

# Transfusions de plasma en réanimation pédiatrique

## Plasma Transfusions in the Pediatric Intensive Care Unit

S. Labarinas · D. Arni · O. Karam

Reçu le 24 janvier 2014 ; accepté le 10 juin 2014  
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** Alors que les transfusions sanguines sont utilisées depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, le plasma n'est disponible que depuis 1941. Pendant la Seconde Guerre mondiale puis la guerre de Corée, le plasma était principalement utilisé comme remplissage vasculaire. L'indication aux transfusions de plasma a depuis été progressivement modifiée, pour devenir principalement un moyen de corriger des déficits en facteurs de la coagulation ou de prévenir des saignements. Actuellement, c'est un traitement fréquemment utilisé dans les unités de réanimation adultes et pédiatriques.

De nombreuses études observationnelles ont cependant montré que les transfusions de plasma ne corrigent pas les troubles modérés de la coagulation. De plus, des études épidémiologiques récentes ont également décrit que ces transfusions sont associées à une augmentation de la morbidité et mortalité chez les patients sévèrement malades. C'est pourquoi le plasma, comme n'importe quel autre traitement, ne devrait être utilisé que si les bénéfices dépassent les risques. La plupart des experts, basés sur des données observationnelles, conseillent donc de limiter son utilisation aux patients avec un saignement massif, ou en présence d'un saignement actif associé à un trouble de la coagulation documenté et d'éviter l'utilisation du plasma en l'absence de saignement quels que soient les résultats de l'hémostase.

Dans cette revue, nous allons revoir l'évidence actuellement disponible sur les transfusions de plasma et discuter de ses indications.

**Mots clés** Transfusion · Plasma · Dérivé du plasma · Effet clinique

**Abstract** Whereas red blood cell transfusions have been used since the nineteenth century, plasma has only been available since 1941. It was originally mainly used as

volume replacement, mostly during World War II and the Korean War. Over the years, its indication has shifted to correcting coagulation factors deficiencies or to preventing bleeding. Currently, it remains a frequent treatment in the intensive care unit, both for critically ill adults and children.

However, observational studies have shown that plasma transfusion fail to correct mildly abnormal coagulation tests. Furthermore, recent epidemiological studies have shown that plasma transfusions are associated with an increased morbidity and mortality in critically ill patients. Therefore, plasma as any other treatment has to be used when the benefits outweigh the risks. Based on observational data, most experts suggest limiting its use either to massively bleeding patients, or bleeding patients who have documented abnormal coagulation tests, and refraining for transfusing plasma to non-bleeding patients whatever their coagulation tests.

In this paper, we will review current evidence on plasma transfusions and discuss its indications.

**Keywords** Transfusion · Plasma product · Clinical effect

### Qu'est-ce que le plasma ?

Obtenu grâce à un don de sang total, le plasma est un produit biologique contenant la portion acellulaire du sang après centrifugation ou plasmaphérèse. Le volume d'une unité de plasma est habituellement de 200 à 250 ml, tandis que celui dérivé des plasmaphérèses atteint 600 ml. La disponibilité du plasma remonte à 1941. Son utilisation était alors principalement réservée à des fins de remplissage vasculaire [1] après chocs traumatiques dans le contexte de la Seconde Guerre mondiale et de la guerre de Corée [2]. Avec l'apparition des cristalloïdes et de l'albumine purifiée, ainsi qu'avec la découverte de la transmission de l'hépatite et des effets secondaires liés aux transfusions, son utilisation a progressivement évolué.

S. Labarinas (✉) · D. Arni · O. Karam  
Néonatalogie et soins intensifs pédiatriques,  
hôpitaux universitaires de Genève,  
rue Willy-Donzé 6, CH-1211 Genève 14  
e-mail : sonia.labarinas@hcuge.ch

## Constitution du plasma

Le plasma contient de nombreuses molécules biologiquement actives [3] :

- protéines : 55 g/l ;
  - 60 % : albumine ;
  - 5 % : facteurs de la coagulation : 1 ml de plasma contient environ une unité de chaque facteur de la coagulation avec une certaine variabilité [4] ;
  - Fibrine ;
  - Immunoglobulines ;
  - antithrombine, protéine C et S ;
- autres protéines : cytokines ;
- électrolytes : glucose (30 mmol/l), sodium (172 mmol/l), potassium (15 mmol/l) [5] ;
- citrate (pour stabilisation).

## Produits du plasma

Le plasma est déleucocyté puis congelé dans les délais nécessaires au maintien de l'activité des facteurs de la coagulation. En effet, la température ambiante rend les facteurs de la coagulation instables de par leur courte demi-vie, particulièrement les facteurs V (FV) et VIII (FVIII) [6]. Le plasma doit donc être rapidement congelé au minimum à -18 °C, afin de maintenir l'activité des facteurs thermolabiles.

