

**TRANSFUSION DE PLASMA THÉRAPEUTIQUE :  
PRODUITS, INDICATIONS  
ACTUALISATION 2012**

**ARGUMENTAIRE**

### **GROUPE DE TRAVAIL**

Pr BENHAMOU D, président, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre

Dr ANDREU G, hémobiologue, Paris

Mr Aoustin L, ANSM

Dr BUSSEL A, hématologue, hémobiologue, Paris

Pr CARIOU A, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr CARLIER M, ANSM

Dr CHABANEL A, docteur ès sciences, Paris

Dr CHENAIS F, hémobiologue, Montbonnot-Saint-Martin

Pr COPPO P, hématologue, Paris

Dr DUMARCET N, ANSM

Dr FERRY N, ANSM

Dr FRANCOIS A, hémobiologue, Paris

Dr GARCIA-MERIC P, pédiatre, Marseille

Dr GODIER A, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr GOEBEL F, ANSM

Pr LASSALE B, hémobiologue, Marseille

Pr MERTES P, anesthésiste-réanimateur, Nancy

Pr OZIER Y, anesthésiste-réanimateur, Brest

Dr PETERMANN R, ANSM

Mme POUCHOL E, docteur en pharmacie, ANSM

Dr PUNTOUS M, hémobiologue, Pessac

Dr SAILLIOL A, hémobiologue, Clamart

Dr STEPHANAZZI J, brûlogue, Paris

Dr SUSEN S, hématologue, Lille

### **GROUPE DE LECTURE**

Dr CHABERNAUD, néonatalogiste, Paris

Dr DUCLOY-BOUTHORS AS, anesthésiste-réanimateur, Lille

Dr FAVIER R, hématologue, Paris

Dr JUTHIER F, chirurgien cardiaque, Lille

Dr LECONTE DES FLORIS MF, hémovigilance, Besançon

Dr LEPEU G, hématologue, Avignon

Dr MAGNY JF, néonatalogiste, Paris

Dr MEYER Francis, hémovigilance, Lyon

Dr N'GUYEN L, hémovigilance, Paris

Dr RACKELBOOM T, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr SAMAMA M, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr TOUSSAINT-HACQUARD M, docteur en pharmacie, Nancy

Dr TRAINEAU R, hématologue, Paris

Pr VALLET B, anesthésiste-réanimateur, Lille

Pr WAUTIER JL, hémobiologue, Paris

### **COMITÉ DE VALIDATION**

AMBROSI P, président, thérapeute, cardiologue, Marseille

BALLEREAU F, pharmacien, Nantes

BOUQUET S, généraliste, Villepinte

GOICHOT B, médecin interniste, Strasbourg

DE KORWIN JD, médecin interniste, Nancy

MANCERON V, médecin interniste, Colombes

RICHE C, pharmacologue, Brest

SANTANA P, généraliste, Paris

SYLVESTRE P, généraliste, Serfontain

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>DÉFINITIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>MÉTHODE GÉNÉRALE</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>LES DIFFÉRENTS PLASMAS DISPONIBLES</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 LES PLASMAS HOMOLOGUES</b> .....	<b>7</b>
1.1.1 Origine et méthode de préparation des différents plasmas homologues.....	7
Le plasma frais congelé traité par solvant-détergent : PFC-SD.....	8
1.1.2 Conditionnement des différents plasmas homologues.....	9
1.1.3 Composition des différents plasmas homologues.....	9
1.1.4 Conservation, décongélation ou reconstitution des plasmas homologues.....	11
<b>1.2 LE PLASMA AUTOLOGUE</b> .....	<b>12</b>
1.2.1 Préparation.....	12
1.2.2 Caractéristiques.....	12
1.2.3 Conservation et décongélation.....	12
<b>1.3 TRANSFORMATIONS</b> .....	<b>13</b>
1.3.1 Transformation « préparation pédiatrique ».....	13
1.3.2 Transformation « sang reconstitué à usage pédiatrique ».....	13
1.3.3 Transformation « mélange de plasmas frais congelés sécurisés ».....	13
<b>1.4 EFFICACITE</b> .....	<b>13</b>
1.4.1 Le plasma frais congelé traité par solvant-détergent : PFC-SD.....	13
1.4.2 Le plasma frais congelé traite par amotosalen : PFC-IA.....	13
1.4.3 Le plasma lyophilisé.....	14
<b>1.5 EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE RECEVEUR</b> .....	<b>14</b>
1.5.1 Prévention du risque TRALI « TRALI immunologique ».....	15
1.5.2 Prévention du risque allergique.....	16
<b>1.6 CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI</b> .....	<b>17</b>
1.6.1 Contre-indications et précautions d'emploi du PFC-IA.....	17
1.6.2 Précautions d'emploi du PFC-SD.....	17
1.6.3 Précautions d'emploi du PLYO.....	17
<b>1.7 AVANTAGES ET INCONVENIENTS RESPECTIFS DES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PLASMA THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>17</b>
1.7.1 En termes d'effets sur l'hémostase.....	17
1.7.2 En termes de sécurité vis-à-vis du risque infectieux.....	18
1.7.3 Sécurité toxicologique.....	20
<b>1.8 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU RESPECT DE LA COMPATIBILITE ABO EN CAS DE TRANSFUSION DE PLASMA THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>21</b>
<b>2. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE HOMOLOGUE</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1. REGLES GENERALES</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2 TESTS BIOLOGIQUES ET TRANSFUSION DE PLASMA</b> .....	<b>23</b>
2.2.1 Diagnostiquer.....	23
2.2.2 Suivi biologique de la transfusion de plasma.....	25
<b>2.3 INDICATIONS DETAILLEES</b> .....	<b>25</b>

2.3.1. Altérations mineures ou modérées de l'hémostase pré-existantes à la décision de prescription et situations à risque hémorragique .....	25
2.3.2. Hémorragie d'intensité modérée, ou contrôlée .....	26
2.3.3 Choc hémorragique et situations à risque de transfusion massive.....	26
2.3.4 Transfusion de plasma frais congelé en obstétrique.....	34
2.3.5 Transfusion de plasma frais congelé en neurochirurgie.....	35
2.3.6 Transfusion de plasma frais congelé en chirurgie cardiaque.....	35
2.3.7 Transfusion de plasma frais congelé en cas d'insuffisance hépatocellulaire.....	38
2.3.8 Transfusion de plasma thérapeutique et brûlures étendues .....	41
<b>2.4 INDICATIONS DU PLASMA THERAPEUTIQUE EN MEDECINE.....</b>	<b>41</b>
2.4.1 Syndrome de coagulation intravasculaire disséminée .....	41
2.4.2 Déficits en protéines plasmatiques intervenant dans l'hémostase.....	41
2.4.3 Microangiopathies thrombotiques.....	42
2.4.4 Indications du plasma thérapeutique en cas d'anomalies de l'hémostase induites par les échanges plasmatiques utilisant des colloïdes .....	46
2.4.5 Œdème angioneurotique héréditaire .....	47
2.4.6 Autres maladies et syndromes rares.....	47
<b>2.5 INDICATIONS ET NON-INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN NEONATOLOGIE ET PEDIATRIE.....</b>	<b>47</b>
2.5.2 Indications du plasma en pédiatrie .....	49
2.5.3 Non-indications du plasma frais congelé.....	50
2.5.4 Modalités spécifiques d'utilisation du plasma en néonatalogie.....	51
<b>2.6 ANTIDOTE AUX ANTIVITAMINES K : INDICATIONS DU PLASMA THERAPEUTIQUE ET DES ALTERNATIVES (VITAMINE K, CONCENTRATION DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE) .....</b>	<b>51</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACT :	<i>Activated Clotting Time</i>
ADAMTS 13 :	<i>Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats ou von Willebrand factor cleaving protease : métalloprotéase du Facteur von Willebrand</i>
ADN :	acide désoxyribonucléique
ATNC :	agents transmissibles non conventionnels
AVK :	antivitamine K
CCP :	concentré de complexe prothrombinique (anciennement PPSB)
CEC :	circulation extra-corporelle
CGR :	concentré de globules rouges
CIVD :	coagulation intravasculaire disséminée
CMV :	cytomégalovirus
CPA :	concentré de plaquettes d'aphérèse
EIR :	effet indésirable receveur
EP :	échange plasmatique
ETS :	établissement de transfusion sanguine
PLYO :	plasma lyophilisé préparé à partir du PFC-IA
HLA :	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
INR :	<i>International Normalized Ratio</i>
MAT :	microangiopathie thrombotique
MCPS :	Mmélange de concentrés de plaquettes standard
PFC :	plasma frais congelé
PFC-Se :	plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (issu d'aphérèse ou issu de sang total)
PFC-BM :	plasma frais congelé traité par bleu de méthylène
PFC-IA :	plasma frais congelé traité par amotosalen
PFC-SD :	plasma frais congelé traité par solvant-détergent
PSL :	produit sanguin labile
PTT :	purpura thrombotique thrombocytopenique
SA :	semaine d'aménorrhée
SD :	solvant-détergent
SHU :	syndrome hémolytique et urémique
STEC :	<i>E. Coli</i> producteur de shiga toxine
TCA :	temps de céphaline activée
TIH :	thrombopénie induite par l'héparine
TP :	taux de prothrombine
TQ :	temps de Quick
TRALI :	syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnelle ( <i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i> )
UP :	unité plaquettaire
VHB :	virus de l'hépatite B
VHC :	virus de l'hépatite C
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine

## DÉFINITIONS

Plasma thérapeutique : on différencie le plasma thérapeutique, qui comprend le plasma frais congelé et le plasma lyophilisé, du plasma pour fractionnement qui sert de matière première à la production des médicaments dérivés du sang et, en particulier, des facteurs de coagulation. Dans cet ouvrage, chaque fois que le terme « plasma » est utilisé seul, il fait référence au plasma thérapeutique.

Aphérèse : prélèvement sélectif d'un constituant du sang (globules rouges, plaquettes, plasma, granulocytes) chez un donneur à l'aide d'un séparateur de cellules.

Échange plasmatique : retrait de plasma chez un patient et substitution soit par du plasma soit par une substance colloïde chimique.

Plasmathérapie : transfusion de plasma.

## MÉTHODE GÉNÉRALE

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) la mission d'établir les recommandations de bonne pratique et les références médicales, concernant le médicament et les produits biologiques. Elle stipule également que les recommandations de bonne pratique et références existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte que l'ANSM propose une actualisation des recommandations de bonne pratique et références : « Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles », établies par l'Afssps en 2002.

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée.

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'approbation des produits sanguins labiles concernés.

Les sociétés savantes ont été consultées (Société française d'anesthésie-réanimation, Société de réanimation de langue française, Société française d'hématologie, Société française d'hémaphérèse, Société française d'hématologie et d'immuno-hématologie pédiatrique, Société française de pédiatrie, Société française de néonatalogie, Société française du cancer, Société française de néphrologie), ainsi que l'Institut national de transfusion sanguine, l'Association pour le développement de l'hématologie et de la transfusion sanguine, l'Établissement français du sang et le Centre de transfusion des armées pour proposer des représentants susceptibles de participer aux groupes.

Le groupe de travail constitué par l'ANSM a regroupé des experts de compétence (anesthésie-réanimation, réanimation médicale, hémobiochimie, hématologie, néonatalogie), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'ANSM. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 2001.

De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées et les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

« *plasma transfusion* » / *blood transfusion, autologous / blood component transfusion plasma / plasma substitutes / anesthesia / emergencies / perioperative care / surgical procedures, operative / intensive care / intensive care units / resuscitation / specialties, surgical* / « *female genital diseases and pregnancy complications* » / « *diseases* » / *plasma exchange /exchange transfusion, whole blood / « neonatal diseases and abnormalities* » / *infant, newborn / vitamin K / blood coagulation factors / prothrombin time*

Au total, 333 références bibliographiques ont été utilisées.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie proposée par l'Anaes (Anaes : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations - 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou

incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique du contenu, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le texte a ensuite été soumis à l'avis du comité de validation des recommandations de l'ANSM.

<b>Niveau de preuve scientifique des études</b>	<b>Force des recommandations (grade)</b>
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Études comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Études de cohorte</li> </ul>	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études cas-témoins</li> </ul> <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Études comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Études rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> <li>- Études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)</li> </ul>	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

## INTRODUCTION

Les indications cliniques du plasma thérapeutique nécessitent d'être révisées pour tenir compte de l'évolution des données scientifiques acquises dans ce domaine depuis 2002 [1].

Ces dernières avaient été rédigées dans le but de pouvoir préciser à l'appui d'un argumentaire scientifique les indications cliniques du plasma frais congelé, qui étaient jusqu'alors listées dans un arrêté ministériel. Elles avaient donc été rédigées tout en gardant à l'esprit la philosophie générale du texte de l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé [2] stipulant que « l'utilisation à des fins thérapeutiques du plasma frais congelé est strictement réservée aux situations qui l'exigent de façon indiscutable » .

Cet arrêté a été abrogé depuis le 13 juillet 2011. De ce fait, les recommandations de l'ANSM constituent désormais l'unique référence officielle pour ce qui concerne la prescription du plasma frais congelé.

En plus de l'évolution des indications cliniques, les données de la science ont amené de profondes modifications des caractéristiques des différents types de plasmas disponibles : plasmas frais congelés (PFC) en majorité et plasma lyophilisé (PLYO) principalement utilisé en médecine militaire. La disponibilité des différentes formes de plasma (PFC et PLYO) est soumise à diverses contraintes liées :

- aux donneurs ;
- aux produits eux-mêmes intrinsèquement (conditions d'utilisation restrictives) ;
- aux méthodes de préparation des PFC mises en œuvre dans les établissements de transfusion sanguine.

Le choix d'un produit doit donc prendre en compte sa disponibilité.

D'une façon générale, la prescription du plasma (ainsi d'ailleurs que celle des autres PSL) doit être guidée par le rapport risque/bénéfice qui découle de la connaissance des effets thérapeutiques et de l'incidence et/ou la gravité des effets indésirables. Or, l'analyse des pratiques a montré de façon itérative au cours des 20 dernières années et encore de façon récente [3,4] que l'emploi du plasma restait trop large, fréquemment inadapté et inutile, avec le risque de voir apparaître ses effets indésirables sans bénéficier de ses avantages cliniques.

De même, l'évaluation des connaissances des praticiens sur des données simples concernant le plasma révèle souvent des déficits majeurs [5] expliquant que ces recommandations doivent être associées à des efforts soutenus de formation médicale continue [6,7].

C'est la raison pour laquelle la prescription justifiée des plasmas est le fil conducteur de ces recommandations et maintient donc clairement la tendance déjà amorcée dans les recommandations de 2002.

## LES DIFFÉRENTS PLASMAS DISPONIBLES

L'actualisation des recommandations s'est faite dans un contexte de réévaluation du bénéfice risque de l'une des méthodes de préparation des PFC mises en œuvre dans les établissements de transfusion sanguine, le plasma frais congelé traité par bleu de méthylène (PFC-BM). Celui-ci avait été mis à disposition en mars 2008 afin de remplacer le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine. Le PFC-BM a fait l'objet d'une mise au point spécifique en juin 2009 (mise en ligne le 2 juillet 2009 sur le site de l'ANSM) [8].

Le retrait de la liste et des caractéristiques des PSL du PFC-BM en octobre 2011 a induit un arrêt total de sa cession programmé au plus tard le 1<sup>er</sup> mars 2012. Ce retrait a été motivé, d'une part, par la mise en évidence d'un excès significatif d'effets indésirables allergiques sévères lors de l'utilisation du PFC-BM, et, d'autre part, par l'existence d'une variabilité de la concentration moyenne en fibrinogène entre les différents ETS.

Ainsi, pour la période 2005-2010, le PFC-BM, comparé aux deux autres plasmas thérapeutiques disponibles (PFC-SD sur toute la période et PFC-Se jusqu'en 2008), a présenté un excès significatif de déclarations d'événements allergiques, quel que soit le sous-groupe considéré (événements d'imputabilité 1-3 et 2-3, que le PFC-BM soit en première position des PSL transfusés ou non [9].

Par ailleurs, le contrôle qualité des unités de PFC-BM produites sur les différents sites EFS a permis d'identifier des disparités dans la concentration moyenne en fibrinogène avec des valeurs pouvant être faibles (moins de 1,5 g/L) dans certains ETS. Il était donc possible que cette variabilité puisse avoir des conséquences sur l'efficacité du produit.

Ainsi, la sécurité d'utilisation du PFC-BM avec une fréquence plus élevée de réactions allergiques associée à la variabilité de la qualité du produit a motivé la décision d'arrêt de production de cette préparation.

### 1.1 LES PLASMAS HOMOLOGUES

#### 1.1.1 ORIGINE ET METHODE DE PREPARATION DES DIFFERENTS PLASMAS HOMOLOGUES

Le plasma est obtenu soit lors d'un don de sang total, soit lors d'un don d'aphérèse à partir d'un donneur dont la sélection a été faite conformément aux lignes directrices relatives à l'activité de collecte de sang homologue et de ses composants et aux activités en rapport avec un protocole de transfusion autologue [10]. Il est congelé dans des délais compatibles avec le maintien de l'activité biologique des facteurs de coagulation thermolabiles [11].

Tous les dons de sang font l'objet de tests de dépistage des maladies infectieuses transmissibles majeures (recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc, des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, des anticorps anti-VHC, des anticorps anti-HTLV-I, et anti-HTLV-II, sérologie de la syphilis). Depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2001, la détection du génome du VIH et du VHC est obligatoire. Depuis 2010, la détection génomique virale du VHB est également réalisée sur tous les dons. Par ailleurs, chez certains donneurs, il est également effectué la recherche des anticorps antipaludéens et/ou anti *Trypanosoma cruzi*.

Le plasma bénéficie d'une sécurisation vis-à-vis du risque de transmission d'agents infectieux (sécurisation par quarantaine ou par élimination ou inactivation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique).

La possibilité de transmission par le plasma du prion responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et d'agents infectieux émergents ou non encore identifiés ne peut pas être totalement écartée et justifie à la fois les efforts de déleucocytation et de sécurisation dans la préparation du plasma et une grande attention dans le respect des indications [12]. La déleucocytation consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes du plasma selon un procédé approuvé par l'ANSM. Pour le plasma à finalité thérapeutique directe, le contenu maximal en leucocytes résiduels est de  $1 \times 10^4/L$ . Ce contenu doit être respecté au minimum pour 95 % de la

production (estimation faite avec un degré de confiance de 95 %). La déleucocytation appliquée aux plasmas thérapeutiques réduit les autres contaminations cellulaires. Réglementairement, la contamination résiduelle est :

- $\leq 25 \times 10^9$  plaquettes/L ;
- $\leq 6 \times 10^9$  globules rouges/L.

