives (3 602 patients) retrouvant une diminution de la mortalité des patients nécessitant une transfusion massive de l'ordre de 20 % lorsque le ratio plaquettes/CGR croît [21–30]. De plus, le bénéfice clinique est encore plus marqué lorsque la transfusion plaquettaire est associée à une transfusion de plasma et lorsque le ratio plaquettes/plasma/CGR se rapproche de 1/1/1, ce qui correspond à un CPA pour six CGR. Ces données rétrospectives ont ouvert la voie à une vaste étude de cohorte prospective qui retrouvait un meilleur pronostic non seulement associé avec le ratio plaquettes/CGR, mais aussi avec la précocité d'administration des plaquettes [31], puis à une vaste étude randomisée contrôlée (étude PROPPR : 680 traumatismes hémorragiques) [15]. Cette dernière étude, si elle échouait à retrouver une supériorité à un ratio plaquettes/plasma/CGR de 1/1/1 par rapport à un ratio 1/1/2 sur la mortalité à 24 heures et 30 jours, qui étaient les exigences réglementaires de la FDA [32], retrouvait cependant une diminution d'un tiers de la mortalité par exsanguination dans le groupe ayant reçu un ratio de 1/1/1 [15].

Transfusion de sang total

Après avoir été utilisé aux États-Unis jusqu'au début des années 1990, le sang total n'est maintenant utilisé que dans les opérations militaires où, quand il est collecté sur les théâtres d'opérations militaires, il permet de surmonter les contraintes logistiques, notamment pour la transfusion plaquettaire. Le recours au sang total a déjà été couramment utilisé sur les théâtres de guerre [33] où il a montré une réelle efficacité en termes de pronostic sur les blessés traumatisés [34]. Les donneurs militaires sont présélectionnés avant le départ en opération extérieure, la qualification biologique du don a minima sur le terrain consiste en un groupage sanguin ABO-D ainsi qu'un dépistage VIH, VHB et VHC. Une

qualification complète est effectuée a posteriori au CTSA où sont envoyés les prélèvements réalisés sur le théâtre d'opérations [35–38]. Les recommandations de 2015 sur la transfusion plaquettaire évoquent le recours à une telle procédure « lors de catastrophes civiles équivalentes aux situations militaires » sur décision institutionnelle [3].

Quelles ont été les évolutions ces 15 dernières années ?

Les PSL disponibles en 2016 ne sont plus exactement semblables à ceux distribués à la fin des années 1990. En ce qui concerne les CGR, la déleucocytation instaurée en 1997 pour tous les produits est devenue encore plus performante avec un contenu résiduel de leucocytes inférieur à 10^6 par poche.

En ce qui concerne le plasma thérapeutique, la sécurisation par quarantaine après s'être presque totalement effacée devant les techniques de viroatténuation a refait son apparition. La perspective de l'irruption du plasma manufacturé par Octapharma y est sans doute pour beaucoup en entraînant l'arrêt de la production française de plasma inactivé par solvant-détergent. Quelques années plus tôt, la production de plasma inactivé par bleu de méthylène avait été arrêtée devant l'émergence de réactions allergiques [39]. Depuis les recommandations de 2012, l'usage du PLYO n'est plus réservé aux opérations militaires, et la consommation accrue de plasma induite par les nouvelles données sur la thérapeutique transfusionnelle du choc hémorragique a enrichi les données disponibles sur ce produit [40–42].

Enfin en ce qui concerne les plaquettes, nous avons évoqué plus haut les raisons ayant conduit à privilégier les MCP par rapport aux CPA.

Quelles sont les pistes d'avenir ?

Des travaux sont en cours pour appliquer les techniques de viroatténuation aux CGR. De telles techniques permettraient d'une part aux pays développés de faire face à l'irruption de micro-organismes non inclus dans les tests de détection virale et d'autre part de fournir aux pays émergents un moyen simple d'assurer la sécurité de leur approvisionnement.

Il est possible que des sociétés privées acquièrent la technologie permettant de produire du PLYO, jusqu'à présent produit uniquement par le CTSA. L'exemple de l'ouverture du marché français à la fourniture d'un « plasma-médicament » disponible sur appel d'offres nous montre que cela est possible. Cela simplifierait la disponibilité immédiate du plasma conformément aux recommandations sur le choc hémorragique [4] et dispenserait les dépôts de produits sanguins de

la maintenance des congélateurs dédiés aux PFC comme de celle des dispositifs de décongélation.

Concernant la transfusion plaquettaire, si les pratiques concernant la transfusion plaquettaire prophylactique, ayant pour objectif l'élévation la plus durable possible de la numération plaquettaire, ne sont pas remises en cause, l'Institut de recherche chirurgicale de l'armée américaine poursuit des travaux prometteurs sur l'utilisation de plaquettes réfrigérées dans le cadre de la traumatologie [43,44] ainsi que sur la production de plaquettes lyophilisées [45].