Différents produits peuvent être confectionnés à partir du plasma :

- plasma frais congelé (PFC) : plasma congelé à -18°C, dans les 8 heures suivant sa récolte, pouvant être stocké pendant une année ;
- plasma congelé (PC) : plasma congelé dans les 24 heures suivant sa récolte. La proportion des facteurs de coagulation est similaire au PFC, mis à part le FVIII (60-85 % de sa valeur de base) [6,7]. Ces valeurs sont cependant adéquates pour assurer une hémostase correcte ;
- plasma frais congelé groupé (*pooled fresh frozen plasma*) : une unité de PFC d'un seul donneur contient une grande variabilité du niveau des facteurs de coagulation [3]. C'est pourquoi le regroupement de plasma dérivé de différents donneurs (isogroupes ABO) permet de maintenir des concentrations constantes de ces facteurs. Cette forme de stockage augmente cependant le risque de transmission de maladies infectieuses.
- Afin de diminuer cette complication, de nombreuses méthodes d'inactivation de pathogènes sont utilisées, comme le traitement par solvant-détergent (SD). Celui-ci diminue la concentration des virus avec enveloppe lipidoprotidique comme les virus des hépatites B et C et les rétrovirus. Il n'a cependant pas d'effet sur le virus de l'hépatite A et le parvovirus. Le SD-plasma semble également

diminuer la concentration des *Human Leucocyte Antigens* (HLA) et des lipides bioactifs, ce qui pourrait diminuer la survenue d'effets secondaires immunologiques [8]. Il comporte également une baisse de l'activité du facteur von Willebrand (FvW), du FVIII et de la protéine S. C'est pourquoi ce type de plasma ne devrait pas être utilisé chez les patients souffrant d'un déficit sévère en IgA ou protéine S [9]. Malgré ces différences entre le SD-plasma et le PFC, ils sont considérés comme interchangeable dans la plupart des pays européens.

- Il existe d'autres méthodes d'inactivation des pathogènes comme le bleu de méthylène (BM), la lumière ultraviolette avec riboflavine et les psoralènes. Le PFC traité avec BM a une baisse de l'activité du FVIII et du fibrinogène. Tous ces traitements d'atténuation d'agents pathogènes induisent donc une perte d'activité de certaines protéines plasmatiques, mais leur utilisation thérapeutique reste cependant acceptable ;
- plasma décongelé : le PFC ou PC dégelé à 37°C (si dégelé à 4°C, formation de cryoprécipités) puis conservé pendant cinq jours entre 1°C et 6°C [10]. Ce type de plasma a l'avantage d'être disponible immédiatement. Il peut donc être utilisable chez des patients avec saignement massif. Cependant, il ne devrait pas être administré chez les patients avec déficit spécifique en FV ou FVIII en raison de l'activité diminuée de ces facteurs-ci dans ce type de plasma [1]. Ce produit n'est pas autorisé en France.

## Effets cliniques du plasma

### Effet des transfusions de plasma sur les tests de coagulation

En raison de son contenu en facteurs de la coagulation [3], l'indication principale des transfusions de plasma vise à corriger des troubles de la coagulation [1]. Chez les patients avec saignement massif, un remplissage vasculaire important avec cristalloïdes et concentrés de globules rouges (CGR) mène à une coagulopathie de dilution ainsi qu'à une consommation de facteurs. Comme l'apparition précoce d'un choc et d'une coagulopathie est fortement associée avec une mortalité accrue [11], les transfusions de plasma peuvent représenter une mesure salvatrice en améliorant ces déficits [12]. Elles ont en effet montré des corrections partielles de niveaux d'*international normalized ratio* (INR) fortement perturbés [13].

Dans des situations moins graves, l'impact du plasma sur les tests de la coagulation n'a été étudié que depuis 2006, avec l'évaluation d'Abdel-Wahab et al. de l'effet des transfusions sur l'INR dans une unité de réanimation adultes [14]. Sur 121 patients ayant reçu du plasma pour des INR

modérément perturbés (INR < 1,85), un seul patient (0,8 %) a été capable de corriger son INR (<1,1), et ceci indépendamment de la quantité de plasma reçue. Ils ont donc conclu que les transfusions de plasma ne corrigeaient pas les troubles modérés de la coagulation.

Ceci a été confirmé la même année par une autre étude observationnelle de Holland et al. montrant que les transfusions de plasma ne corrigent pas des niveaux d'INR <2,0-2,5 [13].

Aucune étude de ce type n'a cependant été effectuée chez les enfants.