Une fois sécurisé et déleucocyté, le plasma ainsi obtenu est un produit sanguin labile (PSL) appelé communément plasma thérapeutique. Cette dénomination regroupe des plasmas sécurisés par différentes méthodes détaillées ci-dessous.

La sécurisation vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion peut se faire selon deux moyens :

- par quarantaine qui consiste à conserver un PSL pendant un minimum de 60 jours. Elle s'applique au plasma. Passé ce délai, sa libération est subordonnée à une nouvelle vérification de la conformité des examens biologiques réglementaires chez le donneur ;
- par traitement physico-chimique qui consiste à exposer le produit à des agents physiques ou chimiques en vue d'atténuer le risque de transmission des agents pathogènes potentiellement présents dans le PSL.

La prévention du TRALI immunologique consiste depuis 2010 à n'admettre au don unitaire de plasma que les hommes ou les femmes nullipares ou des donneuses non nullipares et sans anticorps anti-HLA de classe I et II (voir paragraphe 1.5.1).

#### ***Le plasma frais congelé traité par solvant-détergent : PFC-SD***

Le plasma viro-atténué par solvant-détergent (PFC-SD) est préparé en France à partir d'un mélange de plasma de 100 donneurs au plus (contre 400 à 1 500 dans le reste de l'Europe). Il s'agit de mélange de plasmas d'aphérèse de même groupe sanguin ABO congelés dans les 6 heures suivant le prélèvement. L'inactivation des agents pathogènes est réalisée après congélation-décongélation (qui détruit les cellules) en utilisant un solvant (tri n-butyl phosphate : TnBP) et un détergent (Triton X100). Cette technique nécessite plusieurs filtrations qui entraînent une élimination totale des cellules (donc des pathogènes intracellulaires), des débris cellulaires (donc des antigènes plaquettaires, érythrocytaires, leucocytaires) et des bactéries. L'élimination du solvant et du détergent s'opère par l'huile de ricin et chromatographie. Après filtration stérilisante, le plasma, produit acellulaire et stérile, est réparti aseptiquement en unités de 200 mL [13]. La limite inférieure en concentration de facteur VIII est actuellement de 0,5 UI/mL [14]. Les concentrations résiduelles en TnBP et en Triton X100 sont respectivement inférieures à 2 µg/mL et à 5 µg/mL.

#### ***Le plasma frais congelé traité par amotosalen : PFC-IA***

Le PFC-IA est préparé à partir d'un plasma unitaire déleucocyté puis traité par un psoralène. Le plasma est mis en contact avec une solution d'amotosalen-HCl puis illuminé par les UVA. L'amotosalen-HCl est un psoralène synthétique qui s'intercale de façon réversible entre les régions hélicoïdales de l'ADN et de l'ARN. Lors de l'illumination par rayons UVA de 320 à 400 nm, l'amotosalen forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques. Les génomes ainsi réticulés des agents pathogènes et des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer. L'amotosalen résiduel est éliminé par une adsorption spécifique qui permet de respecter le seuil de tolérance fixé à  $\leq 2 \mu\text{M}$  par l'ANSM.

#### ***Le plasma sécurisé par quarantaine : PFC-Se***

Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine est issu d'aphérèse ou de sang total et congelé dans les 24 heures suivant le prélèvement et ne subit aucun autre traitement physico-chimique. Comme tous les plasmas à finalité thérapeutique directe, il est déleucocyté (leucocytes résiduels  $\leq 10^4$  leucocytes/L). La sécurisation du plasma par quarantaine est assurée par la conservation du plasma pendant un minimum de 60 jours. Ce délai permet de couvrir la période de séroconversion pour les virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique. Passé ce délai, sa libération est

subordonnée à une nouvelle vérification de la conformité des examens biologiques réglementaires chez le donneur [15].

### **Le plasma lyophilisé : PLYO**

Le plasma lyophilisé (PLYO) est préparé préférentiellement à partir de plasma frais congelé traité par l'amotosalen (PFC-IA). Il peut aussi être préparé à partir de plasma sécurisé par quarantaine (PFC-Se) mais ce type de préparation est suspendu depuis 2010.

Le plasma lyophilisé est aujourd'hui distribué aux unités médico-chirurgicales militaires déployées en opérations extérieures (OPEX) pour répondre aux contraintes logistiques du contexte opérationnel et à la nécessité de disposer, sans délai, de plasma thérapeutique pour le traitement des blessés hémorragiques. En milieu civil, le PLYO pourrait être utilisé par les établissements de santé présentant des difficultés logistiques majeures ne permettant pas d'assurer une chaîne du froid négative ou dans les situations d'extrême urgence avec nécessité d'un apport de plasma thérapeutique sans délai. Dans cette deuxième indication, le PLYO devrait être utilisé en attendant que le plasma frais congelé soit décongelé et disponible.

Le PLYO est obtenu par lyophilisation à partir d'un mélange de PFC-IA issus d'aphérèse, provenant de 10 donneurs différents au maximum, de groupes sanguins A, B, et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, conservés à une température inférieure ou égale à - 25 °C.

Le mélange, dans des proportions choisies, permet d'obtenir un plasma à usage universel pour le groupage sanguin.

Le PLYO est stérile et se présente sous la forme d'une poudre dont l'humidité résiduelle ne dépasse pas 2 %. Il est conditionné en flacon de verre stérile et apyrogène.

#### **1.1.2 CONDITIONNEMENT DES DIFFERENTS PLASMAS HOMOLOGUES**

Le volume de chaque unité est indiqué sur l'étiquette du PSL :

- compris entre 200 mL et 300 mL pour le PFC-IA ;
- égal à 200 mL pour le PFC-SD ;
- compris entre 200 mL et 850 mL pour le PFC-Se ;
- égal à 210 mL pour le PLYO après reconstitution avec les 200 mL d'eau PPI fournis dans le coffret de distribution.

#### **1.1.3 COMPOSITION DES DIFFERENTS PLASMAS HOMOLOGUES**

Depuis le 15 avril 2001, les plasmas homologues sont tous « déleucocytés » soit au cours de la procédure d'aphérèse soit par filtration additionnelle. Le contenu maximal en leucocytes résiduels est  $1 \times 10^4/L$ .

La concentration maximale en plaquettes résiduelles est  $25 \times 10^9/L$ , la concentration maximale en globules rouges est  $6 \times 10^9/L$  [11].

Les PFC et le PLYO apportent l'ensemble des protéines plasmatiques, en particulier les facteurs de la coagulation et les fractions du complément. La préservation de l'activité des facteurs de coagulation est contrôlée par la mesure de la concentration du facteur VIIIc et du fibrinogène. La concentration en facteur VIIIc permet de valider les étapes de préparation et de respect de la chaîne du froid, la concentration en fibrinogène est un indicateur de qualité du plasma. La norme française exige que la concentration en facteur VIII soit d'au moins 0,7 UI/mL et contrôlée après décongélation sur un mélange d'au moins 6 unités de plasma pour PFC-Se. Elle est de 0,5 UI/mL pour le PFC-IA, le PLYO et le PFC-SD. Cette norme prend en compte la dilution due à l'anticoagulant et la diminution du facteur VIII qui a lieu entre le moment du prélèvement du plasma et celui de sa congélation ou lyophilisation.

Les PFC et le PLYO sont les seuls produits capables d'apporter du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase clivant le facteur von Willebrand (ADAMTS 13), ainsi que certaines fractions du complément. Ces facteurs ne sont pas disponibles sous forme purifiée et stable parmi les médicaments dérivés du sang.

Tous les traitements pour atténuation des agents pathogènes induisent une perte d'activité de certaines protéines plasmatiques. Cependant, celle-ci reste acceptable pour une utilisation thérapeutique, comme illustrée par les données sur la composition des différents plasmas.

En outre, plusieurs études montrent que la compétence hémostatique des plasmas PFC-BM, PFC-SD, PFC-IA et PLYO est préservée [16,17,18,19].

#### ***Le plasma frais congelé traité par solvant-détergent : PFC-SD***

Le mélange de plusieurs dons de plasma permet une standardisation des taux des principes actifs contenus dans le produit fini. Les contrôles sont effectués sur chaque lot pour vérifier l'innocuité et la qualité du produit. Les essais de validation ont montré que le traitement SD n'altère ni les tests de coagulation, ni la concentration des principales protéines de la coagulation, mais entraîne une diminution de la protéine S (environ 70 % de la valeur initiale dans le plasma avant traitement) et de l'alpha 2 antiplasmine (environ 20 % de la valeur initiale dans le plasma avant traitement).

Le PFC-SD ne contient pas les multimères de très haut poids moléculaire de facteur Willebrand [20]. L'activité fonctionnelle de la protéine ADAMTS 13 est maintenue [21].

Le mélange de plusieurs dons de plasma a un effet de dilution sur les anticorps anti-HLA éventuellement présents chez quelques donneuses et explique l'absence d'anticorps détectables dans le PFC-SD [22,23]. En outre, une recherche d'anticorps anti-HLA et leuco-agglutinants est systématiquement effectuée sur chaque lot de produits finis.

Un tableau présentant des valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le PFC-SD figure en annexe 1.

#### ***Le plasma frais congelé traité par amotosalen : PFC-IA***

Des études de conservation du PFC-IA ont mis en évidence des teneurs satisfaisantes en facteurs de coagulation (fibrinogène notamment), en inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine) et en métalloprotéase ADAMTS 13 [24,25].

Un tableau présentant des valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le PFC-IA figure en annexe 2.

#### ***Le plasma sécurisé par quarantaine : PFC-Se***

La composition du plasma sécurisé par quarantaine est proche de celle du plasma natif à l'exception d'une dilution due à la présence d'anticoagulant lié aux modalités de prélèvement des donneurs par aphérèse. Ce plasma ne subit pas de traitement physico-chimique pour atténuation des pathogènes. Un tableau présentant des valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le PFC-Se figure en annexe 3.

#### ***Le plasma lyophilisé préparé à partir de PFC-IA : PLYO***

L'impact de la lyophilisation sur les principaux marqueurs biologiques des plasmas sécurisés a été étudié. Les données *in vitro* montrent que ce traitement :

- conserve les tests de coagulation dans des valeurs proches de celles du PFC-IA ;

- entraîne une discrète diminution des facteurs de coagulation en général et une diminution un peu plus importante en facteurs VIII et V, tout en restant dans des valeurs physiologiques compatibles avec un usage thérapeutique.

Un tableau présentant des valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le plasma lyophilisé figure en annexe 4.

### Tableau récapitulatif

Une synthèse de la composition des différents plasmas sécurisés homologues est présentée dans le tableau ci-dessous. Les données sont extraites des dossiers d'évaluation soumis à l'ANSM (les valeurs indiquées correspondent à la moyenne de 30 plasmas contrôlés à l'exception des plasmas sécurisés préparés par lot et du PFC-Se dont les valeurs sont compilées à partir de deux dossiers d'évaluation soumis pour deux machines d'aphérèse différentes). Les résultats sont exprimés en moyenne (minimum – maximum).

**Tableau 1.** Tableau récapitulatif de la composition des différents plasmas sécurisés homologues

Paramètres	Unités	PFC-SD	PFC-IA	PFC-Se	PLYO	Normes physiologiques
Fibrinogène	g/L	2,8 (2,6-3,1)	2,7 (1,9-4,4)	2,8 (2,1-4,1)	2,4 (2,0-2,9)	2 – 4
Facteur V	UI/mL	0,9 (0,7-1,0)	1,0 (0,7-1,5)	1,0 à 1,1 (0,5-1,5)	0,7 (0,4-0,9)	0,7 – 1,2
Facteur VIII	UI/mL	0,7 (0,7-0,9)	0,8 (0,3-1,2)	0,9 à 1,1 (0,4-2,0)	0,7 (0,5-1,1)	0,5 – 1,5
Facteur XI	UI/mL	0,8 (0,7-0,9)	0,6 (0,4-0,9)	0,9 à 1,0 (0,4-1,5)	0,7 (0,6-0,9)	0,5 – 1,4
Protéine C	UI/mL	1,0 (0,9-1,1)	0,9 (0,6-1,2)	1,1 à 1,2 (0,7-1,7)	0,9 (0,8-1,1)	0,7 – 1,2
Protéine S	UI/mL	0,6 (0,6-0,7)	1,0 (0,6-1,8)	1,3 à 1,4 (0,6-2,9)	0,9 (0,7-1,1)	0,7 – 1,4
Antithrombine III	UI/mL	0,9 (0,8-1,1)	1,0 (0,7-1,2)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,8 – 1,2
α2 antiplasmine	UI/mL	0,2 (0,2-0,3)	0,8 (0,6-0,9)	1,0 (0,8-1,3)	0,9 (0,9-10)	0,8 – 1,2

#### 1.1.4 CONSERVATION, DECONGELATION OU RECONSTITUTION DES PLASMAS HOMOLOGUES

##### Cas des plasmas frais congelés

Les plasmas homologues doivent être conservés à une température inférieure ou égale à – 25 °C. La durée maximale de conservation du PFC-IA et du PFC-Se est de 1 an après la date de prélèvement. Elle est de 1 an après la date de préparation pour le PFC-SD.

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, le PFC doit être conservé dans un emballage spécifique et sa température doit être maintenue aussi proche que possible de la température de conservation [26].

Les conditions de décongélation doivent respecter des règles strictes [10] afin de préserver la qualité fonctionnelle des facteurs de coagulation et la sécurité microbiologique. Elles doivent permettre d'élever le plasma, rapidement et de façon homogène, à une température permettant la solubilisation des facteurs cryoprécipitables.

La décongélation des PFC est effectuée au bain-marie à + 37 °C ± 2 degrés ou par toute autre méthode approuvée par l'ANSM.

La décongélation au bain-marie se fait en 30 minutes maximum pour les produits de volume inférieur à 400 mL, 40 minutes maximum pour les produits de volume compris entre 400 et 600 mL, et 50 minutes maximum pour les produits de volume ≥ supérieur ou égal à 600 mL. Après décongélation, une vérification visuelle est effectuée sur chaque unité au moment de la distribution et de la délivrance, afin d'éliminer les poches présentant des défauts ou dont l'aspect du contenu serait suspect. Le PFC décongelé doit être maintenu à température ambiante et transfusé le plus rapidement possible et au plus tard dans les 6 heures après décongélation. La recongélation est interdite [11].

La décongélation est effectuée préférentiellement dans le site transfusionnel ou les dépôts de sang autorisés. Pour assurer la qualité des PSL, la réglementation impose aux établissements de soins qui voudraient effectuer eux-mêmes la décongélation, le respect d'un protocole visé par le site transfusionnel.

#### Cas du plasma lyophilisé

Le PLYO est conservé à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine à une température comprise entre + 2 °C et + 25 °C pendant une durée maximale de 2 ans après lyophilisation. Pour un stockage prolongé et une conservation optimale, il est recommandé de le garder entre + 2 et + 6 °C. Sa reconstitution est obtenue par addition de 200 mL d'eau pour préparation injectable délivrés dans le même kit de distribution. Elle doit être complète en moins de 6 minutes. La solution obtenue se présente comme un liquide limpide ou trouble. Le plasma cryodesséché sécurisé doit être utilisé immédiatement après reconstitution, au plus tard dans les 6 heures après reconstitution.

## **1.2 LE PLASMA AUTOLOGUE**

### **1.2.1 PREPARATION**

Le PFC autologue (destiné à être transfusé au même sujet) est issu d'un don de sang total ou d'un don d'aphérèse. Il est utilisable sans mise en œuvre d'une méthode de sécurisation pour réduire le risque viral.

Le plus souvent, ce produit est prélevé chez un patient adulte pour obtenir une « unité adulte ».

Cependant, il existe une « unité enfant » issue d'un prélèvement de sang total sur un enfant, après accord préalable entre le prescripteur et le praticien du site transfusionnel.

### **1.2.2 CARACTERISTIQUES**

Le PFC autologue issu de sang total a un volume minimal de 120 mL pour « l'unité adulte » et de 50 mL pour « l'unité enfant ». Le phénomène de dilution par la solution anticoagulante peut donc être supérieur à 25 %, notamment pour « l'unité enfant » si le support de prélèvement est mal adapté au volume prélevé, mais dans tous les cas la concentration en protéines du produit final doit être au minimum de 50 g/L.

Quel que soit le mode de prélèvement du plasma, la déleucocytation n'est pas systématique.

### **1.2.3 CONSERVATION ET DECONGELATION**

Congelé dans les 24 heures qui suivent la fin du prélèvement, et maintenu au-dessous de – 25 °C, la limite de conservation du PFC autologue correspond à la date de péremption des concentrés de globules rouges (CGR) prélevés chez le même patient (soit habituellement 42 jours), sauf protocole explicite préalablement défini entre l'établissement de soins et le site transfusionnel, qui peut porter cette limite à 1 an maximum.

Après décongélation, s'il est utilisé pour corriger l'hémostase, le PFC autologue ne doit pas être conservé au-delà de 6 heures.

Réglementairement le PFC autologue peut être conservé pendant 72 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 6 °C. Cependant, l'utilisation de cette extension de conservation n'a pas été évaluée. La re-congélation est interdite.

### **1.3 TRANSFORMATIONS**

#### **1.3.1 TRANSFORMATION « PREPARATION PEDIATRIQUE »**

Elle consiste à préparer, avant congélation, plusieurs « unités pédiatriques » d'un volume d'au moins 50 mL à partir d'un PFC homologue.

#### **1.3.2 TRANSFORMATION « SANG RECONSTITUE A USAGE PEDIATRIQUE »**

Elle consiste à mélanger un CGR à un PFC homologue décongelé. En pratique, le volume de PFC décongelé est adapté au volume de CGR de façon à disposer d'un produit dont l'hématocrite correspond à l'indication. Le produit est périmé au bout de 6 heures. Cette « reconstitution » est réglementairement aussi possible avec de l'albumine à une concentration physiologique à la place du PFC.

#### **1.3.3 TRANSFORMATION « MELANGE DE PLASMAS FRAIS CONGELES SECURISES »**

Elle consiste à mélanger après décongélation plusieurs unités de plasmas homologues de même groupe sanguin ABO et ayant subi le même type de sécurisation (12 au maximum).