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- (2012) Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications. Ansm-Has
- (2014) Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Ansm-Has
- (2015) Transfusion de plaquettes : produits, indications. Ansm-Has
- Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, et al (2015) Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Reanim* 1:62–74
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al (2016) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 20:100
- Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, et al (2015) Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 115:511–9
- Souweine B, Van der Linden T, Dupic L, et al (2011) Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues). Prise en charge des thrombopénies en réanimation (pathologies gravidiques exclues). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation du Groupe francophone de réanimation et du Groupe d'étude hémostasie thrombose (GEHT) de la Société française d'hématologie (SFH). *Réanimation* 20:264–70
- 2013) Massive transfusion in trauma guidelines. American College of Surgeons. Quality improvement project: trauma resuscitation best practice guidelines. American College of Surgeons, Chicago (IL)
- Zielinski MD, Schrager JJ, Johnson P, et al (2015) Multicenter comparison of emergency release group A versus AB plasma in blunt-injured trauma patients. *Clin Transl Sci* 8:43–7
- Spinella PC, Frazier E, Pidcock HF, et al (2015) All plasma products are not created equal. *J Trauma Acute Care Surg* 78:S18–S25
- Martinaud C, Cauet A, Sailliol A (2013) Therapeutic plasmas available worldwide. *Transfus Clin Biol* 20:255–60
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al (2013) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30:270–382
- Godier A, Samama CM, Susen S (2013) Prise en charge en 2013 de l'hémorragie aiguë massive : réponses à sept questions. *Transfus Clin Biol* 20:55–8

14. McDaniel LM, Etilchill EW, Raval JS, Neal MD (2014) State of the art: massive transfusion. *Transfus Med* 24:138–44
15. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al (2015) Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ration and mortality in patients with severe trauma. *JAMA* 313:471–82
16. Holcomb JB, Fox EE, Wade CE (2013) The Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) study. *J Trauma Acute Care Surg* 75:S1–S2
17. Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM (2013) Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury* 44:1693–9
18. de Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, et al (2011) Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma (CME). *Transfusion* 51:1925–32
19. Radwan ZA, Bai Y, Matijevic N, et al (2013) An emergency department thawed plasma protocol for severely injured patients. *JAMA Surg* 148:170–5
20. Schöchl H, Schlimp CJ (2014) Trauma bleeding management: the concept of goal-directed primary care. *Anesth Analg* 119:1064–73
21. Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, et al (2008) Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma* 65:527–34
22. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al (2008) Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 248:447–58
23. Johansson PI, Swiatek F, Jorgensen L, et al (2008) Intraoperative platelet and plasma improves survival in patients operated for a rAAA: a follow-up evaluation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36:397–400
24. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, et al (2009) Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 66:41–9
25. Perkins JG, Cap AP, Spinella PC, et al (2009) An evaluation of the impact of apheresis platelets used in the setting of massively transfused trauma patients. *J Trauma* 66:S77–S84; discussion S84–5
26. Johansson PI, Stensballe J (2009) Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 96:111–8
27. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, et al (2009) A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 197:565–70
28. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, et al (2010) Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 50:493–500
29. Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, et al (2010) Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 69:46–52
30. Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, et al (2010) The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg* 211:573–9
31. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al (2013) The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 148:127–36
32. Weiskopf RB (2012) Reconstructing deconstructed blood for trauma. *Anesthesiology* 116:518–21
33. Spinella PC, Reddy HL, Jaffe JS, et al (2012) Special article: fresh whole blood use for hemorrhagic shock: preserving benefit while avoiding complications. *Anesth Analg* 115:751–8
34. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, et al (2009) Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 66: S69–S76
35. Esnault P, Cungi PJ, Romanat PE, et al (2013) Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médicochirurgical de Kaboul. *Ann Fr Anesth Reanim* 32:670–5
36. Sailliol A, Ausset S, Peytel E (2010) La transfusion en situation d'exception, expérience du service de santé des armées. *Transfus Clin Biol* 17:279–83
37. Sailliol A, Clavier B, Cap A, Ausset S (2010) Déclinaisons militaires françaises des directives européennes en matière d'hémovigilance. *Transfus Clin Biol* 17:315–7
38. Sailliol A, Plang S, Martinaud C, et al (2014) Hémovigilance et sécurité transfusionnelle en opération extérieure. *Transfus Clin Biol* 21:229–33
39. Dewachter P, Castro S, Nicaise-Roland P, et al (2011) Anaphylactic reaction after methylene blue-treated plasma transfusion. *Br J Anaesth* 106:687–9
40. Sailliol A, Martinaud C, Cap AP, et al (2013) The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. *Transfusion* 53:65S–71S
41. Martinaud C, Civadier C, Ausset S, et al (2012) In vitro hemostatic properties of French lyophilized plasma. *Anesthesiology* 117:339–46
42. Martinaud C, Ausset S, Deshayes AV, et al (2011) Use of freeze-dried plasma in French intensive care unit in afghanistan. *J Trauma* 71:1761–5
43. Pidcoke HF, Spinella PC, Ramasubramanian AK, et al (2014) Refrigerated platelets for the treatment of acute bleeding: a review of the literature and reexamination of current standards. *Shock* 41:51–3
44. Nair PM, Pidcoke HF, Cap AP, Ramasubramanian AK (2014) Effect of cold storage on shear-induced platelet aggregation and clot strength. *J Trauma Acute Care Surg* 77:S88–S93
45. Cap AP, Perkins JG (2011) Lyophilized platelets: challenges and opportunities. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 70:S59–S60