En conclusion, les données observationnelles suggèrent que les transfusions de plasma améliorent le devenir des patients avec saignement massif, mais n'ont cependant pas d'effet chez des patients avec des troubles modérés de la coagulation.

### Effet des transfusions de plasma sur le système immunitaire

En raison de son contenu en substances biologiquement actives, comme les cytokines, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le plasma pouvait déclencher une altération du système immunitaire. Cette immunomodulation associée aux transfusions (TRIM) a été décrite avec les transfusions de tous les dérivés sanguins. Les effets TRIM pourraient également être provoqués par :

- les cellules mononuclées allogéniques ;
- les médiateurs solubles dérivés des globules blancs ;
- les peptides anti-HLA solubles circulant dans le plasma allogénique [15].

Le plasma déleuocyté avant son stockage semble diminuer le risque de TRIM [16]. Cependant, des études in vitro ont révélé que, malgré cette déleuocytation, de hauts niveaux de *Tumor necrosis factor* (TNF) et d'interleukine-10 (IL-10) persistent après transfusion [17]. D'autres études ont également décrit les différents effets de la filtration de ces interleukines, de l'histamine et du TNF [18]. Les conséquences cliniques de ces changements n'ont néanmoins pas été établies [19].

Toutes ces études in vitro suggèrent donc que le plasma est biologiquement actif et pourrait induire des réactions immunologiques chez le receveur. Toutefois, l'impact clinique précis de ces substances n'a pas encore été établi.

### Effets secondaires du plasma

#### Infections

Le plasma comporte un risque de transmission de maladies infectieuses, comme pour toute autre transfusion d'un dérivé sanguin. Le risque d'infections bactériennes est cependant

moins important (< 0,1/100 000) que lors de transfusions d'un CGR (0,4/100 000) ou de plaquettes (2,9/100 000) [20]. Ceci est probablement dû au processus de congélation per se, rendant les bactéries inactives.

Afin de limiter ce risque, en particulier en ce qui concerne le plasma frais congelé groupé, de nombreuses méthodes d'inactivation de pathogènes, décrites plus haut, sont utilisées, ainsi que le dépistage des donneurs (Tableau 1). De plus, la déleuocytation élimine certaines bactéries, certains virus et la plupart des protozoaires. La congélation n'élimine cependant pas les virus libres comme les virus des hépatites A, B et C, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1 +2, le parvovirus B19 et les prions. Le Tableau 2 montre l'incidence du risque de transmission de certains virus pour le PFC et le SD-PFC en comparaison avec les CGR.

### Syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnel (TRALI)

Le TRALI, ou œdème pulmonaire lésionnel lié à la transfusion, est une entité clinique définie par la survenue jusqu'à 6 heures après la fin d'une transfusion d'un œdème pulmonaire non lié à une surcharge volumique. Les caractéristiques cliniques peuvent être identiques à d'autres causes d'œdème pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire, hypoxie,

**Tableau 1** Tests sanguins requis pour les donneurs de plasma frais congelé

| Tests sanguins   |         |
|--|---------|
| VIH 1+2  | Négatif |
| HbsAg (antigène de surface du virus de l'hépatite B)   | Négatif |
| Anticorps HCV (anticorps contre virus de l'hépatite C) | Négatif |
| Génome de HCV  | Négatif |
| Anticorps contre le <i>Treponema pallidum</i>          | Négatif |
| Alanine aminotransférase (ALT)                         | Négatif |

**Tableau 2** Incidence du risque de transmission de maladies infectieuses, selon Heiden et al. [18] et Stramer [55]

|   | PFC              | SD plasma           | CGR                 |
|---|------------------|---------------------|---------------------|
| VIH 1+2                                   | 1:10 millions    | Pas de cas rapporté | 1:2,1 millions      |
| Hépatite C                                | 1:50 millions    | Pas de cas rapporté | 1:1,9 million       |
| Hépatite B                                | 1:1-2 million(s) | Pas de cas rapporté | 1:205 000 - 488 000 |
| VIH : virus de l'immunodéficience humaine |                  |                     |                     |

infiltrat pulmonaire). C'est pourquoi cette entité est probablement sous-diagnostiquée et donc non signalée.

Le TRALI est causé par un transfert passif d'anticorps anti-HLA de donneurs allo-immunisés, de même que par l'accumulation de médiateurs bioactifs chez un patient avec un état inflammatoire préalable.

De nombreuses études adultes ont montré que le TRALI était plus fréquemment impliqué lors de transfusions de plasma et de plaquettes que lors de transfusions de CGR [21-23].

De 1996 à 2005, l'hémovigilance britannique a analysé en Grande-Bretagne 3239 rapports d'effets secondaires et événements indésirables associés aux transfusions de dérivés sanguins labiles. Vingt des 185 cas de TRALI sont survenus chez des patients pédiatriques. Le plasma ou les plaquettes étaient impliqués parmi 19 de ces 25 cas (95 %) [22-25].