### **1.4 EFFICACITE**

Un essai clinique indique en première analyse une consommation plus importante (+ 24 % en volume) de PFC-BM par rapport aux autres PFC (PFC-SD, PFC-Se) dans le cadre de transplantations hépatiques. Cependant, une analyse multivariée prenant en compte la disparité de distribution des facteurs potentiels de saignement entre les trois bras de l'étude réduit cet excès de volume de plasma pour le PFC-BM à 14 % par rapport au PFC-Se et à 13 % par rapport au PFC-SD. En outre, l'analyse sur le nombre total d'unités de plasma transfusées ne révèle aucune différence entre le PFC-BM et le PFC-SD, montrant que la différence observée pour les volumes s'explique par la différence de conditionnement entre les deux PFC. La correction des facteurs d'hémostase ainsi que le nombre médian de CGR transfusés sont identiques pour les trois plasmas [27].

#### **1.4.1 LE PLASMA FRAIS CONGELE TRAITE PAR SOLVANT-DETERGENT : PFC-SD**

Il faut noter le peu d'études cliniques comparatives de méthodologie satisfaisante avec le plasma de référence non traité. On peut retenir une étude prospective avec tirage au sort chez des patients transfusés au cours de la transplantation hépatique montrant l'absence de différence significative entre le PFC-SD et le plasma de référence (PFC non traité issu de sang total ou d'aphérèse) pour la correction des tests d'hémostase [28].

#### **1.4.2 LE PLASMA FRAIS CONGELE TRAITE PAR AMOTOSALEN : PFC-IA**

Ce plasma a fait l'objet de plusieurs études cliniques méthodologiquement satisfaisantes.

- Une étude chez des sujets sains visant à corriger des troubles de la coagulation provoqués par l'administration d'AVK montre l'absence de différence statistique entre la correction obtenue par transfusion de PFC-IA et celle obtenue par transfusion de plasma de référence (PFC-Se) [29].

- Une étude clinique comparative avec le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine par tirage au sort chez 35 patients porteurs de purpura thrombotique thrombocytopenique ne montre aucune différence significative entre les deux produits [30].
- Une autre étude clinique ouverte a été menée chez 34 patients porteurs de troubles congénitaux rares de la coagulation : déficit en fibrinogène (2 patients), facteur II (3 patients), facteur V (7 patients), facteur VII (3 patients), facteur XI (11 patients), facteur XIII (3 patients) et protéine C (3 patients). Cette étude a montré au cours de 107 transfusions une correction des tests avec des doses équivalentes à celles attendues avec le plasma non traité [31].
- Enfin, une étude clinique prospective avec tirage au sort des produits a été menée chez 121 patients traités par transplantation hépatique. Cette étude a montré l'équivalence des deux produits pour la correction du taux de prothrombine et l'absence de différence significative des complications à type de thrombose de l'artère hépatique : 2/22 patients receveurs de PFC-IA (9 %) *versus* 4/29 patients receveurs de PFC-Se (14 %) [32].

En conclusion, le PFC-IA est le seul qui ait fait l'objet d'études comparatives préalablement à son autorisation dans une aussi large palette d'indications. Globalement, on ne retrouve pas de différence d'efficacité entre les différents plasmas.

### 1.4.3 LE PLASMA LYOPHILISE

Le plasma lyophilisé fait l'objet d'un suivi clinique systématique depuis 2000 et biologique depuis 2010. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé, la facilité d'utilisation et la rapidité de reconstitution sont confirmées et l'efficacité clinique est comparable aux autres plasmas thérapeutiques [33,34,35]. Cependant, son utilisation restreinte ne permet pas d'obtenir des données statistiquement exploitables.

### 1.5 EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE RECEVEUR

Les effets indésirables survenant chez les receveurs de produits sanguins labiles doivent faire l'objet d'une déclaration dans le cadre de l'hémovigilance. Les données recueillies sont analysées par le réseau national d'hémovigilance.

Dans l'ensemble des déclarations d'effets indésirables receveurs (EIR) de niveau d'imputabilité 2 et 3 (probable ou certaine) et quel qu'en soit le degré de gravité (1 : non sévère ; 2 : sévère ; 3 : menace vitale immédiate ; 4 : décès), le plasma est le produit le moins souvent impliqué [36]. Ceci est sans rapport avec la fréquence d'utilisation des PSL puisque la délivrance des plasmas représente en moyenne 12 % de la délivrance totale de PSL *versus* 78 % pour les concentrés érythrocytaires et 10 % pour les plaquettes 10 % [37].

La répartition des EIR, tous grades de sévérité clinique ou biologique confondus (G1-2-3-4), d'imputabilité probable (I2) ou certaine (I3) est la suivante sur la période 2006-2010\* (tableau 2) :

**Tableau 2.** Répartition des EIR sur la période 2006-2010

<b>2006-2010 G1-2-3-4, I2 et 3, plasma responsable de l'EIR, enquête terminée</b>				
n/100 000	PFC-Se	PFC-IA	PFC-SD	PFC-BM
Allergie	26,7	24,9	15,5	34,3
TRALI	3,5	0,0	0,0	1,0
Surcharge volémique	1,3	0,0	0,8	0,8
Infection (virus, parasite, bactérie)	0,2	0,0	0,0	0,0
Réaction fébrile non hémolytique	0,4	2,1	1,0	0,8
Allo-immunisation isolée	2,4	1,0	1,0	0,6

Deux complications apparaissant préférentiellement à l'occasion de transfusions de plasma par rapport aux autres PSL ont fait l'objet d'études spécifiques par deux groupes de travail de la Commission nationale d'hémovigilance. Il s'agit des syndromes de détresse respiratoire aiguë (TRALI pour *Transfusion Related Acute Lung Injury*) et des manifestations allergiques.

Les déclarations de cas de TRALI sont plus fréquentes depuis la parution d'une mise au point [38] destinée à faciliter le diagnostic et la prise en charge par les professionnels de santé de cette complication, et à la différencier des manifestations de surcharge circulatoire. Leur incidence devrait commencer à diminuer depuis 2011, suite à la mise en place des mesures d'éviction des donneuses immunisées.

Les déclarations des effets indésirables de type allergie ont été à l'origine de la mise en place d'une procédure d'exploration spécifique, vis-à-vis du plasma traité par le bleu de méthylène dans un premier temps, des autres PSL dans un second temps. L'imputabilité du bleu de méthylène a été retenue comme certaine dans 3 des 30 cas réanalysés par le groupe, celle du procédé de fabrication dans 3 cas également. Le nombre de déclarations d'EIR de type allergique tous grades confondus semble superposable entre PFC-Se et PFC-IA, mais ne peut être interprété en l'état, les délivrances cumulées de PFC-IA ne dépassant pas les 100 000 unités, alors qu'elles dépassent 500 000 unités pour les autres plasmas.

L'infection virale (VHC) notifiée après transfusion de PFC-Se fait référence à une transfusion réalisée en 1985, et donc antérieure à la réalisation du dépistage sérologique et génomique viral du VHC.

### 1.5.1 PREVENTION DU RISQUE TRALI « TRALI IMMUNOLOGIQUE »

Le TRALI immunologique est en rapport avec la présence d'anticorps antileucocytes dans le plasma transfusé.

Selon la conférence de consensus de Toronto, le TRALI est défini comme un œdème pulmonaire lésionnel survenant dans les 6 heures suivant la fin de la transfusion d'un produit sanguin, et dont toute autre cause a été écartée [39].

L'œdème pulmonaire lésionnel est lui-même défini par l'association d'une hypoxémie et d'images radiologiques d'œdème interstitiel ou alvéolaire en l'absence d'éléments évoquant une hyperpression auriculaire gauche.

La Commission nationale d'hémovigilance a créé en 2007 un groupe de travail qui étudie l'ensemble des déclarations de TRALI en France.

L'analyse qui en découle montre, notamment, que l'incidence du TRALI rapporté au type de PSL est beaucoup plus élevée pour les PFC monodonneurs et les concentrés de plaquettes d'aphérèse que pour les concentrés de globules rouges, et les MCPS (mélange de concentrés de plaquettes standard).

Le rôle des anticorps acquis au cours de la grossesse est bien établi dans la physiopathologie du TRALI. Ainsi, une étude récente trouve un *odd ratio* de 15 pour le développement d'un TRALI avec un PSL d'un donneur contenant des anticorps antileucocytes par rapport à celui qui n'en contient pas [40].

La prévalence des anticorps anti-HLA de classe I ou II chez les donneuses augmente avec le nombre de grossesses. Une large étude nord-américaine récente montre que la prévalence d'anticorps anti-HLA est de 11 %, 22,5 %, 27,5 % et 32,2 % après respectivement une, deux, trois et plus de trois grossesses [41]. Le risque d'allo-immunisation est donc très substantiel dès les premières grossesses. Cette étude montre que l'immunisation persiste à distance de la grossesse. Par ailleurs, elle ne montre pas qu'une grossesse interrompue augmente statistiquement le risque d'immunisation chez les nullipares par rapport aux femmes nulligestes.

Alors qu'il n'y a pas de cas décrit après transfusion de PFC-SD (la recherche d'anticorps anti-HLA étant systématiquement réalisée sur chaque lot) sans autre PSL, les données de la base 2007-2008 analysées par le groupe de travail suggéraient que le risque lié aux PSL monodonneurs riches en plasma était de l'ordre de  $10^{-4}$ .

Le groupe de travail a donc jugé que l'utilisation des PSL monodonneurs riches en plasma exposait à une complication grave, le TRALI immunologique, lorsqu'ils provenaient de donneuses non nullipares du fait des anticorps antileucocytes qui peuvent apparaître chez elles dès la première grossesse menée à terme.

Par ailleurs, en l'état actuel des connaissances, il n'existe aucune donnée suggérant que les procédés de viro-atténuation utilisés pour un produit monodonneur réduisent le risque immunologique.

La prévention maximale consisterait à ne sélectionner que des hommes ou des femmes nulligestes comme donneurs de plasma. Cette stratégie aurait pu cependant générer un risque de rupture d'approvisionnement. En 2010, l'EFS a adopté la stratégie suivante : 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 au don de plasma thérapeutique.

### 1.5.2 PREVENTION DU RISQUE ALLERGIQUE

Des réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent être observées lors de la transfusion de plasma. Ces réactions peuvent être observées avec l'ensemble des différents types de PSL. Elles peuvent être liées à 3 mécanismes différents :

- la présence chez le receveur d'anticorps qui vont réagir avec un allergène contenu dans le PSL ;
- la présence dans le PSL d'anticorps ou de lymphocytes provenant d'un donneur sensibilisé, qui vont déclencher une réaction chez le receveur ;
- la présence dans le PSL de substances accumulées au cours de sa conservation, susceptibles de déclencher une réaction chez le receveur.

Un groupe de travail de la Commission nationale d'hémovigilance a fait une analyse statistique de tous les cas déclarés d'allergie au plasma entre 2005 et 2009. Il ressort de cette analyse que la fréquence des réactions allergiques graves (grade de sévérité 2 à 3) est faible. Elle varie selon le type de produits. Sur la période 2005-2010, en France, quelle que soit la position du plasma sur la liste des PSL déclarés utilisés lors de l'épisode transfusionnel durant lequel est survenu l'effet indésirable, la fréquence<sup>1</sup> de ces réactions (d'imputabilité 1 à 3) est de :

- 1 pour 10 410 unités de PFC-BM (période 2008-2010, le PFC-BM n'étant pas utilisé avant cette date) ;
- 1 pour 19 203 unités de PFC-IA (période 2007-2010, le PFC-IA n'étant pas utilisé avant cette date) ;
- 1 pour 19 269 unités de PFC-Se (période 2005-2009, l'utilisation de PFC-Se étant anecdotique en 2010) ;
- 1 pour 25 596 unités de PFC-SD.

Si on restreint l'analyse aux niveaux d'imputabilité 2 (probable) et 3 (certaine), ces fréquences sont de :

- 1 pour 15 941 unités de PFC-BM ;
- 1 pour 24 129 unités de PFC-IA ;
- 1 pour 35 386 unités de PFC-SD ;
- 1 pour 42 393 unités de PFC-Se.

Les premières conclusions pouvant être dégagées de cette période d'étude et concernant le lien entre réaction allergique grave et transfusion de plasmas sont les suivantes :

- les réactions allergiques graves aux plasmas sont rares ;
- toute réaction d'hypersensibilité immédiate grave survenant en cours de transfusion de plasma, comme pour tous les PSL, doit faire l'objet d'explorations allergologiques immédiates (dosages d'histamine et de tryptase) afin de contribuer à l'identification du mécanisme de la réaction et des explorations allergologiques à distance (4 à 6 semaines).

Dans l'attente des résultats de ces explorations allergologiques les recommandations de choix du plasma à utiliser sont décrites dans le chapitre suivant.

Toutefois, du fait d'interrogations sur l'exhaustivité des déclarations, de l'insuffisance des informations contenues dans certains dossiers (déclarations antérieures à 2008), de la fragilité des analyses concernant des événements rares, il faut interpréter ces résultats avec une grande prudence. Enfin, tout traitement du plasma est susceptible de modifier son immunogénicité. Cela incite à mettre en

---

<sup>1</sup> Données mises à jour en août 2011

place un protocole national de surveillance des événements allergiques associés à la transfusion d'une durée suffisante, au terme duquel une nouvelle analyse sera effectuée.

## **1.6 CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

### **1.6.1 CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI DU PFC-IA**

- Antécédents d'allergie à l'amotosalen et aux psoralènes

L'utilisation de PFC-IA est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents de réponse allergique à l'amotosalen ou aux psoralènes.

- Réaction allergique après transfusion de PFC-IA

Après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant un PFC-IA, il est recommandé de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PFC-IA, et notamment à l'amotosalen et aux psoralènes.

- Utilisation chez le nouveau-né

Les nouveau-nés nécessitant une transfusion de plasma durant un traitement de l'hyperbilirubinémie par photothérapie doivent être pris en charge au moyen de dispositifs de photothérapie n'émettant pas de rayonnements d'une longueur d'onde inférieure à 425 nm, afin d'éviter la potentialisation théorique d'une interaction entre la lumière UVA et l'amotosalen, pouvant conduire à un érythème.

### **1.6.2 PRECAUTIONS D'EMPLOI DU PFC-SD**

- Réaction allergique après transfusion de PFC-SD

Après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant du PFC-SD, il est recommandé d'utiliser un lot différent de PFC-SD lors de transfusions ultérieures avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation au PFC-SD.

### **1.6.3 PRECAUTIONS D'EMPLOI DU PLYO**

Il n'y a pas de précautions d'emploi spécifiques en dehors de celles décrites pour le PFC-IA.

## **1.7 AVANTAGES ET INCONVENIENTS RESPECTIFS DES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PLASMA THERAPEUTIQUE**

### **1.7.1 EN TERMES D'EFFETS SUR L'HEMOSTASE**

Le contenu moyen en protéines dépend des variations individuelles entre donneurs, des conditions de prélèvement (quantité, durée, volume d'anticoagulant utilisé, débit de prélèvement, volume prélevé, etc.) et du traitement appliqué pour sécuriser le plasma.

En ce qui concerne le PFC-SD, des publications [28,42,43,44,45,46] ont rapporté un taux de protéine S de l'ordre de 50 % qui a pu être associé à des complications thrombotiques, notamment lors de transplantations hépatiques. Des différences profondes entre la composition du PFC-SD préparé aux États-Unis (et retiré du marché) *versus* le PFC-SD préparé en Europe ont été proposées pour expliquer la gravité des effets indésirables observés aux États-Unis [47]. Les contrôles de PFC-SD préparé par l'Établissement français du sang Aquitaine-Limousin montrent des taux en protéine S dans les limites de la normale, à environ 70 % de la valeur du plasma matière première (cf 1.1.3 Composition des différents plasmas homologues).

Cependant, il convient de rester attentif : d'une part des observations concernant des patients traités par échanges plasmatiques avec du PFC-SD ont également alerté sur un possible risque thrombotique [48] et d'autre part, dans l'étude présentée au congrès de la Société française de transfusion sanguine de mai 2011 [27], le nombre de patients ayant présenté au moins une thrombose (artère hépatique ou autre) est de 7/97 receveurs de PFC-Se (7 %), 3/100 receveurs de PFC-BM et 10/96 receveurs de PFC-SD (10 %) (différence non significative). Ces données brutes fournies en communication de congrès méritent sûrement une attention particulière, voire une étude complémentaire, sachant notamment que ce type de complication, dans des centres utilisant exclusivement du PFC-Se, a une fréquence connue sur de plus grandes séries de l'ordre de 5 % [49].

Des complications à type de fibrinolyse ont été décrites dans une étude rétrospective [50], le mécanisme proposé par les auteurs étant le faible taux d' $\alpha_2$  antiplasmine dans le PFC-SD. S'il est vrai que le taux d' $\alpha_2$  antiplasmine est abaissé dans le PFC-SD à des valeurs de l'ordre de 40 % de la valeur initiale du plasma matière première, ces résultats n'ont pas été confirmés.

Suite à deux lettres [51,52], les auteurs de la première étude alarmiste [50], en analysant à nouveau leurs résultats, ont eux-mêmes conclu avoir sous-estimé dans leur analyse initiale le rôle du volume de la perte sanguine.

En raison d'une très forte réduction en complexes d'ultra haut poids moléculaire du Facteur von Willebrand, le PFC-SD pourrait théoriquement avoir un avantage thérapeutique par rapport aux autres PFC dans le traitement des microangiopathies thrombotiques. Cependant, aucune étude clinique publiée n'a permis de montrer la réalité de cet avantage [53,54].

En conclusion, lorsqu'une indication à transfuser du plasma est posée dans un contexte homologue, il n'existe pas actuellement d'étude clinique ayant comparé l'efficacité des différents types de préparation (PFC-SD, PFC-IA, PFC-Se) et donc il n'est pas possible d'affirmer à ce jour qu'il existe une différence réelle entre les différents plasmas.

### 1.7.2 EN TERMES DE SECURITE VIS-A-VIS DU RISQUE INFECTIEUX

Aucune étude comparative, aucune donnée épidémiologique n'est venue à ce jour apporter des arguments objectifs pour ou contre l'une des préparations de plasma en termes de sécurité transfusionnelle.