### Immunomodulation

Comme déjà discuté au préalable, le plasma contient de nombreuses substances bioactives comme les cytokines, les immunoglobulines et les facteurs de coagulation.

Cette immunomodulation associée aux transfusions (TRIM) pourrait expliquer pourquoi les transfusions de plasma semblent être liées à certains effets indésirables, comme la dysfonction multiviscérale et le risque accru d'infections nosocomiales. Des études épidémiologiques adultes ont montré que des patients transfusés avec du plasma sont plus susceptibles de présenter une infection nosocomiale : odds ratio ajusté 2,99 (intervalle de confiance à 95 % [95 % CI], 2,28-3,03) [26] ou une détresse respiratoire [22].

Une étude pédiatrique rétrospective a évalué l'association entre le plasma et la mortalité chez 380 enfants avec un œdème pulmonaire lésionnel [27]. Les auteurs ont montré une augmentation significative de la mortalité (8 %) pour chaque ml/kg de PFC transfusé chez ces patients, après avoir ajusté pour la gravité à l'admission et les coagulopathies. Nous avons récemment publié une étude épidémiologique prospective comprenant 831 enfants admis en réanimation pédiatrique. L'odds ratio ajusté de l'augmentation de l'incidence de la morbidité et des infections nosocomiales était respectivement de 3,2 (95 % CI 1,6-6,6) et 2,3 (95 % CI 1,0-5,3). Il y avait également une différence significative de la durée ajustée du séjour en réanimation [28].

En conclusion, bien que ces études non randomisées puissent être biaisées, les transfusions de plasma semblent être fortement associées à une mauvaise évolution clinique, probablement dû à leurs propriétés immunomodulatrices.

### Réactions allergiques

L'anaphylaxie secondaire aux transfusions de plasma est extrêmement rare. En Grande-Bretagne, seulement 23 réac-

tions allergiques et 25 anaphylaxies ont été rapportées en six ans [1]. En 2010, des réactions allergiques sont survenues lors de 0,05 % des transfusions plasmatiques en France [20].

### Autres réactions

Les transfusions de plasma sont associées avec une entité connue sous l'acronyme TACO (*transfusion-associated circulatory overload*), soit une surcharge volémique liée à la transfusion. Un TACO survient lorsque le système circulatoire du receveur est dépassé par le volume de produits sanguins transfusés. Les caractéristiques cliniques sont une dyspnée aiguë, ainsi qu'une hypertension, une tachypnée et une tachycardie. Une augmentation significative du niveau du *Brain-type natriuretic peptide* (BNP) différencie le TACO du TRALI. La prévalence exacte du TACO est cependant inconnue : la proportion d'adultes qui développent un TACO suite à une transfusion de plasma varie de 0,001 % à 4,8 % [20,29]. De plus, il n'y pas de données pédiatriques spécifiques.

Les transfusions de plasma ont aussi été associées à une toxicité du citrate, décrites après des transfusions rapides d'un grand volume de plasma [30]. Les dérivés sanguins sont anticoagulés avec du citrate. Lors de la transfusion, celui-ci se lie au calcium ionisé et au magnésium. En cas de transfusion massive, la capacité du foie à éliminer le citrate est dépassée, surtout lors d'hyperthermie, d'hypotension et particulièrement en présence d'une hépatopathie. Tout ceci mène donc à une baisse du calcium ionisé (augmentation de la différence entre le calcium ionisé et le calcium total) et/ou une hypomagnésémie. Une alcalose métabolique peut également se développer secondairement à l'accumulation de bicarbonate, le métabolite dérivé du citrate.

### Usage actuel du plasma

En 2010, 382 449 unités de plasma ont été transfusées en France [20] et 4 484 000 unités aux États-Unis [31]. Près de 3 % de toutes les admissions pédiatriques [32] et plus de 10 % de toutes les atteintes sévères pédiatriques [27] ont bénéficié d'une transfusion de plasma pendant leur séjour, ce qui en fait un traitement fréquemment utilisé.

Lorsque les médecins prescrivent une transfusion de plasma, ils espèrent généralement corriger un trouble de la coagulation en rétablissant des niveaux corrects de facteurs de la coagulation. Le but de cette correction est soit thérapeutique (afin d'arrêter un saignement) ou prophylactique (avant une procédure invasive ou une chirurgie à risque de saignement). Il semblerait que la majorité du plasma administré l'est dans un but préventif. En 2004, Dzik et al. ont décrit que le motif le plus fréquemment invoqué pour transfuser du plasma était de « préparer » un patient avec un INR élevé à des procédures invasives [33]. Lauzier et al. ont

également montré que les transfusions de plasma étaient souvent administrées à des patients qui ne saignaient pas [34]. Dans une autre étude prospective, Arnold et al. ont mis en évidence que 60 % du plasma étaient prescrits soit à des patients qui ne saignaient pas, soit à des patients dont les tests de la coagulation étaient dans la norme [35]. Lors d'un audit, Shariff et al. ont déterminé que l'utilisation de plasma dans leur centre était inappropriée dans 34 % des cas et ont conclu que ceci était dû à une connaissance limitée de son utilisation dans des situations spécifiques et à la méconnaissance des risques liés à la transfusion [36].

Nous avons récemment présenté les seules données pédiatriques concernant la pratique actuelle. Dans cette enquête, plus de deux tiers des réanimateurs pédiatriques prescriraient du plasma à des enfants sans saignement. La médiane d'INR qui justifierait cette transfusion se trouvait entre 2,0 et 2,5, selon la situation clinique [37].

Tous ces exemples ne font que souligner une importante hétérogénéité dans la pratique des transfusions de plasma, ce qui justifie probablement le besoin d'établir des seuils de transfusion basés sur d'avantage d'évidence. Une fois que des études randomisées contrôlées auront établi les meilleures stratégies transfusionnelles, il faudra les mettre en pratique. Des campagnes éducatives ainsi que des questionnaires de type audits prospectifs ont engendré une diminution significative du nombre de transfusions de plasma administrées de façon inappropriée [38].

## Transfusion de plasma en réanimation pédiatrique

Les recommandations suivantes sont basées sur des guidelines internationaux [1,30,39,40].

### Trigger adéquat

Afin de pouvoir comprendre quelle valeur de test de laboratoire justifie une transfusion, il nous semble utile de rappeler la différence entre le taux de prothrombine (TP) et l'INR. En effet, il y a une grande variabilité entre les résultats des tests d'hémostase, chaque laboratoire ayant ses propres valeurs de références. En exprimant le TP en %, on exprime de facto le résultat, mesuré initialement en secondes, en une proportion de la valeur normale du laboratoire. Pour obtenir un TP ratio, il faut inverser cette proportion. Ainsi, pour un TP à 80 %, le TP ratio est de  $100/80=1,25$ . Pour un TP à 67 %, le TP ratio est à  $100/67=1,5$ .

Ce TP ratio est corrélé exponentiellement à l'INR, puisque l'INR est le TP ratio normalisé pour l'évaluation d'un antivitamine K ( $INR = [TP \text{ Patient (s)} / TP \text{ Contrôle (s)}]^{ISI}$ , où ISI est le facteur de correction). Le facteur de correction ISI varie en fonction du test de laboratoire utilisé, de

0,87 à 1,77 [41]. Ainsi, un TP à 67 % pourrait correspondre à un INR de 1,4 ou à un INR de 2, si le test de laboratoire utilisé à un ISI de 0,9 ou 1,7, respectivement.

Puisque les résultats dépendent beaucoup du test utilisé, plusieurs auteurs estiment qu'il n'y a que l'INR qui permette de comparer des résultats entre eux. C'est pour cette raison que, par exemple, le score de sévérité de l'insuffisance hépatique (MELD score) utilise l'INR pour quantifier la coagulopathie [42].

Comme il a été démontré que les transfusions de plasma ne corrigent pas des INR <1,85 ou 2,0 [13,14], la plupart des recommandations conseillent de transfuser uniquement si l'INR > 2 [40] ou si le TP ratio ou l'aPTT ratio >1,5 [1,30].

La thromboélastographie, récemment intégrée dans la pratique clinique de certaines unités de réanimation, évalue les propriétés viscoélastiques de la formation du caillot [43]. Cette méthode permet de diminuer les besoins transfusionnels de même que les pertes sanguines chez des patients avec saignement massif [44]. Il y a cependant des données contradictoires sur la valeur prédictive des résultats des tests de thromboélastographie chez des patients avec une maladie hépatique [45,46]. De plus, il y a actuellement peu de données disponibles sur sa validité dans l'évaluation du risque de saignement dans d'autres situations, en particulier au sein d'une unité de réanimation pédiatrique. Une étude pédiatrique prospective récente, réalisée par Pekelharing et al. n'a pas révélé de meilleure corrélation entre la thromboélastographie et les tests conventionnels de la coagulation dans le suivi de saignements post-chirurgie cardiaque [47]. C'est pourquoi cette technique n'a pas encore été ajoutée dans les recommandations de transfusions de plasma.