Par ailleurs, le niveau de sécurité est également tributaire du nombre de dons servant à l'obtention du produit fini (PFC-IA ou PFC-Se, plasmas « monodonneur » *versus* PFC-SD, issu du mélange d'au plus 100 dons). Selon l'agent infectieux considéré, le mélange pourrait avoir un effet délétère du fait de la multiplication des donneurs et un effet bénéfique du fait de la dilution ou de la neutralisation des agents pathogènes qui en résulte.

Cette neutralisation est vérifiée pour le virus de l'hépatite A : le titre d'anticorps anti-VHA mesuré dans le PFC-SD est constamment  $\geq 2\ 000$  mUI/mL, norme de la pharmacopée européenne assurant le pouvoir neutralisant des anticorps.

- Action sur les agents transmissibles non conventionnels (ATNC)

La déleucocytation et la sélection des donneurs participent à la réduction du risque de transmission du prion responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'analyse de risque est régulièrement réévaluée par l'ANSM. À ce stade, il n'existe pas d'étape de sécurisation disposant d'une action sur les ATNC et pouvant être intégrée dans le procédé de préparation des PFC autorisés en France.

- Action sur les virus

L'évaluation de l'efficacité d'une étape de sécurisation vis-à-vis d'un pathogène donné se fonde sur les données disponibles dans la littérature et la démonstration formelle à l'aide d'un modèle réduit à l'échelle du laboratoire. Ces données doivent répondre à un certain nombre de critères :

- la représentativité du modèle (réduit) utilisé à l'échelle du laboratoire par rapport au modèle utilisé en routine ;

- la représentativité du (ou des) virus modèle(s) utilisé(s) pour mesurer l'efficacité ;
- la validité du modèle statistique utilisé pour mesurer les titres infectieux dans les différents échantillons ;
- le niveau d'efficacité démontré ;
- la pertinence des contrôles (cytotoxicité, interférence de la matrice avec le titrage) ;
- la connaissance du mode d'action ;
- la cohérence dans les résultats obtenus (le cas échéant entre différents virus modèles) ;
- la cohérence avec les données publiées dans la littérature.

Ces données sont fournies dans les rapports d'études réalisées dans les laboratoires répondant aux règles des bonnes pratiques de laboratoires.

C'est sur la base de ces rapports que le groupe d'experts Sécurité virale de l'ANSM juge de l'efficacité d'un procédé vis-à-vis d'un virus. On peut dire dans ce cas que le niveau de preuve est optimal (preuve scientifique établie).

La majorité des données publiées dans la littérature ne comporte pas l'ensemble des points listés plus haut. En conséquence, le niveau de preuve est souvent insuffisant pour statuer sur l'efficacité des procédés. En outre, d'autres résultats soumis à l'ANSM et bénéficiant d'un niveau de preuve plus important peuvent modifier, voir contredire l'interprétation faite dans ces publications sur l'efficacité des procédés. En conséquence, la qualification de l'efficacité d'un procédé fondée uniquement sur les facteurs de réduction publiés dans la littérature devrait être proscrite.

Une étape est considérée comme efficace lorsqu'elle réduit d'au moins 4 log<sub>10</sub> (10 000x) une charge virale (note directrice de l'EMA CPMP/BWP/268/95 du 14 février 1996). Ce niveau d'efficacité est à mettre en regard des charges virales initiales possibles dans un don de sang.

Le tableau 3 résume les profils d'efficacité des deux procédés d'atténuation sur la base des différents résultats (publiés ou non) pondérés par leur niveau de preuve.

**Tableau 3.** Profil d'efficacité des procédés d'atténuation du PCF-SD et du PFC-IA

PFC-SD	PFC-IA
<p>Efficace sur les virus enveloppés (VIH, VHB, VHC, HTLV-I/II)</p> <p>Non efficace sur les virus non enveloppés</p> <p>Le contrôle de la présence du parvovirus B19 réalisé sur chaque plasma et sur le mélange et la mesure du taux d'Ac anti-VHA réduisent le risque de transmission du parvovirus B19 et du VHA.</p> <p>Données non disponibles pour le virus Chikungunya et le virus West Nile</p>	<p>Efficace sur les virus enveloppés (VIH, VHB, VHC, HTLV-I/II)</p> <p>Efficacité variable sur les virus non enveloppés : faible sur parvovirus B19, non démontrée sur VHA</p> <p>Efficacité démontrée pour le virus Chikungunya et le virus West Nile</p>

- Action sur les parasites

Les études disponibles concernent uniquement le traitement des concentrés de plaquettes par amotosalen. Il n'existe pas de données spécifiques pour le plasma.

Sur la base des études de validation, le traitement par amotosalen est considéré comme efficace sur les parasites suivants : *Plasmodium falciparum*, *Babesia microti*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania major*.

Pour *Plasmodium falciparum*, les données fournies semblent valider l'effet inactivant du traitement pour les charges parasitaires modérées, telles que celles trouvées habituellement chez des donneurs semi-immuns. Cependant, l'inactivation du *Plasmodium falciparum* semble moins efficace que celle de *Babesia microti* et *Trypanosoma cruzi* ; les valeurs d'inactivation fournies en tant que valeurs significatives sont difficiles à interpréter en tant que telles et des parasites viables pourraient persister après réduction de 7 log d'une charge parasitaire > 0,01 % d'hématies parasitées.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'éventuelle action de ce système sur d'autres parasites.

- Action sur les bactéries

Sur la base des études de validation, le traitement par amotosalen est considéré comme efficace sur :

- les bactéries à Gram négatif suivantes : *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* ;
- les bactéries à Gram positif suivantes : *Staphylococcus epidermidis* ;
- le *Treponema pallidum* (agent de la syphilis) ;
- le *Borrelia burgdorferi* (agent de la maladie de Lyme).

Cependant, comme toute méthode d'atténuation, l'efficacité du traitement peut être limitée en présence de charges bactériennes très élevées.

### 1.7.3 SECURITE TOXICOLOGIQUE

Du fait de l'intervention de traitement physico-chimique au cours de leur préparation, le PFC-SD et le PFC-IA contiennent, à un niveau résiduel, des substances chimiques pour lesquelles il est nécessaire de vérifier qu'elles n'introduisent pas une toxicité remettant en jeu leur sécurité. Ces deux PFC ont été autorisés en tenant compte des données toxicologiques disponibles.

#### **PFC-SD**

La toxicité du TNBP (solvant) et du Triton X100 (détergent) a fait l'objet des études toxicologiques suivantes [55] :

- toxicité aiguë par injection intrapéritonéale chez le rat : les premiers signes d'intolérance apparaissent à des doses de 46,5 mg/kg pour chacune des molécules, dose correspondant à 3 255 mg pour un adulte de 70 kg, soit plus de 150 fois la dose reçue en cas de transfusion massive de 20 PFC ;
- toxicité aiguë par injection intrapéritonéale chez le rat nouveau-né : les premiers signes d'intolérance apparaissent à des doses de 46,5 mg/kg pour chacune des molécules ;
- toxicité aiguë du TNBP par injection intrapéritonéale chez la souris : les premiers signes d'intolérance apparaissent à des doses de 144 mg/kg ;
- toxicité aiguë par injection intraveineuse (IV) chez le rat : les premiers signes d'intolérance apparaissent à des doses de 4,6 mg/kg ;
- toxicité chronique (injections répétées pendant 13 semaines) négative ;
- génotoxicité négative ;
- carcinogénicité non réalisée ;
- tératogénicité : la dose minimale provoquant des lésions foétales chez le lapin se situe entre 150 et 450 mg/kg.

Ces résultats indiquent qu'il existe une marge de sécurité importante pour le procédé SD en termes de toxicité.

#### **PFC-IA**

Les études [56, 57,58] ont concerné :

- la toxicité aiguë *in vivo* chez le rat ;
- la recherche d'un effet tératogène chez le rat ;
- la génotoxicité *in vitro* (un test de mutation génique sur bactéries, un test de mutation génique sur cellules de mammifères, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules de mammifères) et un test *in vivo* d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur cellules hématopoiétiques de souris ;
- la carcinogénicité *in vivo* chez la souris transgénique p53+/-.

Huit tests de génotoxicité sur les 17 réalisés ont montré des résultats positifs, à des doses d'exposition comprises entre 167 et 3 750 fois l'exposition induite par la transfusion d'un PFC chez un adulte. Dans 9 tests, il n'a pas été noté de génotoxicité à des doses correspondant à des valeurs comprises entre 50 et plus de 5 000 fois l'exposition induite par la transfusion d'un PFC chez un adulte.

La carcinogénicité *in vivo* chez la souris transgénique p53+/- a été trouvée négative à des expositions correspondant à plus de 1 000 fois l'exposition induite par une transfusion d'un PFC chez un adulte.

Ces données et l'information complémentaire de la pharmacocinétique de l'amotosalen (demi-vie entre 6 et 9,1 heures), indiquent que même en cas de transfusions répétées quotidiennement, le risque d'accumulation de l'amotosalen dans l'organisme est très faible, voire inexistant.

La FDA recommande de ne pas dépasser un apport journalier de 1 300 µg de psoralène, ce qui correspond au contenu de 22 PFC. Cette référence doit être considérée avec réserve dans la mesure où le 8-méthoxy-psoralène est connu comme carcinogène *in vivo* chez l'homme [59] contrairement à l'amotosalen pour lequel la marge de sécurité est au moins d'un facteur 1 000 (cf. *supra*).

Une étude expérimentale [60] compare quatre groupes de 20 rats nouveau-nés de 4 jours transfusés par du plasma traité par amotosalen aboutissant à des doses de 0 (contrôle), 1,4, 129 et 457 µg/kg/j. Les transfusions quotidiennes sont menées pendant 28 jours. Aucune différence n'est notée entre les groupes d'animaux tant sur le plan du poids, de la mortalité, des constantes hématologiques, rénales, des protéines plasmatiques, que sur le plan des explorations anatomiques. La dose d'amotosalen la plus faible est considérée par les auteurs comme équivalente à celle obtenue lors de la transfusion d'un nouveau-né. Avec un « scénario du pire » dans lequel un nouveau-né est traité par exsanguino-transfusion avec du plasma amotosalen (et sans tenir compte du fait qu'un volume important de plasma est en réalité éliminé pendant l'intervention), on aboutit à une dose reçue maximale de 45 µg/kg. Ainsi, on peut considérer que le groupe d'animaux ayant reçu 457 µg/kg/j pendant 28 jours consécutifs a reçu quotidiennement 10 fois la dose maximale théorique qu'un nouveau-né peut recevoir, pendant 28 jours consécutifs. Cette étude complémentaire n'apporte donc pas d'argument pour modifier les conditions d'autorisation sans restriction définies en 2006.

### **1.8 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU RESPECT DE LA COMPATIBILITE ABO EN CAS DE TRANSFUSION DE PLASMA THERAPEUTIQUE**

La règle est de transfuser des plasmas isogroupe ABO. Cette règle est habituellement respectée dans la mesure où, à la différence des CGR, d'autres critères de choix ne viennent pas compliquer la sélection du produit (notamment en matière de phénotypes complémentaires).

En cas d'impossibilité, les règles de compatibilité ABO tiennent compte des anticorps (anti-A et/ou anti-B) apportés par le plasma et sont en miroir par rapport aux règles de compatibilité des transfusions de CGR : le plasma AB est utilisable quel que soit le groupe du receveur, et le plasma A ou B est utilisable pour un receveur O.

Le non-respect des règles ci-dessus expose le receveur à une hémolyse post-transfusionnelle par incompatibilité ABO (anti-A et/ou -B transfusé incompatible avec le phénotype ABO des hématies du receveur). Il s'agit d'une hémolyse des globules rouges du receveur par les anticorps hémolysants anti-A et anti-B présents dans le plasma du donneur. Cette hémolyse peut se limiter à une destruction érythrocytaire extra-vasculaire avec ictère retardé et modéré, mais peut aussi revêtir un aspect aigu, particulièrement si le produit contient un anticorps hémolysant. En cas d'anticorps hémolysant chez un donneur de groupe O, la mention « Réserve exclusivement à une transfusion isogroupe ABO » qui figure sur l'étiquette doit être impérativement respectée.

Des données récentes confirment cette hiérarchie des règles, et notamment la recherche en première intention d'une transfusion isogroupe ABO. Dans une étude de cohorte de grande ampleur de 86 082 patients, la transfusion de plasma compatible mais non isogroupe est apparue comme un facteur de risque accru de mortalité modeste, mais significatif : en cas de transfusion de 5 plasmas ou plus, le risque relatif de mortalité est de 1,15 (IC 95 % 1,02-1,29). Ce risque est accru dans les mêmes conditions chez les sujets de groupe O : risque relatif de mortalité de 1,26 (IC 95 % 1,08-1,47) [61]. Ces données indiquent qu'en dehors de l'urgence vitale, l'identité ABO doit être recherchée pour la transfusion de plasma.

Une seconde étude, plus récente, a comparé la survenue de complications chez 284 patientes recevant une transfusion de plasma de compatibilité ABO non isogroupe à 230 patientes transfusées en isogroupe et met en évidence une augmentation de toutes les complications, dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë [62].

La règle du respect de la compatibilité ABO ne s'applique pas au PLYO qui est préparé pour un usage universel.

## 2. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE HOMOLOGUE

### 2.1. REGLES GENERALES

Les règles générales ont longtemps été régies par l'arrêté du 3 décembre 1991 [2] relatif à l'utilisation du plasma congelé. Selon ce texte, « l'utilisation à des fins thérapeutiques du plasma frais congelé est strictement réservée aux situations qui l'exigent de façon indiscutable. Il s'agit notamment des trois grands domaines pathologiques suivants :

- coagulopathies graves de consommation, avec effondrement de tous les facteurs de coagulation ;
- hémorragies aiguës, avec déficit global de facteurs de coagulation ;
- déficits complexes rares en facteurs de coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles ».

Parmi les domaines pathologiques évoqués, c'est surtout la catégorie d'indication dite « coagulopathies graves de consommation, avec effondrement de tous les facteurs de coagulation » qui a le plus évolué. En effet, comme on le verra plus loin et comme cela était déjà largement évoqué lors de la recommandation de 2002, la notion de coagulopathie et d'effondrement des taux de facteurs ne justifie plus aujourd'hui à elle seule la transfusion de plasma. La transfusion de plasma ne doit être envisagée qu'en cas d'association soit d'une hémorragie, soit d'un geste à risque hémorragique et d'une anomalie sévère de l'hémostase. Ainsi, d'une façon schématique, l'emploi des plasmas thérapeutiques regroupe aujourd'hui deux indications séparées dans l'arrêté qui n'a plus maintenant qu'une valeur historique.

Donc, l'administration de plasma thérapeutique n'est pas justifiée chez un malade de réanimation présentant une chute des concentrations de facteurs de coagulation dans le cadre d'une défaillance multiviscérale mais ne saignant pas ou chez lequel un geste effractif n'est pas envisagé. De même, l'administration de plasma thérapeutique n'est pas justifiée chez un cirrhotique ayant des concentrations de facteurs abaissées de façon chronique et ne saignant pas.

L'utilisation de plasma thérapeutique dans le cadre de « déficits complexes rares en facteurs de coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles », 3<sup>e</sup> grand volet des indications de l'arrêté de 1991, reste valable, mais ces situations sont cliniquement peu fréquentes. Les facteurs de coagulation n'existant pas sous forme concentrée sont : le facteur V, la protéine S et le plasminogène ; ils ne sont donc actuellement disponibles que dans le PFC. On y ajoutera le déficit en protéines autres que celles de la coagulation telles que la métalloprotéase ADAMTS 13 qui a modifié la prise en charge des microangiopathies.

Le texte de l'arrêté de 1991, abrogé le 13 juillet 2011, ne mentionnait pas d'autres indications reconnues, notamment les microangiopathies thrombotiques représentées par le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte. Évoquées dans le texte des recommandations de 2002, elles sont reprises ici et actualisées.

La situation pour laquelle des données nombreuses ont été publiées au cours des dernières années et qui motive la modification des recommandations concerne la transfusion massive. La stratégie thérapeutique s'avère ici être opposée à la règle restrictive générale décrite plus haut. Il est donc essentiel de distinguer deux types de situations hémorragiques :

1) les situations aiguës et très rapidement évolutives avec saignement actif important, dont la durée potentielle et le débit vont conduire à une transfusion massive, situations que l'on retrouve essentiellement en milieu chirurgical, obstétrical, ou traumatologique civil et militaire ;

2) les situations d'évolution plus lente, rencontrées tant en milieu médical que chirurgical.

La stratégie d'utilisation des plasmas va être radicalement opposée dans ces deux contextes. Dans la seconde situation, les indications de transfusion de plasma doivent être restreintes et généralement guidées par l'association de signes cliniques et de résultats biologiques traduisant le déficit en facteurs, plutôt que sur la simple valeur des résultats biologiques. Inversement dans le

premier cas, la transfusion de plasma est aujourd'hui active et précoce, basée sur l'analyse clinique de gravité et non pas sur les tests biologiques classiques.

En conclusion, en situation d'évolution lente, la transfusion de plasma est « restrictive » alors qu'elle est aujourd'hui « intensive » dans le cas du saignement intense et actif.

## 2.2 TESTS BIOLOGIQUES ET TRANSFUSION DE PLASMA

Le recours à des tests biologiques pour l'évaluation de l'hémostase dans le contexte de la transfusion de plasma thérapeutique hors échanges plasmatiques a différents objectifs :

- diagnostiquer un trouble de l'hémostase et en évaluer la gravité ;
- monitorer la transfusion de plasma (ou d'autres agents hémostatiques) en calculant la dose nécessaire en fonction du seuil à atteindre ;
- suivre l'évolution du patient.

Les tests sont réalisés avec du plasma, au laboratoire, après une étape de centrifugation (que nous appellerons « tests plasmatiques ») ou avec du sang total à l'aide d'appareils de biologie « délocalisée ».

### 2.2.1 DIAGNOSTIQUER

Tests plasmatiques (tests classiques TCA ; temps de Quick/TP et fibrinogène)

Les résultats des tests dits « globaux », TCA et temps de Quick, explorant respectivement les voies intrinsèques et extrinsèques, doivent être exprimés en ratio plasma malade/plasma témoin. Les indications de la transfusion de plasma devraient se baser sur cette expression sous forme de ratio, même si cela n'est pas encore généralisé, et malgré les différences de sensibilité des couples réactifs/appareils.