Les médecins doivent également admettre que les tests de coagulation ne sont pas bien corrélés au risque de saignement. Segal et al. ont démontré grâce à une récente méta-analyse comprenant 25 études que le risque de saignement pendant différentes procédures (angiographie, biopsie hépatique, thoracocentèse, bronchoscopie, laparoscopie, etc.) était similaire chez les patients avec ou sans troubles de la crase sanguine [48].

### Dose adéquate

Une hémostase adéquate peut être obtenue dès 25 à 30 % de l'activité de base des facteurs de la coagulation [49]. Chez l'enfant, le volume sanguin total est d'environ 80 ml/kg et l'hématocrite est d'environ 0,4, le volume plasmatique (c'est-à-dire sans les globules rouges) est d'environ  $(1-0,4) \times 80 \text{ ml/kg} = 48 \text{ ml/kg}$ . C'est pourquoi la dose thérapeutique transfusionnelle devrait être en théorie de  $30 \% \times 48 \text{ ml/kg} = 15 \text{ ml/kg}$  afin de fournir 30 % des facteurs de la coagulation. La plupart des experts suggèrent donc de transfuser 10-15 ml/kg sans qu'aucune étude clinique n'ait évalué cette dose.

## Prescription de transfusions de plasma

Le PFC doit être ABO-compatible avec le receveur, mais des tests de compatibilités Rh et le cross-match ne sont pas requis avant une transfusion de plasma (étant donné qu'il n'y a pas de globules rouges dans le PFC), à moins que de grands volumes soient administrés. Le plasma type AB peut être administré dans des situations aiguës et graves comme donneur universel.

Normalement, il faut 20 à 30 minutes pour décongeler le PFC, dans un bain-marie spécifique. Le plasma peut également être réchauffé en 7 à 9 minutes dans un micro-onde spécifique à cette utilisation.

Suite à sa décongélation, le plasma doit être utilisé dans les quatre à six heures. Il faut également utiliser un filtre lors de son administration afin d'éviter l'infusion de microcristaux de plasma non décongelés.

## Indications prophylactiques

Une revue systématique récente comprenant 80 études randomisées contrôlées n'a pas trouvé de bénéfice significatif à l'utilisation prophylactique du plasma [51], cette stratégie thérapeutique n'est donc pas encouragée. Cependant, la plupart des experts préconisent les transfusions prophylactiques de plasma lors de chirurgie ou de procédures invasives chez des patients avec des tests de la coagulation anormaux.

## Indications thérapeutiques

- Transfusions massives : les patients avec saignement massif (transfusion de 40-80 ml/kg de CGR en 24 heures) souffrent d'une coagulopathie de dilution ainsi que d'une consommation de facteurs qui peuvent être corrigées grâce aux transfusions de plasma. La plupart des experts suggèrent de ne pas attendre les résultats des tests de coagulation avant d'administrer des unités de plasma. Le ratio optimal globules rouges/plasma/plaquettes n'est toujours pas déterminé, mais l'utilisation précoce de plasma et de plaquettes semble être associée à une meilleure évolution [52]. L'utilisation de la thromboélastographie pour guider la transfusion de plasma dans le contexte de saignements massifs devient de plus en plus fréquente. Les algorithmes basés sur celle-ci diminuent les besoins transfusionnels, de même que les pertes sanguines lors de la chirurgie cardiaque, la transplantation hépatique et les traumatismes ;
- saignements : chez les patients avec un saignement non massif, les consensus des experts stipulent que le plasma devrait être considéré uniquement si le ratio TP ou le ratio aPTT est  $> 1,5$  [1,30] ou l'INR  $> 2,0$  [40]. Il n'y a, à l'heure actuelle, aucune recommandation de transfusion

basée sur des seuils de thromboélastographie pour ce type de patient ;

- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et saignement actif : quelques médecins administrent 10-15 ml/kg de plasma en association avec le traitement de la cause sous-jacente. Cependant, cette stratégie thérapeutique n'a jamais été évaluée de manière adéquate ;
- maladie hépatique : chez les enfants bénéficiant d'une transplantation hépatique, les transfusions de plasma sont associées avec une augmentation de la mortalité dans l'année suivant la transplantation [53]. Il semble donc raisonnable de ne transfuser que dans un contexte de saignement sévère en association avec des tests anormaux de la coagulation ;
- déficits isolés en facteurs de la coagulation : chez les patients avec un déficit isolé d'un facteur de la coagulation, il est recommandé de ne transfuser du plasma que si le concentré spécifique n'est pas disponible. Ceci ne s'applique généralement que lors du déficit en facteur V ;
- neutralisation de l'effet de la warfarine : la warfarine cause un déficit fonctionnel des facteurs II, VII, IX et X de même que des protéines C et S. Le plasma devrait être utilisé dans ce but, uniquement lors d'un saignement sévère ou en présence d'un saignement intracrânien. S'il est disponible, le complexe prothrombine serait le premier choix ;
- angioœdème héréditaire (œdème de Quincke) : le but du traitement des épisodes aigus est de stopper la progression de l'œdème le plus vite possible. Le traitement le plus efficace est le concentré C1 inhibiteur ; s'il n'est pas disponible, du plasma peut alors être utilisé ;
- maladie hémorragique du nouveau-né : chez les nouveau-nés, les tests de la coagulation sont encore moins corrélés au risque de saignement que chez l'adulte. Chez les prématurés, il n'est pas recommandé de transfuser du plasma de manière prophylactique. En cas de saignement significatif, quelques experts recommandent l'administration de plasma (15 ml/kg) et de vitamine K intraveineuse.