À l'exception des chirurgies nécessitant l'administration d'héparine, seul le TQ est retenu pour monitorer la coagulopathie.

- Difficultés liées à l'expression des résultats du temps de Quick

Il s'agit du temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire et de phospholipides procoagulants ou de thromboplastine. Il peut exister des variations importantes des résultats en fonction de l'activité des thromboplastines commerciales et du couple thromboplastine/appareil.

En France, il existe 3 façons différentes d'exprimer le résultat : l'INR (*International Normalized Ratio*); le taux de prothrombine en pourcentage ou le temps de Quick qui doit être exprimé en ratio plasma malade rapporté au témoin (*prothrombin time ratio*).

- l'INR

L'INR n'est utilisable que pour les patients traités par antivitamine K [63]. Il s'agit d'une expression standardisée du ratio (temps de Quick patient/temps de Quick normal) adaptée au suivi des patients sous AVK pour limiter les variations interlaboratoires. La standardisation réalisée à partir de l'index ISI (Index de sensibilité internationale) fait appel à des plasmas de patients sous AVK ou déplétés en facteur vitamine K dépendants [64]. L'utilisation de l'INR dans d'autres situations cliniques comme l'insuffisance hépatique conduit à des erreurs d'appréciation du déficit en facteurs et ne doit pas être utilisée [65], sauf à déterminer un ISI spécifiquement adapté à ce contexte clinique [66]. Bien que l'INR soit souvent utilisé dans la littérature internationale comme critère de définition de la coagulopathie au cours de l'hémorragie massive notamment dans le contexte du polytraumatisé, l'évaluation du trouble de l'hémostase par l'INR, dans ce contexte d'hémorragie massive en dehors de tout traitement AVK, ne peut être recommandée.

- Le taux de prothrombine

Il s'agit de l'expression du temps de Quick en %, la conversion étant réalisée à partir d'une droite d'étalonnage (droite de Thivolle) obtenue non pas à partir de plasmas déficients mais à partir de dilutions d'un plasma témoin. Le temps du malade est converti en pourcentage en se reportant à cette

droite d'étalonnage. Il est très imparfait et le résultat peut varier indépendamment du taux réel en facteur de la coagulation.

- Ratio temps de Quick patient/ temps de Quick témoin

Il s'agit de la moins mauvaise expression du résultat du temps de Quick dans le contexte de l'hémorragie massive en dehors du traitement par antivitamine K. Cela permet l'interprétation des données publiées et la comparaison des résultats entre les laboratoires. Quel que soit le réactif utilisé un ratio malade/témoin supérieur à 1,5 (soit un TP < 40 %) associé à un syndrome hémorragique constitue actuellement dans la plupart des recommandations internationales une indication à la transfusion de plasma.

#### Tests de biologie délocalisée au lit du patient

Différents types de tests sont disponibles : thromboélastographie ; mesure de l'ACT (*Activated Clotting Time*), du TCA, du temps de Quick et de l'héparinémie sur sang total, tests d'exploration des fonctions plaquettaires. Ces appareils de biologie délocalisée ont été évalués principalement dans le contexte de la chirurgie hémorragique [67], de l'obstétrique [68] mais aussi plus récemment chez les polytraumatisés [69]. Ils sont très largement utilisés en chirurgie cardiaque [70].

- TCA et temps de Quick en biologie délocalisée

Après ponction capillaire ou veineuse, ou encore recueil de sang artériel, une goutte de sang total est déposée dans une cartouche à usage unique. Le sang se mélange immédiatement avec le réactif dans une chambre de mesure à 37 °C. Différents systèmes de mesure sont utilisés pour détecter la génération de thrombine ou la coagulation du sang, ce qui interrompt le chronométrage et détermine ainsi une valeur de TCA et/ou de temps de Quick. Les temps obtenus avec ces tests réalisés avec du sang total sont proches des temps classiques et ils sont à chaque fois comparés avec un temps de référence « témoin » propre à l'appareil. Les tests comparatifs mettent en évidence une bonne corrélation entre les valeurs du laboratoire (tests plasmatiques) et celles de l'appareil, surtout pour le temps de Quick, que ce soit pour les valeurs proches de la normale ou pour les valeurs allongées. Ces appareils pourraient permettre le suivi de la coagulopathie lors d'un saignement ou d'une transfusion [71].

- Le thrombo-élastogramme

Il est réalisé le plus souvent en sang total natif ou citraté qui sera recalifié par la suite. L'ensemble des interactions entre les activateurs de la coagulation et de la fibrinolyse, les plaquettes, les globules rouges et les leucocytes est donc conservé, ce qui permet une évaluation globale du système de la coagulation, de la formation initiale du caillot jusqu'à sa rétraction et sa dissolution. Toutefois les systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation ne sont que peu ou pas pris en compte.

Ce test dynamique pourrait donc apporter une réponse potentiellement plus complète et plus rapide pour l'exploration de l'hémostase que les tests classiques au laboratoire [72,73]. Néanmoins, les données sont encore parcellaires : le thrombo-élastogramme permet de monitorer la concentration en fibrinogène [68], mais ses résultats sont modifiés par les solutés de remplissage [74]. Il permet de diagnostiquer les hyperfibrinolyse [72]. Plusieurs études rapportent son utilisation dans le cadre d'algorithmes de prise en charge diagnostique et thérapeutique des hémorragies [75,76,77,78,79,80]. Néanmoins, ces algorithmes laissent peu de place aux PFC et manquent encore de validation. Les deux automates disponibles sur le marché (TEG® ou ROTEM®) ne sont pas superposables ; l'utilisation d'un appareil plutôt que d'un autre peut ainsi conduire à des prises en charge opposées [81]. Des essais cliniques démontrant le bénéfice du thrombo-élastogramme restent à mener [82]. Son coût, les exigences techniques et l'interprétation de ses résultats le réservent aujourd'hui à des équipes entraînées [75].

Cependant, les recommandations européennes suggèrent l'utilisation de la thrombo-élastographie, en complément aux tests classiques, pour la prise en charge du saignement chez les polytraumatisés [83].

#### Diagnostic de la CIVD en médecine

Le tableau 4 décrit le score de diagnostic de la CIVD selon l'ISTH [84].

**Tableau 4.** Score du diagnostic de CIVD

TESTS	SCORE		
	0	1	2
Plaquettes (g/L)	> 100	50-100	< 50
Temps de Quick (secondes par rapport au témoin)	< 3	3-6	> 6
Fibrinogène (g/L)	> 1	> 1	
PDF ou D-dimères	Absence	Augmentation modérée	Augmentation forte

Un diagnostic de CIVD est établi pour un score  $\geq 5$ .

### 2.2.2 SUIVI BIOLOGIQUE DE LA TRANSFUSION DE PLASMA

Le suivi biologique sert à guider la prise en charge du malade. En effet, il paraît logique que l'amélioration sinon la correction ou à l'inverse l'aggravation des temps de coagulation puisse guider la transfusion en prenant en compte à la fois le débit de transfusion et le débit de saignement. Cependant cette notion a, un temps, été remise en cause. Dans une étude anglaise réalisée chez 5 000 patients, la transfusion de plasma aux doses habituelles corrigeait peu les perturbations biologiques des tests d'hémostase classiques, et ce indépendamment de l'efficacité clinique potentielle [7]. Dans une autre étude, une correction partielle ou totale n'est observée que chez 16 % des patients [85]. En effet, quel que soit le nombre d'unités transfusées (entre 1 et 5) il y a peu de variation d'INR. Néanmoins dans cette étude les anomalies biologiques initiales étaient modérées, par conséquent l'amplitude de correction ne peut être que faible. À titre d'illustration, quel que soit le nombre d'unités de plasma transfusées, un ratio malade/témoin initial à 1 (soit un TP proche de 100 %) demeure à 1. À l'inverse, un effet dose-réponse a été montré : quand le volume de plasma transfusé est augmenté (12 mL/kg vs 33 mL/kg), la concentration post-transfusionnelle en facteurs de la coagulation augmente significativement [86].

Le suivi biologique de la coagulation en cours de transfusion de PFC est donc nécessaire puisqu'il permet la surveillance de l'évolution du patient et de l'efficacité du traitement transfusionnel.

## 2.3 INDICATIONS DÉTAILLÉES

### 2.3.1. ALTERATIONS MINEURES OU MODÉRÉES DE L'HEMOSTASE PRE-EXISTANTES A LA DECISION DE PRESCRIPTION ET SITUATIONS A RISQUE HEMORRAGIQUE

La notion d'administration restrictive explique que le PFC homologue ne doit jamais être utilisé comme soluté de remplissage. De même, l'administration prophylactique de PFC avant la survenue du saignement chez un patient ayant des concentrations normales ou modérément altérées de facteurs n'est pas indiquée. Le temps de Quick est un test global qui prédit mal le risque hémorragique. Le PFC contient tous les facteurs de la coagulation à concentration physiologique.

L'effet sur le temps de Quick de la transfusion de PFC aux doses classiques n'est donc que modeste et attendu compte tenu de la concentration de facteurs [86]. Par ailleurs les valeurs pré-transfusionnelles de temps de Quick et d'INR ne sont pas corrélées aux pertes sanguines ultérieures. Il ne peut donc être recommandé de corriger un TP modérément anormal, même avant un acte effractif.

L'effet sur l'hémostase d'un déficit combiné de plusieurs facteurs est peu documenté. La limite inférieure des concentrations significativement associées à un risque hémorragique a été déterminée dans les situations de déficit d'un facteur unique et c'est par extrapolation qu'il est accepté que l'hémostase est compromise lorsque les facteurs atteignent des concentrations bien inférieures à un tiers de leur valeur normale ( $\leq 30\%$ ) [87].

### 2.3.2. HEMORRAGIE D'INTENSITE MODEREE, OU CONTROLEE

L'administration de plasma doit rester guidée en priorité par les tests de laboratoire. Le temps de Quick (TQ) est potentiellement associé à un saignement anormal lorsque sa valeur atteint 1,5 - 1,8 fois la valeur témoin (soit un TP < 40 %).

Bien qu'il n'existe pas de donnée factuelle forte, il est considéré que le volume initial de plasma à prescrire est usuellement de l'ordre de 10 à 15 mL/kg. L'évaluation biologique de l'efficacité des plasmas est utile et associée à la réévaluation clinique du saignement et elle guide la poursuite éventuelle de ce traitement, même s'il est nécessaire de rappeler la faible efficacité intrinsèque du plasma à corriger un TQ anormal.

La conjonction fréquente d'une situation clinique évolutive, d'une difficulté à l'obtention des PSL et d'un délai d'obtention des résultats de laboratoire explique le risque souvent rapporté de prescription anticipée et à l'aveugle de plasma pour éviter de prendre du retard. Le développement d'un partenariat fort entre les médecins, les biologistes et les correspondants des sites transfusionnels pour raccourcir et simplifier les circuits, ainsi que l'emploi de moniteurs de l'hémostase utilisables au lit du malade doivent être mis en place pour éviter une surprescription de plasma, avec son lot de conséquences néfastes telles que inefficacité, risque d'effets indésirables et pénurie de produits.

### 2.3.3 CHOC HEMORRAGIQUE ET SITUATIONS A RISQUE DE TRANSFUSION MASSIVE

Ces situations sont rencontrées dans trois circonstances principales (traumatisme, obstétrique et chirurgie) mais d'autres situations cliniques peuvent être associées à une hémorragie massive (par exemple, hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes). La stratégie générale ci-dessous est valable pour toutes ces circonstances.

En cas de choc hémorragique et de transfusion massive, le développement d'une coagulopathie est fréquent et peut être précoce.

Lorsque la coagulopathie est définie par un allongement du TQ et du TCA, celle-ci existe chez environ 25 % des patients ayant un traumatisme grave dès l'arrivée aux urgences ou au déchochage et ceux qui présentent cette coagulopathie ont un risque de décéder précocement bien supérieur aux autres patients [88,89].

Des travaux récents ont cherché à mieux comprendre cette coagulopathie. Lorsque la gravité du traumatisme est grande, il existe une corrélation entre la baisse de la concentration en fibrinogène et celle du facteur XIII d'une part et le score ISS de l'autre [90]. De même, les traumatismes graves sont associés à une baisse du taux de protéine C [91]. Il existe une corrélation entre l'altération de l'agrégation plaquettaire et les anomalies thrombo-élastographiques (fermeté du caillot), elles-mêmes prédictives du saignement, du besoin transfusionnel et du risque de décès [92,93]. De façon peut-être surprenante, la coagulopathie précoce du choc traumatique ne correspond pas à la définition internationale de la coagulation intravasculaire disséminée dans la très grande majorité des cas [94,95]. La révélation récente que les modifications biologiques ne sont pas stéréotypées (hypercoagulabilité thrombo-élastographique fréquente et hypocoagulabilité plus rare pour certains et l'inverse pour d'autres) [96] et peuvent disparaître au cours des premières heures [97] conduit à suggérer qu'un traitement personnalisé sera probablement nécessaire dès que les anomalies biologiques seront mieux comprises et que la biologie délocalisée sera plus accessible et mieux validée.

Cette coagulopathie est multifactorielle et relève de quatre facteurs principaux :

- un effet de consommation au niveau du (des) site(s) hémorragique(s), lié à la libération de facteurs procoagulants et fibrinolytiques au niveau de certaines lésions tissulaires (notamment lésions encéphaliques, lésions génito-urinaires ou pelviennes) et aux réponses physiologiques induites par les réactions inflammatoires (dues aux destructions cellulaires, au choc lui-même et à un éventuel sepsis associé) ;
- une hypothermie responsable d'une inhibition de l'hémostase dont la réalité peut être méconnue par les tests réalisés au laboratoire à 37 °C ;
- une acidose métabolique [98] ;

- une dilution des facteurs de la coagulation, liée à l'administration de quantités importantes de liquides de remplissage vasculaire. Celle-ci explique notamment 90 % de la diminution du fibrinogène alors que les modifications des concentrations des facteurs labiles sont plus imprévisibles [99].

Les principes de traitement du choc hémorragique comportent donc classiquement :

- 1) la recherche active du saignement par le chirurgien, l'obstétricien, le radiologue interventionnel, ou l'endoscopiste, expliquant que la prise en charge est donc dans la plupart des cas pluridisciplinaire ;
- 2) la prise en charge de l'acidose et de l'hypothermie ;
- 3) le remplissage vasculaire et la transfusion permettant la correction du transport en oxygène et la remontée des taux de facteurs d'hémostase. Pendant longtemps, la prise en charge a débuté par le remplissage par des cristaalloïdes et/ou des colloïdes, se poursuivant par l'apport de CGR et lorsque la coagulopathie est présente ou suspectée par l'apport de plasma puis de plaquettes. En effet, les perturbations biologiques surviennent en règle pour un saignement supérieur ou égal à une masse sanguine avec remplacement parallèle par des produits de remplissage cristaalloïdes ou colloïdes [100], expliquant le schéma traditionnel d'administration graduelle des PSL basé sur les pertes sanguines. Dans ce schéma, l'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine  $\geq 7$  g/dL et le rapport d'utilisation PFC:CGR atteint rarement un ratio  $> 1/2$  puisque les PFC sont administrés secondairement.

La stratégie moderne, notamment dans le cadre du choc traumatique, comporte des nouveautés : système de transport préhospitalier efficace, développement des « *trauma centers* », amélioration des stratégies de réanimation précoce. La prise en charge est pluridisciplinaire et implique selon les circonstances l'anesthésiste-réanimateur, le chirurgien et le radiologue interventionnel. L'objectif peut être de stabiliser une lésion hémorragique sans nécessairement faire le geste curatif complet (« *damage control* ») : par exemple réduire et stabiliser une fracture de membre avec un fixateur externe en attendant un traitement réparateur définitif afin de raccourcir la durée opératoire et éviter d'aggraver les autres lésions.

La transfusion sanguine a également beaucoup évolué dans ce domaine depuis les recommandations de 2002 [1] qui, dans un effort de rationalisation, suggéraient de transfuser les PFC en ne cherchant à corriger les troubles de l'hémostase que pour rétablir des valeurs cibles (TCA  $\geq 1,5$ /témoin, TP  $< 40$  %, concentration de fibrinogène  $\leq 1$  g/L) plutôt que de se fier à l'intensité du saignement clinique. Cette stratégie restrictive n'a cependant pas reçu de validation clinique dans cette indication en matière d'efficacité ou de sécurité d'emploi. De plus, en raison du délai pour obtenir les résultats biologiques avec les circuits traditionnels (les appareils d'hémostase délocalisée restent peu répandus), le clinicien se trouvait en difficulté pour appliquer de telles recommandations et faisait ses prescriptions sans visibilité réelle.

Un changement profond de prise en charge est survenu au cours des dernières années, tout d'abord initié par la mise en évidence de la fréquente précocité des anomalies de l'hémostase dans le choc hémorragique (traumatique) [88,101].

Plusieurs études réalisant une modélisation du besoin en plasma dans un saignement aigu et important ont suggéré qu'un rapport PFC:CGR proche de 1 permettait de corriger rapidement cette coagulopathie [102,103].

Une série de travaux montre qu'il existe une association statistique forte entre la transfusion de plasma à ratio élevé et la réduction de la mortalité de patients présentant des hémorragies sévères. Les premières études ont été réalisées essentiellement en traumatologie militaire de guerre [104,105,106] puis l'illustration a suivi dans d'autres domaines. Plusieurs études ont retrouvé ces résultats en traumatologie civile, notamment routière [107]. Ces résultats ont été retrouvés chez tous les patients, qu'un traumatisme crânien grave soit ou non associé au polytraumatisme [108,109]. L'emploi d'un ratio élevé bénéficie aux patients avec traumatisme fermé et peut-être encore plus en cas de traumatisme pénétrant avec transfusion massive [110].

Une étude a montré que l'administration concomitante de PFC, de CGR et d'unités plaquettaires dès la première transfusion en cas d'anévrysme de l'aorte abdominale rompu réduisait la mortalité par rapport à un schéma traditionnel gradué d'apport de PSL [111].

Une étude rétrospective a évalué les résultats cliniques chez des polytraumatisés avant et après la mise en œuvre d'un protocole de transfusion massive. Le rapport PCF/CGR n'a pas été modifié par le protocole (1:1,5) alors que l'administration précoce de plaquettes a été incluse dans le nouveau protocole. Dans cette étude, la mortalité a diminué de façon très importante (diminuant de 45 à 19 %), suggérant un rôle du délai nécessaire avant la première transfusion de plasma, et également de l'administration précoce de plaquettes [112].

Le meilleur résultat pourrait donc être obtenu en combinant précocement une *unité* plaquettaire (UP) pour un CGR et un PFC (1:1:1) (NB : à différencier d'un concentré plaquettaire qui correspond à 4-6 unités plaquettaires) [113]. L'apport systématique de plaquettes en cas de traumatisme crânien chez des patients traités par antiplaquettaires ne semble cependant pas nécessaire [114].

L'administration concomitante des 3 types de PSL permet de tendre vers l'équivalent d'une transfusion de sang total « frais » en conservant la sécurisation liée à la qualification biologique du don et la température optimale de conservation. Dans certaines circonstances telles que la chirurgie de guerre où il est collecté sur le terrain, le sang total a fait aussi preuve d'une efficacité clinique sur le pronostic des blessés [115,116]. L'administration de sang total diminue le syndrome inflammatoire et l'atteinte pulmonaire post-hémorragique dans un modèle animal [117]. Dans une grande série obstétricale, l'administration de sang total est associée à une réduction du taux d'insuffisance rénale organique [118].

La place de la surveillance biologique reste également mal déterminée. En effet, celle-ci pourrait être utile à la fois avant la mise en œuvre du traitement mais aussi pour suivre l'efficacité de ce traitement. Puisqu'une partie seulement des polytraumatisés développe une coagulopathie précoce, il pourrait paraître logique de n'administrer le plasma (à ratio élevé) que chez les patients présentant cette coagulopathie. Les données actuelles restent contradictoires, notamment parce que le sous-groupe de patients présentant une coagulopathie n'est pas superposable avec celui nécessitant une transfusion massive et probablement aussi parce que la nature biologique de la coagulopathie semble différente (voir paragraphe précédent). Une étude suggère que dans la sous-population de patients avec coagulopathie initiale et nécessitant une transfusion massive, l'emploi d'un ratio élevé semble réduire la mortalité alors qu'il n'aurait que peu d'effet lorsqu'il n'existe pas de coagulopathie [119]. Inversement, d'autres auteurs suggèrent le bénéfice similaire d'un apport à ratio élevé quel que soit le TP à l'arrivée [120].

Il n'existe pour l'instant que très peu d'études analysant les effets sur l'hémostase biologique de la transfusion de PCF/CGR dans un rapport 1:1. Dans un travail examinant les effets biologiques en cas de transfusion massive, un protocole d'administration des PSL basé sur un ratio 1:1 ne modifiait pas l'évolution générale par rapport à un protocole basé sur les tests biologiques classiques : une majorité de patients présentait une coagulopathie au cours des 100 premières minutes et les anomalies biologiques étaient corrigées lors des mesures effectuées à la 12<sup>e</sup> heure quel que soit le protocole utilisé [121].

Dans un cas clinique, la correction de l'hémostase avec l'augmentation progressive du ratio PFC : CGR au cours de la réanimation chez un traumatisé a été possible grâce à l'emploi de la thromboélastographie et de dosages biologiques classiques [122]. Dans ce cas clinique, seul le recours à un ratio > 1 permettait d'obtenir une correction de l'activité hémostatique *in vitro*, corrélée avec un arrêt du saignement clinique. Un avantage majeur de cette stratégie d'emploi précoce et intense des PSL est qu'elle repose sur des définitions cliniques de gravité plutôt que sur un suivi biologique répété nécessitant des délais ou avec des appareils de biologie qui ne sont pas encore validés dans cette indication. Lorsque la thromboélastographie est utilisée pour monitorer la transfusion massive en cas de transplantation hépatique, elle conduit dans la grande majorité des cas à utiliser un ratio PCF/CGR > 1:1,5 [123]. Dans une étude « avant-après » chez des polytraumatisés, l'introduction d'un protocole déterminant la transfusion de PSL sur les résultats de la thromboélastographie n'a pas modifié de façon évidente la consommation de ces PSL et la tendance à la réduction d'emploi semble plutôt liée au fait que la population traitée dans la seconde partie avait des scores de gravité plus faibles [124]. Toutes ces études préliminaires suggèrent que l'emploi de plasma est assez similaire lorsque l'on compare un protocole avec ratio élevé et un protocole guidé sur la thromboélastographie. Ainsi donc, le monitoring biologique ne semble pas utile pour décider de la quantité de plasma à utiliser mais pourrait s'avérer utile lorsqu'une stratégie basée sur les facteurs de coagulation est utilisée (voir plus loin).

Les études publiées décrivant l'emploi d'un ratio PCF/CGR plus proche de 1 rapportent un bénéfice important, notamment en termes de mortalité (souvent rapportée comme réduite de plus de 50 %), critère majeur d'efficacité de la thérapeutique dans ces pathologies graves pouvant conduire à un taux de décès proche de 20 à 50 % selon la gravité initiale des lésions. Ces résultats justifient aujourd'hui la recommandation de la mise en œuvre d'une telle stratégie en cas de transfusion massive (dès la phase initiale du choc hémorragique) malgré le faible niveau de preuve dont nous disposons. L'administration de plaquettes doit être précoce, lors de la seconde prescription transfusionnelle, et doit être aussi guidée par le débit du saignement. Les plaquettes sont administrées plus précocement et en plus grande quantité que par le passé.

Il existe cependant des études qui ne retrouvent pas de bénéfice à l'emploi d'un ratio PCF/CGR élevé et proche de 1 [125,126]. On notera que le niveau de preuve de ces études est tout autant généralement faible, aucune n'étant randomisée et la plupart étant rétrospectives. Ces études suggèrent que le bénéfice obtenu avec un ratio PCF/CGR proche de 1:1 est souvent une donnée « construite » au moment de l'analyse des résultats. Dans ce type d'étude où les données ne sont pas contrôlées, plusieurs biais méthodologiques peuvent conduire à des analyses erronées [127]. Tout d'abord, les différences de résultat clinique sont peut-être en rapport avec la qualité intrinsèque des médecins, ou du moins à leur compétence lors de la prise en charge de ces patients en choc hémorragique grave. On peut facilement concevoir que ceux qui emploient un ratio PCF/CGR 1:1 ont également des pratiques différentes dans d'autres domaines de la réanimation d'urgence de ceux qui emploient un ratio PCF/CGR < 1 et il n'est donc pas illogique de suggérer que ce sont ces autres aspects de la pratique qui ont conduit à un bénéfice en termes de mortalité. Cette notion est soutenue par plusieurs travaux récents qui suggèrent que plus que le rapport PCF/CGR lui-même, c'est le caractère « intensif » et précoce de la prise en charge de ces patients qui est le facteur bénéfique. Grâce à plusieurs études expérimentales, on sait déjà depuis plusieurs années que l'apport précoce de globules rouges améliore le pronostic en réduisant les effets de la dilution et de l'hypoxie tissulaire [128,129]. Une étude décrivant les effets d'un protocole « intensif » (administration précoce des 3 types de PSL) a montré une réduction de la mortalité, sans que le protocole ait modifié l'apport de PFC et le ratio PCF/CGR.

L'importance de la réduction des délais a été mise en évidence dans une étude de cohorte historique évaluant l'intérêt de la mise en place d'un protocole de transfusion massive incluant des packs transfusionnels associant 10 CGR, 4 PFC et 2 concentrés plaquettaires lors de la prise en charge de polytraumatisés. Le ratio PCF/CGR établi à 1:2,5 est loin de 1:1 et les plasmas sont déjà décongelés. La mise en œuvre de ce protocole s'associe à une réduction de la mortalité des patients (OR 0,26 [0,12-0,56]). Ce bénéfice est lié à l'association de l'utilisation de protocole et de plasma décongelé, ces deux éléments permettant de raccourcir les délais de prise en charge. Par conséquent, le délai d'initiation de la transfusion est sans doute plus important que le choix du ratio [130].

Parmi les biais rencontrés avec un rapport PCF/CGR proche de 1, le biais de survie est le plus évident. Le biais de survie correspond à un biais d'analyse qui peut apparaître dans l'évaluation des effets d'un traitement spécifique sur la survie lorsque la méthode de l'étude suppose un délai entre le début de la période d'observation et l'initiation du traitement. Si de nombreux décès surviennent avant la mise en route du traitement, alors le biais de survie modifie l'effet réel de ce traitement. Dans le cas de la transfusion massive, le bénéfice de survie associé aux ratios PCF/CGR élevés peut ne refléter que la survie suffisamment longue pour recevoir davantage de PFC. Les polytraumatisés décédés très précocement n'ont pas eu le temps de recevoir ces produits sanguins. Ainsi, dans la première étude de Borgman [104], les patients décédés dans les groupes à ratio médian (1:2,5) ou bas (1:8) meurent plus précocement que les patients à ratio élevé (1:1,4) : le délai entre l'admission et le décès est en moyenne de 2 heures dans le groupe « bas », de 4 heures dans le groupe médian, et de 38 heures dans le groupe 1:1,4. Par conséquent les patients ayant reçu peu de plasma sont en effet possiblement morts avant même de pouvoir en recevoir.

Le ratio PCF/CGR est une donnée variable au cours du temps. Il évolue dans les premières heures de la prise en charge. Dans une série de polytraumatisés massivement transfusés analysant cet effet, les patients ont reçu des CGR presque immédiatement à l'arrivée (délai médian de 18 minutes), puis secondairement du plasma, le premier étant transfusé 93 (24-350) minutes après l'admission [131]. Par conséquent, la probabilité d'appartenir au groupe à ratio élevé augmente avec le temps et, parallèlement, l'effectif de patients à ratio élevé croît d'heure en heure. Or, de nombreux décès

surviennent dans les toutes premières heures suivant l'admission, alors que les patients sont encore dans le groupe à ratio bas et s'y trouvent définitivement fixés. Les patients survivants au même moment ont donc plus de chance de recevoir les PFC. Si le ratio est intégré dans les analyses statistiques comme une variable temps-dépendante, alors le bénéfice de survie associé au ratio élevé n'est plus retrouvé. Cela laisse penser que les non-survivants ne sont pas décédés parce qu'ils ont eu un ratio bas mais plutôt qu'ils ont eu un ratio bas parce qu'ils sont décédés. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure au bénéfice ou non d'un ratio élevé. De même ces études ne permettent pas de différencier l'impact du délai avant le début de la première transfusion de plasma de celui de la quantité totale de plasma reçue.

De plus, les séries de blessés de guerre ne sont pas comparables à celles des registres civils nord-américains ou allemands puisque les patients, les types de traumatisme et les modalités de prise en charge ne le sont pas. Les victimes militaires sont des jeunes hommes en bonne santé, les civils blessés sont plus hétérogènes, plus âgés, atteints de pathologies associées. Les traumatismes pénétrants représentent le mécanisme lésionnel de 94 % des patients de la série de Borgman et coll, mais de seulement 10 % des blessés civils du registre allemand [132]. Les traitements diffèrent aussi : les blessés en Irak ont pour beaucoup reçu, non seulement du facteur VII activé recombinant, mais aussi du sang total ou du plasma décongelé à l'avance, ces deux derniers produits sanguins étant par définition disponibles immédiatement. À l'inverse les populations civiles ont reçu du plasma, nécessitant un délai de décongélation et ne permettant pas la disponibilité des premières unités en même temps que les CGR.

Certaines études suggèrent même qu'il pourrait être néfaste d'utiliser un ratio PCF/CGR trop élevé, ou d'apporter des PFC en cas d'hémorragie non majeure. Dans une étude de traumatologie civile, une courbe en U reliant la mortalité et le ratio PCF/CGR a été établie, suggérant un bénéfice optimal pour un ratio de l'ordre de 1:2 et un risque accru de décès en cas de ratio > 1:2 [133]. De même, en cas de transfusion massive, l'apport de PFC est associé à un risque accru de survenue de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) et d'autres complications de réanimation [134]. Ce risque semble aussi exister en cas d'apport de PFC chez des patients qui ne sont pas en situation de transfusion massive [135]. Les études publiées décrivant l'emploi d'un ratio PCF/CGR plus proche de 1 rapportent donc en général un bénéfice important, notamment en termes de mortalité (souvent rapportée comme réduite de plus de 50 %), critère majeur d'efficacité de la thérapeutique dans ces pathologies graves pouvant conduire à un taux de décès entre 20 et 50 % selon la gravité initiale des lésions. Ces résultats justifient aujourd'hui la recommandation de la mise en œuvre d'une telle stratégie en cas de transfusion massive (dès la phase initiale du choc hémorragique) malgré le faible niveau de preuve dont nous disposons. L'administration de plaquettes doit être précoce, la plus précoce possible, et doit être aussi guidée par le débit du saignement. Les plaquettes sont administrées plus précocement et en plus grande quantité que par le passé. On retiendra cependant que peut-être plus que la valeur exacte du ratio PCF/CGR, c'est le caractère intensif et précoce de la réanimation et du traitement de la coagulopathie qu'il faut souligner.

Dans les situations dans lesquelles il est difficile de savoir si l'évolution ultérieure conduira à une transfusion massive, il est concevable que le clinicien prescrive un ratio PCF/CGR élevé d'emblée. Cependant, si la transfusion ne s'avère finalement pas massive, l'apport d'un nombre élevé de PFC est associé à une morbidité et une durée d'hospitalisation accrues [136]. L'apport de plasma doit donc cesser dès qu'il apparaît clair que la transfusion ne sera pas massive.

### ***Administration de facteurs de coagulation en cas de choc hémorragique***

La diminution de la concentration de fibrinogène est un élément marquant de la phase initiale du choc hémorragique. Sa diminution semble être un phénomène majeur, au cœur du processus hémorragique et de la constitution de la coagulopathie.

Dans un modèle de choc hémorragique animal, la baisse de la concentration de fibrinogène précède significativement les modifications du taux de prothrombine et du TCA [137]. Il a été démontré dans le cadre obstétrical que la diminution précoce de la concentration de fibrinogène était corrélée à la gravité du choc hémorragique et à son pronostic [138]. En milieu chirurgical, le fibrinogène est le facteur le plus sensible et sa diminution est la plus précoce, conduisant à une concentration < 1 g/L pour une perte sanguine de l'ordre de 1,4 masse sanguine. Les taux de facteur II, de facteur V et de

facteur VII atteignent des valeurs critiques (définies dans cette étude comme < 25 %) pour une perte sanguine de deux masses sanguines, toujours dans un modèle dans lequel la correction est essentiellement réalisée par une association CGR et cristalloïdes/colloïdes. La diminution du fibrinogène est donc corrélée à la diminution du volume sanguin et est secondaire à la fois à la perte de facteurs et à la dilution. Cette diminution peut être aggravée par une altération fonctionnelle de la fibrinof ormation induite par les hydroxyéthylamidons.

La substitution permettant la remontée (ou prévenant la baisse) de la concentration de fibrinogène est donc de plus en plus souvent considérée comme un élément majeur de la prise en charge [139]. Certes, la stratégie avec une transfusion de plasma précoce et importante en volume pourrait être efficace grâce à l'apport de fibrinogène que cette transfusion réalise. La remontée spécifique de la concentration de fibrinogène peut être néanmoins considérée comme trop lente, trop tardive, et surtout insuffisante [140]. Cela a conduit certains à administrer en supplément des concentrés de fibrinogène.

Les données en faveur d'une telle approche commencent à s'accumuler bien que le niveau de preuve reste encore faible.

- *In vitro*, l'apport de fibrinogène corrige les effets sur le thrombo-élastogramme induits par la dilution du sang par les cristalloïdes [141] voire les colloïdes [142].
- Chez l'animal, l'apport de fibrinogène permet de corriger la coagulopathie induite par le saignement et la dilution post-remplissage vasculaire. L'administration de fibrinogène après exsanguination de 65 % du volume sanguin total (remplacé par la perfusion de gélatine) permet de réduire la poursuite du saignement secondaire à une lacération hépatique expérimentale [143]. Dans le même temps, les paramètres biologiques du thrombo-élastogramme sont améliorés de façon très significative. Cet effet positif sur les paramètres biologiques a aussi été observé en clinique chez des patients opérés de chirurgie orthopédique majeure et chez lesquels le remplissage par colloïdes avait induit une diminution des mesures thrombo-élastographiques [144]. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude randomisée en urologie mettant en évidence en plus une réduction des pertes sanguines postopératoires [145].
- La concentration de fibrinogène préopératoire (même dans l'intervalle des valeurs normales) est inversement corrélée avec le saignement postopératoire en chirurgie cardiaque [146].

Plusieurs séries cliniques rapportent des effets bénéfiques sur le saignement et l'hémostase biologique de l'apport de fibrinogène au cours d'hémorragies importantes [147,148,149,150,151].

Enfin, dans une étude rétrospective évaluant la mortalité chez des combattants américains, les auteurs ont comparé les effets sur le pronostic de doses faibles ou élevées de fibrinogène. Les résultats suggèrent que la mortalité chez les sujets ayant reçu une dose faible de fibrinogène (0,1 g par CGR) était environ deux fois supérieure à celle des sujets ayant reçu une forte dose (0,4 g/CGR) [152]. Ce travail s'oppose partiellement à un résultat expérimental récent dans lequel deux doses de fibrinogène ont été comparées dans un modèle d'exsanguination traumatique. Les deux doses testées ont corrigé les paramètres thrombo-élastographiques et réduit le saignement mais sans qu'une différence n'apparaisse entre les deux groupes [153]. Chez les polytraumatisés en choc hémorragique, l'apport de cryoprécipité (en complément des CGR) permettait de réduire le saignement d'une façon proportionnelle à la dose perfusée [154].

*In vitro*, la dose de fibrinogène doit permettre d'atteindre une concentration sanguine de 2 g/L pour améliorer les paramètres thrombo-élastométriques [155], soit une concentration bien supérieure aux recommandations traditionnelles, qui suggèrent qu'une concentration sanguine de 1g/L est adéquate pour corriger la coagulopathie.

Globalement, les experts suggèrent qu'une concentration de 1,5 à 2 g/L soit atteinte et maintenue, plutôt qu'une concentration de 1 g/L [156]. Sans que l'on puisse recommander une valeur précise pour la concentration sanguine de fibrinogène, tous ces travaux suggèrent que le monitoring et le maintien d'une concentration de fibrinogène sont importants. Certains experts considèrent même aujourd'hui que l'apport de fibrinogène devrait passer en première ligne en raison de son efficacité par rapport au PFC [157,158]. Le risque de voir survenir un taux accru de thromboses veineuses n'est pas exclu mais reste aujourd'hui une considération théorique [159,160].