## Recommandations actuelles contre l'utilisation de plasma

Le plasma ne devrait pas être utilisé pour corriger un INR ou PTT anormal chez des patients sans saignement chez qui aucune chirurgie ou procédure invasive est prévue, étant donné qu'il n'y a pas de corrélation entre les tests de coagulation et le risque de saignement [47].

Les recommandations actuelles déconseillent l'utilisation du plasma comme remplissage vasculaire. En effet, il a été démontré que les colloïdes ne sont pas supérieurs aux cristalloïdes [49]. En revanche, les transfusions de PFC sont associées à une moins bonne évolution [28].

## Perspectives d'avenir

Les indications aux transfusions de plasma suscitent à l'heure actuelle encore de nombreuses questions. Hormis pour les patients avec un saignement massif, nous ne savons toujours pas quel patient bénéficie réellement de ces transfusions. Est-ce approprié d'administrer des transfusions prophylactiques à des patients ayant des tests de la coagulation pathologiques uniquement en raison d'une intervention chirurgicale ? Devrions-nous transfuser du plasma chez les patients avec un saignement mineur ?

Des études randomisées contrôlées sur les stratégies transfusionnelles dans ces différentes situations cliniques devraient donc être réalisées. De plus, nous n'avons toujours pas établi à l'heure actuelle quel test de la coagulation reflète le mieux le risque de saignement. Certains experts suggèrent que la thromboélastographie serait plus appropriée que des tests classiques. Cependant, aucune étude n'a montré à l'heure actuelle qu'une stratégie transfusionnelle basée sur cette technique améliore la mortalité chez les enfants en réanimation.

## Conclusions

Les transfusions de plasma sont un traitement fréquent chez les patients en réanimation. Bien que le bénéfice clinique soit clair pour les patients avec un saignement massif, les études épidémiologiques suggèrent que dans des situations moins sévères les transfusions de plasma sont plutôt associées avec une moins bonne évolution clinique, tant chez les adultes que chez les enfants. C'est pourquoi la décision menant à cette transfusion doit être basée sur des indications individuelles, en évaluant les risques et les bénéfices.

Malheureusement, aucune étude clinique randomisée contrôlée n'a établi un seuil approprié d'administration du plasma [54]. Malgré les recommandations actuelles basées sur des données observationnelles, la plupart des médecins prescrivent du plasma selon leur propre opinion et expérience. Ceci mène donc probablement à de nombreuses transfusions non nécessaires et donc à des effets secondaires évitables.