Pour accélérer l'obtention des résultats de la concentration de fibrinogène — qui nécessite en général

de réaliser des prélèvements envoyés au laboratoire central —, il pourrait être utile de connaître sa concentration de façon très réactive (au lit du malade) et cela peut se faire de façon subrogée en mesurant l'activité du fibrinogène fonctionnel dans le caillot. Cette stratégie s'est avérée efficace à réduire le saignement en chirurgie cardio-vasculaire en utilisant la thrombo-élastographie [77].

Bien que les arguments cités ci-dessus soient en faveur du rôle prédominant du fibrinogène dans le traitement de la coagulopathie du choc hémorragique, l'apport d'autres facteurs pourrait aussi être une piste d'avenir. Les concentrés du complexe prothrombinique (CCP) ou PPSB ont été testés dans cette situation dans plusieurs études expérimentales. Dans deux modèles de choc hémorragique traumatique chez l'animal, il a été démontré que l'administration de 25-35 UI/kg de CCP était plus efficace sur le saignement que l'apport de 180 µg/kg de facteur VII activé [161,162]. Néanmoins cet effet n'est pas retrouvé dans d'autres modèles [163].

Dans un modèle d'hémorragie massive chez le cochon, la coagulopathie générée par dilution et perte de facteurs était plus efficacement corrigée par la perfusion de 25 UI/kg de CCP que par 15 mL/kg de plasma [164]. L'amélioration biologique était également associée à un meilleur contrôle du saignement. Cependant, l'apport de plasma dans cette étude était limité, avec un volume incapable de corriger une coagulopathie installée de façon assez prévisible. D'autres modèles de traumatologie avec coagulopathie montrent une efficacité du plasma à corriger la coagulopathie [165]. Après une perfusion de CCP à la dose de 30 UI de facteur IX/kg chez des patients de réanimation en situation hémorragique ou à risque d'hémorragie, le taux de prothrombine était restauré de façon significative. L'administration de CCP était aussi accompagnée par une augmentation du taux de prothrombine [166].

Afin d'éviter ou de réduire la transfusion de plasma, certains auteurs ont évalué l'effet de l'apport combiné de fibrinogène et de CCP sur un modèle expérimental d'exsanguination. Là encore, l'administration des deux produits de façon simultanée a permis une correction significative des paramètres thrombo-élastographiques et de limiter plus efficacement le saignement [167].

Compte tenu du fait que la diminution de la concentration de fibrinogène précède celle des autres facteurs, une stratégie encore plus élaborée se dégage des études les plus récentes. Elle est basée sur l'apport sélectif de facteurs de la coagulation conjugué à un monitoring des modifications thrombo-élastographiques, utilisé comme mesure délocalisée (et donc à réponse rapide) permettant de différencier la fermeté du caillot (attribuée à l'association fibrine/fibrinogène) des autres paramètres de la coagulation. Les résultats obtenus sont alors utilisés pour choisir la nature du(des) facteur(s) de coagulation à apporter de façon spécifique en fonction des résultats biologiques observés. Nous disposons aujourd'hui de quelques cas cliniques et séries, notamment en situation traumatologique, dans lesquels une telle stratégie s'est avérée cliniquement efficace et semble avoir permis de réduire voire d'éviter l'apport de plasma et d'unités plaquettaires [168,169,170]. Si l'avenir confirme l'efficacité et la faisabilité à large échelle de cette stratégie, une révision des recommandations actuelles s'avérera nécessaire. D'ici là, des études prospectives randomisées de qualité sont nécessaires.

Néanmoins la prudence reste de mise notamment sur la thrombo-élastométrie qui, dans ce contexte, oriente clairement les options thérapeutiques vers une amélioration des capacités visco-élastiques du caillot. Le recul avec ce type de prise en charge est très faible et limité à un petit nombre d'équipes. Si la baisse précoce et prédictive de la concentration du fibrinogène est un argument pour corriger ce facteur, aucun argument biologique ne permet de trancher entre les deux possibilités d'apport des facteurs PFC administrés précocement à dose élevée *versus* remplissage + CCP [171].

Un autre facteur de la coagulation pourrait prendre une place dans la gestion des hémorragies dans les prochaines années. Le facteur XIII, ou facteur stabilisant de la fibrine, renforce la solidité du caillot de fibrine en permettant la création de liaisons covalentes entre les monomères de fibrine après activation par la thrombine. Un taux de facteur XIII anormalement bas se traduit par une augmentation du taux sanguin de monomères de fibrine, même à l'état basal, et a été démontré comme étant un facteur favorisant la survenue du saignement chirurgical [172]. Récemment, une petite étude randomisée a démontré que l'apport de facteur XIII chez des patients ayant un déficit acquis de ce facteur réduit la baisse de la concentration de fibrinogène et améliore l'hémostase clinique en diminuant le saignement peropératoire [173].

La mise en évidence d'un déficit en facteur XIII est difficile. La corrélation entre majoration du saignement et déficit en facteur XIII n'est pas non plus établie. Par conséquent l'hypothèse d'un

défaut qualitatif du facteur XIII nécessitant une compensation est séduisante mais nécessite des études complémentaires.

### ***Recommandations pratiques sur l'hémorragie massive***

La transfusion massive peut être définie par exemple par la transfusion de plus de 5 CGR en 3 heures, avec un débit de saignement initialement élevé.

La coagulopathie étant précoce, sa prise en charge transfusionnelle doit être immédiate. Les plasmas sont donc transfusés en association avec les concentrés érythrocytaires avec un ratio PCF/CGR compris entre 1:2 et 1:1.

La stratégie recommandée aujourd'hui consiste à transfuser de façon précoce et intensive des plasmas, dans un rapport de ces différents produits se rapprochant du sang total. Cependant, le niveau de preuve est faible et basé uniquement sur un accord professionnel. On insistera donc sur le fait que la précocité et la dose de plasma sont probablement au moins aussi importantes que le ratio lui-même qui doit être compris entre 1:2 et 1:1.

Il est essentiel de limiter la mise en œuvre de telles recommandations aux hémorragies massives ou en voie de le devenir et de respecter les règles restrictives en cas d'hémorragies mineures ou modérées. C'est ainsi qu'en l'absence d'hémorragie massive, il est recommandé de ne pas transfuser de plasma d'emblée et de se conformer aux règles d'administration qui sont essentiellement basées sur la survenue d'anomalies biologiques documentées.

Il est également recommandé de mettre en œuvre une transfusion plaquettaire précoce.

L'initiation sans délai de la transfusion de plasma nécessite la mise en place de protocoles de transfusion massive dans les centres prenant en charge habituellement des patients présentant une hémorragie massive. Ces protocoles visent à réduire les délais d'initiation de la transfusion (coursiers, décongélation en coordination avec les structures de prise en charge préhospitalières) [174].

Cette stratégie va exercer sur les ES et les ETS une pression organisationnelle nouvelle [175]. Elle se heurte surtout à la disponibilité des plaquettes car celle-ci est généralement limitée mais également au délai de décongélation des plasmas. De telles recommandations seront probablement plus aisées à mettre en œuvre dans des structures ayant une activité transfusionnelle importante et confrontées régulièrement aux situations de transfusion massive. Des protocoles communs entre la structure de délivrance transfusionnelle (site ou dépôt) et l'équipe clinique doivent être mis en place pour améliorer la faisabilité et la communication. On peut notamment concevoir qu'une prescription prévisionnelle de plaquettes et de plasma soit réalisée dès l'annonce de l'arrivée du traumatisé (en fonction des données communiquées par le régulateur du SAMU) ou qu'elle soit prévue en accord avec le site transfusionnel en amont d'une intervention chirurgicale à haut potentiel hémorragique. En cas de délai prévisible d'approvisionnement en plasma (par exemple supérieur à 1 heure) et de choc non contrôlé, l'apport de fibrinogène et/ou de CCP pourrait être une solution de sauvetage. L'apport d'acide tranexamique à la phase initiale du choc hémorragique grave peut également participer à l'amélioration du pronostic, en particulier en traumatologie [176] et en obstétrique [177]. Le facteur VII activé recombinant reste utilisé à titre compassionnel dans les hémorragies massives non contrôlées par l'ensemble des moyens usuels. Son administration ne peut être envisagée qu'après une prise en charge transfusionnelle adaptée permettant de maintenir un hématokrite > 24 %, une numération plaquettaire > 50 000  $10^9/L$ , une concentration de fibrinogène au moins entre 0,5 et 1 g/L [178].

Néanmoins, le facteur VII activé recombinant n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose à des complications thrombo-emboliques, essentiellement artérielles, dont le risque augmente avec l'âge [179].

Il n'est pas établi que l'apport de fibrinogène seul ou combiné à l'apport précoce de plasma ou combiné à d'autres facteurs de la coagulation (CCP), voire une stratégie sans transfusion de plasma, représente réellement une solution d'avenir. Il ne peut donc être recommandé aujourd'hui en raison du très faible niveau de preuve. Cela implique de la part des acteurs de n'utiliser cette stratégie qu'avec parcimonie, en attendant que des études plus précises viennent améliorer notre connaissance. Ce

choix pourrait aussi être envisagé en cas d'hémorragie massive chez un patient à haut risque cardiovasculaire, chez lequel l'apport de plasma pourrait conduire à une hypervolémie et à un œdème pulmonaire.

### ***Place du plasma lyophilisé dans la stratégie initiale de la prise en charge de l'hémorragie massive***

Le plasma cryodesséché n'est pour l'instant accessible que dans les opérations militaires extérieures [180]. Il répond aux exigences de l'ANSM pour la concentration en facteur de coagulation et la sécurité virale. De plus, il a les avantages d'un stockage à température ambiante, une reconstitution en moins de 6 minutes et une compatibilité avec tous les groupes sanguins. Ces qualités permettent de disposer de plasma thérapeutique sécurisé par traitement physico-chimique, en urgence et dans l'environnement contraint des opérations militaires. Son usage, en dehors d'un contexte opérationnel, pourrait être utile dans la prise en charge initiale (1<sup>re</sup> heure) du blessé hémorragique mais doit être précédé d'une étude clinique (projet de PHRC). Son coût de production plus élevé que celui des autres plasmas thérapeutiques doit limiter son usage aux environnements ou situations extrêmes (difficultés d'approvisionnement ou de conservation des produits sanguins ou nécessité de pouvoir transfuser sans délai du plasma thérapeutique).

### **2.3.4 TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELE EN OBSTETRIQUE**

L'hémorragie obstétricale (définie comme une perte sanguine supérieure à 500 mL après accouchement par voie basse et supérieure à 1 000 mL après césarienne) survient dans 5 % des cas [181] mais n'est associée à une transfusion que dans un pourcentage minime de ces situations. La réduction de l'utilisation de la transfusion en obstétrique au cours des dernières années a suivi la réduction générale de la consommation des PSL de telle sorte qu'actuellement moins de 1 à 2 % des accouchées sont transfusées en péripartum [182]. Bien que numériquement rare, cette situation est grave car l'hémorragie reste en France la première cause de mortalité maternelle (25 à 30 % des causes de décès) [183]. Les situations à risque hémorragique sont bien documentées [184,185] mais la prédiction individuelle du risque est très difficile, expliquant la rareté du recours à la transfusion autologue [186]. L'hémorragie obstétricale peut être massive et s'associe souvent à une coagulation intravasculaire disséminée aiguë (CIVD). La CIVD survient plus souvent en obstétrique en raison de la présence de concentrations élevées de facteur tissulaire au niveau du placenta et de l'endomètre [187]. Elle est observée dans l'évolution de plusieurs pathologies obstétricales aiguës telles que l'hématome rétroplacentaire, l'embolie amniotique, la pré-éclampsie, la chorioamniotite, la mort fœtale *in utero* et dans toutes les situations hémorragiques obstétricales même sans pathologie sous-jacente authentifiée (atonie utérine, inversion utérine...). L'augmentation du recours à la césarienne dans de nombreuses indications obstétricales conduit à une augmentation du nombre de parturientes avec un utérus cicatriciel, situation associée à fort risque de placentation anormale (*placenta praevia*, *accreta* ou *percreta*) et d'hémorragie grave [188]. La coagulopathie résulte en un déficit variable des facteurs V et VIII, du fibrinogène, des plaquettes mais les valeurs seuils des dosages doivent tenir compte des modifications induites par la grossesse (la concentration de fibrinogène normale en fin de grossesse est par exemple de l'ordre de 4,5 g/L). La concentration de fibrinogène est un facteur prédictif de la sévérité d'une hémorragie de la délivrance puisqu'une concentration inférieure à 2g/L a une valeur prédictive positive de 100 % d'hémorragie sévère.

La mesure de cette concentration est un moyen simple de surveillance de l'évolution.

Le traitement actif (médical, chirurgical ou radiologie interventionnelle) de la cause est essentiel et permet dans la grande majorité des cas d'arrêter le saignement et d'interrompre le développement de la coagulopathie sans que l'apport de PSL soit nécessaire [189,190]. Les règles modernes de prise en charge d'une hémorragie massive s'appliquent en obstétrique et doivent comporter l'apport rapide et intensif de PFC [191,192]. L'administration de PFC est recommandée dans le traitement de la coagulopathie obstétricale lorsque le traitement étiologique ne permet pas de contrôler rapidement l'hémorragie. La concentration de fibrinogène doit être mesurée précocement à la fois pour prédire la gravité de l'hémorragie et pour décider de la stratégie permettant de maintenir une concentration de fibrinogène supérieure ou égale à 2 g/L. De même qu'en traumatologie, l'apport de fibrinogène en

supplément de l'apport des PSL semble améliorer la prise en charge [193].

Le monitoring biologique de l'évolution (concentration en fibrinogène, TP, plaquettes, hémoglobine) doit être répété régulièrement (au moins toutes les 2 à 3 heures) pendant la phase critique. L'expérience suggère que la remontée des concentrations plasmatiques en facteurs (et en particulier de fibrinogène) est le reflet d'une évolution favorable (alors que les concentrations de facteurs ne s'élèvent habituellement pas malgré l'apport de PFC lorsque la coagulopathie se poursuit et que la remontée du taux de plaquettes est en général retardée) et permet de décider de l'arrêt de l'administration des PFC. La surveillance par biologie délocalisée (thrombo-élastométrie) pourrait faciliter la détection et la correction des troubles biologiques [68].

### **2.3.5 TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELE EN NEUROCHIRURGIE**

Les principales situations à risque hémorragique sont :

- la chirurgie anévrismale, classiquement considérée à haut risque hémorragique, qui tend actuellement à être supplantée par les techniques de radiologie interventionnelle qui suppriment ce risque ;
- la chirurgie de certaines tumeurs ;
- la chirurgie de certaines lésions traumatiques en particulier les hématomes extra-duraux liés à une plaie d'un sinus veineux ;
- la chirurgie des hématomes sous ou extra-duraux chez des patients recevant des antivitamines K (AVK).

Le risque de coagulopathie est cependant présent dans toutes les situations de neurotraumatologie et de neurochirurgie, le cerveau contenant de fortes concentrations de facteur tissulaire qui peuvent être responsables d'une CIVD [194]. La présence d'une coagulopathie est un facteur de gravité tant chez l'adulte [195] que chez l'enfant [196]. Les indications générales des PFC dans la transfusion massive restent valables, les seuils transfusionnels des différents PSL étant plus élevés en raison de la gravité des séquelles neurologiques liées au retard du traitement des lésions hémorragiques ou à la gravité de l'anémie dans ce contexte. On retient alors pour la transfusion de PFC les valeurs de TP < 50 % lors de la surveillance du traumatisé crânien grave et < 60 % pour la pose d'un capteur de pression intracrânienne [197]. Aucune étude n'a cependant permis de valider une telle attitude. En l'absence de troubles de l'hémostase, il n'y a pas d'indication à l'administration prophylactique de PFC chez le patient traumatisé crânien [198]. Les hématomes sous ou extra-duraux chez des patients traités par AVK sont une indication à l'administration immédiate et sans délai de concentrés de complexe prothrombinique et non de PFC.

### **2.3.6 TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELE EN CHIRURGIE CARDIAQUE**

La transfusion de plasma en chirurgie cardiaque fait l'objet de pratiques extrêmement variables comme en témoigne l'étude prospective de Snyder-Ramos relevant des variations de 0 à 95-98 % chez 5 065 patients opérés dans 70 centres de chirurgie cardiaque [199].

En France, malgré la publication des recommandations de 2002, il persiste aussi une disparité importante des pratiques comme le souligne l'étude Plasmacard [200]. Cette étude multicentrique réalisée dans 15 centres de chirurgie cardiaque français a décrit de manière prospective (2004-2006) les transfusions de PFC chez les patients adultes opérés en chirurgie cardiaque (valve, pontage, aorte thoracique et greffe) selon 2 critères d'inclusion : soit la survenue d'un saignement grave (plus de 3 CGR) soit la transfusion prophylactique de PFC avant tout saignement grave au cours de la chirurgie et pendant les 48 heures postopératoires. Cette étude a confirmé une grande hétérogénéité des pratiques transfusionnelles nationales :

- selon les centres, le taux de patients « inclus » pour saignement grave et transfusés en plasma varie de 38 % à 98 % ;
- les volumes de plasma transfusés varient de 7,14 à 20,85 mL/kg chez les patients présentant un saignement grave et de 5,9 à 20,8 mL/kg dans le groupe prophylaxie.

Cela conduit à la nécessité d'une rédaction plus précise des modalités d'utilisation du PFC.

L'analyse de 6 essais incluant 363 patients montre que la transfusion prophylactique de plasma en chirurgie cardiaque ne modifie ni les pertes sanguines ni l'hémoglobine à 24 heures [201]. La prescription prophylactique de PFC n'est donc pas justifiée car elle est sans aucun bénéfice en termes de saignement et elle augmente les risques transfusionnels [202].

L'association d'un saignement non chirurgical et d'un déficit en facteur de coagulation se rencontre le plus souvent en cas de cumul des facteurs hémorragiques [202] :

- CEC longue ;
- chirurgie redux (réintervention chirurgicale) [203,204] ;
- traitement antiplaquettaire préopératoire [205]. La prise préopératoire de clopidogrel majore le saignement, la transfusion dont la transfusion de PFC et la durée d'hospitalisation [206,207] ;
- anomalie de l'hémostase préexistante ;
- pathologie cardiaque sous-jacente plus lourde et en particulier toutes celles qui nécessitent une hypothermie profonde avec ou sans arrêt circulatoire, la chirurgie de l'aorte thoracique (dissection, anévrysmes).