**Conflit d'intérêt :** Les Drs Labarinas, Arni et Karam déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al (2004) Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 126:11–28
- Schmidt PJ (2012) The plasma wars: a history. *Transfusion* 52 Suppl 1:2S–4S
- Stanworth SJ, Hyde CJ, Murphy MF (2007) Evidence for indications of fresh frozen plasma. *Transfus Clin Biol* 14:551–6
- Stanworth SJ (2007) The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179–86
- Ewalenko P, Deloof T, Peeters J (1986) Composition of fresh frozen plasma. *Crit Care Med* 14:145–6
- Alhumaidan H, Cheves T, Holme S, et al (2010) Stability of coagulation factors in plasma prepared after a 24-hour room temperature hold. *Transfusion* 50:1934–42
- Cardigan R, van der Meer PF, Pergande C, et al (2011) Coagulation factor content of plasma produced from whole blood stored for 24 hours at ambient temperature: results from an international multicenter BEST Collaborative study. *Transfusion* 51:50S–57S
- Hellstern P, Solheim BG (2011) The Use of Solvent/Detergent Treatment in Pathogen Reduction of Plasma. *Transfus Med Hemother* 38:65–70
- Benjamin RJ, McLaughlin LS (2012) Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion* 52(Suppl 1):9S–19S
- Scott E, Puca K, Heraly J, et al (2009) Evaluation and comparison of coagulation factor activity in fresh-frozen plasma and 24-hour plasma at thaw and after 120 hours of 1 to 6°C storage. *Transfusion* 49:1584–91
- Borgman MA, Maegele M, Wade CE (2011) Pediatric Trauma BIG Score: Predicting Mortality in Children After Military and Civilian Trauma. *Pediatrics* 127:e892–7
- Zink K, Sambasivan C, Holcomb J (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
- Holland LL, Brooks JP (2006) Towards rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 126:133–9
- Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH (2006) Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 46:1279–85
- Vamvakas EC, Blajchman MA (2007) Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 21:327–48
- Dzik WH (2002) Leukoreduction of blood components. *Curr Opin Hematol* 9:521–6
- Schneider SO, Rensing H, Graber S (2009) Impact of platelets and fresh frozen plasma in contrast to red cell concentrate on unstimulated and stimulated cytokine release in an in vitro model of transfusion. *Scand J Immunol*, 70:101–5
- Heiden M, Seitz R (2002) Quality of therapeutic plasma-requirements for marketing authorization. *Thromb Res* 107 Suppl: S47–51
- Weisbach V, Wanke C, Zingsem, et al (1999) Cytokine generation in whole blood, leukocyte-depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox Sang* 76:100–6
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2010) Rapport Annuel Hémovigilance 2010. 2011:68
- Stramer SL (2007) Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med* 131:702–7
- Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al (2007) Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 131:1308–14
- Holness L, Knippen MA, Simmons L, et al (2004) Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 18:184–8
- Sadis C, Dubois MJ, Mélot C, et al (2007) Are multiple blood transfusions really a cause of acute respiratory distress syndrome? *Eur J Anaesthesiol* 24:355–61
- Stainsby D, Jones H, Wells AW, et al (2008) on behalf of the SHOT Steering Group: Adverse outcomes of blood transfusion

- in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996–2005. *Br J Haematol* 141:73–9
26. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al (2008) Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 36:1114–8
  27. Church G, Matthay MA, Liu K, et al (2009) Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 10:297–302
  28. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al (2013) Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 104:342–9
  29. Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH (2012) Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion* 52:160–5
  30. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al (2009) Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 7:132–50
  31. Report of the US Department of Health and Human Services: The 2009 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington DC: 2011.
  32. Puetz J, Witmer C, Huang YS, et al (2012): Widespread Use of Fresh Frozen Plasma in US Children's Hospitals Despite Limited Evidence Demonstrating a Beneficial Effect. *J Pediatr* 160:210–5
  33. Dzik W, Rao A (2004) Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 44:1393–4
  34. Lauzier F, Cook D, Griffith L, et al (2007) Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 35:1655–9
  35. Arnold DM, Lauzier F, Whittingham H, et al (2011) A multifaceted strategy to reduce inappropriate use of frozen plasma transfusions in the intensive care unit. *J Crit Care* 26:636.e7–636.e13
  36. Shariff M, Maqbool S, Butt TK, et al (2007) Justifying the clinical use of fresh frozen plasma - an audit. *J Coll Physicians Surg Pak* 17:207–10
  37. Karam O, Tucci M, Lacroix J, et al (2014) International survey on plasma transfusion. *Transfusion* 54:1125–32
  38. Damiani G, Pinnarelli L, Sommella L, et al (2010) Appropriateness of fresh-frozen plasma usage in hospital settings: a meta-analysis of the impact of organizational interventions. *Transfusion* 50:139–44
  39. Cooper ES, Bracey AW, Horvath AE, et al (1994) Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 271:777–81
  40. Expert Working Group (1997) Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *CMAJ* 156:S1–S24
  41. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al (2007) The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR (liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 46:520–7
  42. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464–70
  43. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA (2012) Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev* 26:1–13
  44. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, et al (2011) Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD007871
  45. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA (2012) Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 56:129–36
  46. Agarwal B, Wright G, Gatt A (2012) Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 57:780–6
  47. Pekelharing J, Furck A, Banya W (2013) Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit. *Int J Lab Hematol* [Epub ahead of print]
  48. Segal JB, Dzik WH (2005) Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 45:1413–25
  49. Dzik WH (2004) Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Current hematology reports* 3:324–30
  50. Finfer S, Bellomo R, Boyce N (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–56
  51. Yang L, Stanworth S, Hopewell S (2012) Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials (CME). *Transfusion* 52:1673–86
  52. 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* 66:41–8
  53. Nacoti M, Cazzaniga S, Lorusso F, et al (2012) The impact of perioperative transfusion of blood products on survival after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 16:357–66
  54. Karam O, Tucci M, Combescure C, et al (2013) Plasma transfusions strategies for critically ill patients. *Cochrane Data Base Syst Rev* 12:CD010654
  55. Stramer SL (2007) Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med* 131:702–7