L'identification périopératoire de ces patients à haut risque doit être réalisée. Elle peut être facilitée par l'utilisation de scores clinico-biologiques [203,208,209,210]. Cette identification permet d'anticiper la prise en charge transfusionnelle de ces patients.

A titre d'exemple le score de Karkouti [209] est hautement discriminant de transfusion massive. Il est composé de 12 variables : durée de la CEC, concentration d'hémoglobine préopératoire, surface corporelle, hématocrite minimal de la CEC, sternotomie antérieure, choc préopératoire, numération plaquettaire préopératoire, urgence de l'opération, âge, chirurgien, arrêt circulatoire hypothermique profond et type d'opération. Dans l'étude Plasmacard [200], une relation linéaire a été mise en évidence entre la transfusion de plasma et le score de Karkouti dans le groupe des patients inclus pour saignement grave.

L'utilisation d'algorithmes décisionnels de prise en charge du saignement a démontré une diminution de la consommation de PSL [70,79,211,212,213,214,215,216], ainsi qu'une réduction des complications postopératoires et de la durée de séjour [217]. La place à donner aux appareils de biologie délocalisée reste objet de débats. La plupart des études comparant deux modalités transfusionnelles dont l'une inclut le recours à un appareil de biologie délocalisée pour guider la prise en charge du saignement sont de qualité méthodologique médiocre car elles comparent en réalité l'utilisation d'un algorithme intégrant cet appareil à une attitude sans algorithme ni appareil. Elles ne démontrent donc que le bénéfice associé à l'utilisation d'un algorithme transfusionnel et non celui de l'utilisation des outils de biologie délocalisée. L'étude d'Avidan est originale car elle compare un recours à la transfusion laissée à la discrétion du clinicien à deux algorithmes : l'un repose sur des tests standard de laboratoire tandis que l'autre intègre des appareils de biologie délocalisée, Hepcon, thrombo-élastométrie et PFA 100 [214]. Les besoins transfusionnels sont réduits avec les algorithmes mais sont comparables quel que soit l'algorithme utilisé. Seule une étude randomisée en aveugle a montré une réduction des besoins transfusionnels associée à l'utilisation d'un thrombo-élastographe, mais celui-ci n'était pas au lit du patient mais au laboratoire [75].

Par conséquent, chaque centre de chirurgie cardiaque doit établir son propre algorithme décisionnel. Cet algorithme devra intégrer les outils biologiques adaptés aux contraintes de délai liées à l'infrastructure du centre. Cet algorithme devra faire l'objet d'une validation multidisciplinaire intégrant validation clinico-biologique des outils de biologie délocalisée s'ils sont utilisés et procédures de délivrance de PFC adaptées au degré d'urgence.

La prise en charge du saignement périopératoire est une urgence, par conséquent des délais trop longs d'obtention des résultats biologiques aggravent le pronostic soit par majoration des troubles de l'hémostase liée au saignement persistant pendant l'attente soit par transfusion « à l'aveugle ». En effet, la transfusion laissée à la discrétion du clinicien conduit à une majoration des besoins transfusionnels, des reprises chirurgicales [211] et de la durée d'hospitalisation comparée à une pratique transfusionnelle guidée par les résultats biologiques.

C'est ainsi que les outils de biologie délocalisée peuvent trouver une place dans ces algorithmes pour réduire le délai d'obtention de résultats guidant la prise en charge. Chaque équipe devra choisir les outils adaptés à sa pratique.

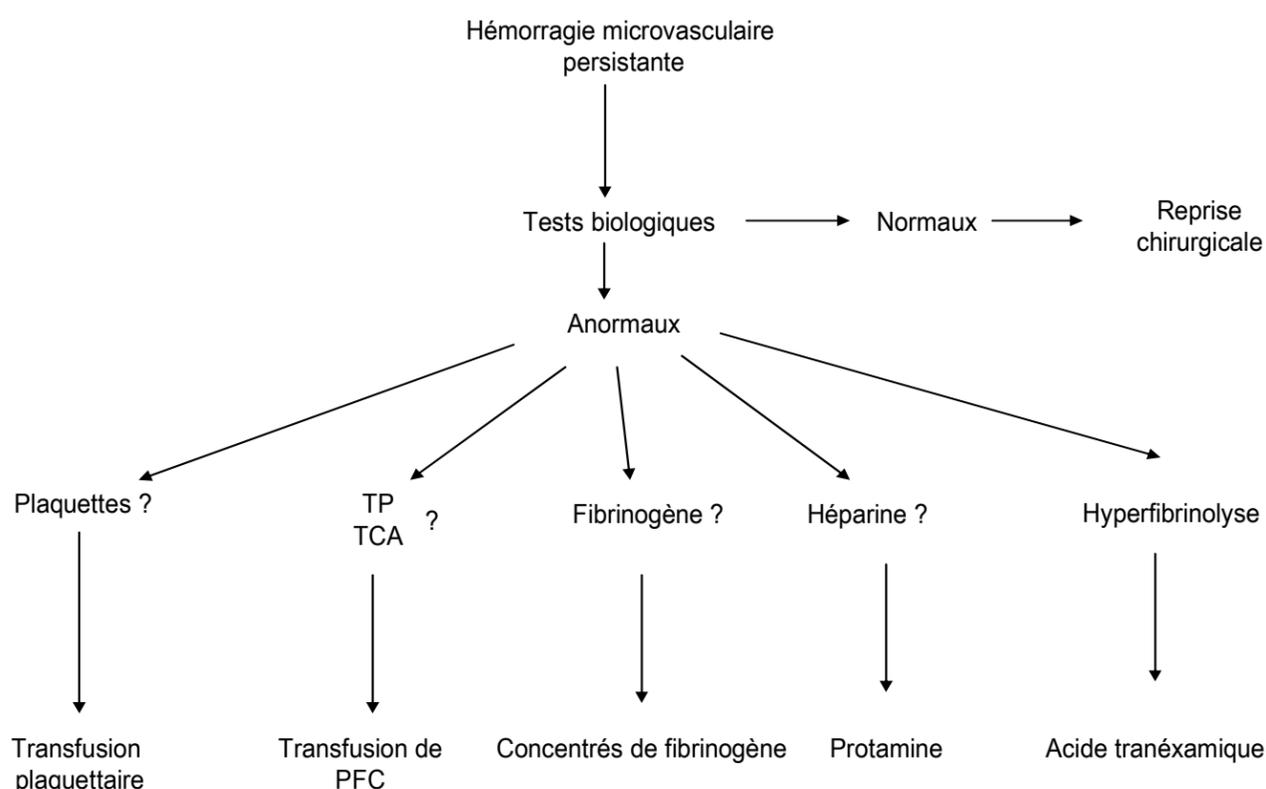
L'utilisation systématique d'algorithmes prenant en compte des délais brefs doit permettre d'éviter la prescription de PFC par anticipation.

La prise en charge des hémorragies de cause mécanique entraînant un débit de saignement élevé et nécessitant une reprise chirurgicale immédiate n'est pas discutée ici, elle s'apparente alors à celle des hémorragies massives traitée dans un autre paragraphe. La chirurgie cardiaque cumule les facteurs de risque hémorragique (hémodilution, hypothermie, phénomène de bio-incompatibilité, médicaments anticoagulants et/ou antiplaquettaires). Dans la grande majorité des cas, la diminution des facteurs de coagulation est trop modérée pour être responsable d'un saignement anormal [218] et la correction des phénomènes hémorragiques inhérents à la chirurgie cardiaque (neutralisation correcte de l'héparine par la protamine, élévation de la température corporelle  $\geq 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , élévation de l'hématocrite  $\geq 30\%$ , augmentation de la concentration en plaquettes  $\geq 50\text{ g/L}$ ) suffit le plus souvent à arrêter le saignement.

Toutefois, la chirurgie peut être à l'origine d'un saignement microvasculaire défini par un saignement diffus sans cause chirurgicale identifiable après neutralisation de l'héparine. La fréquence rapportée de ce type de saignement varie entre 11 % et 23 % [211].

Ce saignement microvasculaire est secondaire à un trouble du nombre ou des fonctions plaquettaires, un déficit en facteurs de la coagulation ou du fibrinogène, une hyperfibrinolyse et une neutralisation insuffisante de l'héparine. Les facteurs étiologiques prépondérants devront être déterminés pour adapter la prise en charge (figure 1. Stratégie d'exploration biologique devant un saignement microvasculaire persistant).

L'indication de plasma dans le cadre de la chirurgie cardiaque n'est donc envisagée que devant l'association de deux éléments : persistance d'un saignement microvasculaire et déficit en facteurs de coagulation (TP  $\leq 40\%$  ou TCA  $>1,8$ /témoin et temps de thrombine normal ou facteurs de coagulation  $\leq 40\%$ ). Par conséquent, en l'absence d'un saignement il n'y a pas d'indication au PFC.



**Figure 1.** Stratégie d'exploration biologique devant un saignement microvasculaire persistant

L'objectif théorique de la transfusion de plasma est d'atteindre un taux de facteurs d'environ 30 % [219, 220].

Les recommandations internationales préconisent pour atteindre cet objectif une dose initiale de 10 à 15 mL/kg. Elles précisent toutefois que cette dose est sans doute insuffisante et devrait être augmentée en cas de saignement majeur [219,221]. Par conséquent les experts recommandent une

dose de 15 mL/kg, bien que l'efficacité soit incertaine [222]. La répétition de cette dose sera guidée par une réévaluation clinico-biologique.

Il n'existe pas de données propres à la chirurgie cardiaque concernant le ratio PFC:CGR. Dans le seul cadre de la rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, une prise en charge transfusionnelle intensive et précoce avec une augmentation du ratio (PFC:CGR), jusqu'à 1:1 en peropératoire, associée à l'administration de concentrés plaquettaires, s'accompagne d'une amélioration de la survie [111].

En conclusion, l'emploi de PFC en chirurgie cardiaque ne se conçoit que dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale basée sur le suivi des paramètres d'hémostase biologique et devant l'association :

- d'une persistance d'un saignement microvasculaire ;
- d'un déficit documenté en facteurs de coagulation.

### **2.3.7 TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGÈLE EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE**

#### ***Anomalies de l'hémostase et place du plasma thérapeutique en cas d'insuffisance hépatocellulaire chronique***

L'insuffisance hépatocellulaire est caractérisée par des perturbations très complexes de l'hémostase [223]. Certaines suggèrent un risque hémorragique, d'autres sont de nature à faciliter l'hémostase [223,224]. Il existe, notamment, un défaut de synthèse des facteurs de la coagulation conduisant à des anomalies des examens conventionnels de coagulation, tout particulièrement un abaissement du TP. Un lien de cause à effet entre ces anomalies et une tendance hémorragique est habituellement supposé. Ainsi, il est de pratique courante de mesurer le TP d'un patient avant la pratique d'un geste à risque hémorragique (ponction-biopsie hépatique, ponction d'ascite, intervention chirurgicale, etc.) et de rechercher la correction d'un abaissement du taux par l'apport de facteurs de coagulation en transfusant du PFC. Le risque hémorragique d'un patient cirrhotique ayant un TP à 40 % est, fréquemment, assimilé à celui d'un patient ayant un TP équivalent en raison d'un traitement anti-vitamine K. Des travaux récents démontrent l'inexactitude de ce raisonnement [225].

Les cirrhotiques sont exposés à des complications hémorragiques telles qu'un saignement de varices œsogastriques ou des pertes sanguines excessives en chirurgie abdominale. Il n'existe pas de preuves que ce risque hémorragique élevé soit directement lié aux anomalies biologiques de l'hémostase. D'autres facteurs qu'une coagulopathie peuvent favoriser les complications hémorragiques en cas de cirrhose, notamment la présence d'une hypertension portale et d'une circulation collatérale porto-cave spontanée. Les examens biologiques de routine n'ont pas de valeur prédictive de survenue d'une hémorragie variqueuse. Le rôle favorisant d'un TP abaissé dans la survenue de complications hémorragiques après biopsie hépatique percutanée n'apparaît pas dans plusieurs études [226,227,228,229]. Dans une étude récente non limitée à une population de maladies hépatiques, portant sur 15 181 biopsies percutanées, il existe une différence statistiquement significative de valeur de TP et de numération plaquettaire entre les patients développant une complication hémorragique et ceux indemnes de complication, mais la différence n'est pas cliniquement significative (INR moyen  $\pm$  DS = 1,2  $\pm$  0,9 vs 1,0  $\pm$  0,2) [230]. Une approche transjugulaire est souvent préférée à une approche percutanée en cas de coagulopathie sévère. Il n'y a pas de données précises concernant les ponctions d'ascite, mais une étude effectuée auprès de 628 patients, dont 513 cirrhotiques, ne relève pas de complications hémorragiques en dépit d'anomalies sévères des tests d'hémostase. Il y a un lien vague, inconstamment retrouvé, entre perturbations de l'hémostase et risque hémorragique en chirurgie, notamment de transplantation hépatique, mais pas de valeur prédictive cliniquement utile [231,232,233]. Il est toutefois reconnu que certains patients ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère ont une propension au saignement pour des raisons de défaillance hémostatique. C'est le cas de ceux ayant une insuffisance rénale. La survenue d'une tendance hémorragique apparaît bien établie en cas de complication infectieuse [234,235].

Un examen biologique comme le TP explore la phase plasmatique de la coagulation mais ne tient pas compte de toutes les composantes du processus multicellulaire complexe de l'hémostase. L'insuffisance hépatocellulaire entraîne une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation (à l'exception du facteur VIII et du facteur Willebrand), mais aussi de celle d'inhibiteurs naturels de la coagulation comme la protéine C et l'antithrombine (anciennement antithrombine III). L'activité de ces

derniers nécessite l'intervention d'agents dépendants de l'endothélium (thrombomoduline pour la protéine C et substances héparinoïdes pour l'antithrombine). Le déficit d'activité de ces inhibiteurs en cas d'insuffisance hépatocellulaire reste inapparent dans un test comme le TP. Ainsi, dans un test de génération de thrombine, il a été récemment montré que la prise en compte du système protéine C-protéine S-thrombomoduline conduisait à des niveaux similaires de thrombinofomation chez des patients cirrhotiques et des patients sans cirrhose alors que ce même test effectué sans adjonction de thrombomoduline (c'est-à-dire dans des conditions similaires à celles d'un TP) conduisait à des niveaux significativement inférieurs de génération de thrombine chez des patients cirrhotiques [236]. De plus, il a été montré qu'il existe en cas de cirrhose un certain degré de résistance à la thrombomoduline qui s'accroît avec la sévérité de la maladie [237]. Le TP n'est donc pas un indicateur fiable d'un risque hémorragique pouvant être prévenu par l'administration de PFC en cas de cirrhose.

Si les anomalies de l'hémostase en cas de cirrhose génèrent un risque hémorragique, le mécanisme n'en est pas connu. Le rôle respectif d'une baisse des facteurs de coagulation, d'un déficit quantitatif ou qualitatif en plaquettes, d'anomalies de la fibrinolyse ou d'autres altérations n'est pas clarifié. Utilisant deux approches différentes, deux études issues du même laboratoire suggèrent que les plaquettes, plutôt que les facteurs de coagulation, pourraient jouer un rôle limitant de l'hémostase [238,239]. Les études ayant examiné la correction des anomalies biologiques de la coagulation par la transfusion de PFC n'ont pas permis de mettre en évidence un effet bénéfique, qu'il s'agisse du TP [240] ou de paramètres thrombo-élastographiques [241]. Un effet bénéfique sur une tendance hémorragique n'a jamais été montré.

En conclusion, la pratique consistant à traiter systématiquement par du PFC un chiffre de TP abaissé en prévision d'un geste à risque hémorragique en cas d'insuffisance hépatocellulaire chronique n'est pas justifiée. L'efficacité sur les paramètres biologiques est médiocre et son utilité est très loin d'être établie. Elle n'est pas recommandée en l'absence de saignement.

### ***Insuffisance hépatique aiguë grave***

Les patients ayant une insuffisance hépatique fulminante sont ceux qui présentent les anomalies les plus profondes de la coagulation [242]. Ils constituent un ensemble hétérogène. Un registre prospectif multicentrique nord-américain a été analysé sous cet angle [243]. Entre 1998 et 2007, il a inclus 1 074 patients ayant une insuffisance hépatique aiguë associée à un allongement du TP. L'analyse montre que 81,1 % d'entre eux ont un INR (mode habituel d'expression du TP aux USA) entre 1,5 et 5, et que 4,8 % ont un INR > 10 [243]. Les autres anomalies témoignent que la coagulation est variablement affectée par d'autres perturbations qu'une diminution de synthèse de facteurs. Ainsi, une thrombopénie < 120 g/L existe dans 43,6 % des cas, et < 60 g/L dans 12,1 % des cas [243]. La fibrinogénémie n'est pas rapportée dans cette étude, mais elle peut être normale ou très abaissée [244]. Les hémorragies spontanées sont rares. Dans la série mentionnée, une hémorragie digestive est survenue dans 6,6 % des cas [243]. Sa cause n'est pas rapportée, mais il est mentionné que l'INR moyen du sous-groupe de patients ayant saigné n'est pas significativement différent de celui du groupe de patients n'ayant pas saigné [243]. Une étude randomisée ancienne a examiné l'intérêt d'une transfusion prophylactique systématique de PFC (300 mL toutes les 6 heures) [244]. Elle a porté sur 20 patients ayant une hépatite fulminante par intoxication au paracétamol et des anomalies sévères de la coagulation. La transfusion de PFC a un impact modeste sur les anomalies, et aucun bénéfice n'est constaté dans cette série réduite de cas [244]. La correction systématique du TP par une perfusion de PFC ou par d'autres moyens n'est donc pas indiquée pour prévenir une complication hémorragique « spontanée ». Elle est même contre-indiquée car la profondeur et les variations des anomalies du taux des facteurs de coagulation jouent un rôle crucial dans l'évaluation d'une indication à une transplantation hépatique. De plus, la transfusion en quantités importantes de PFC pourrait aggraver un patient ayant un œdème cérébral. Ces recommandations sont en accord avec celles de l'*U.S. Acute Liver Failure Study Group* [245].

Les patients exposés à un geste vulnérant sans contrôle hémostatique local, comme la pose d'un capteur de pression intracrânienne (PIC), sont ceux chez qui la transfusion de PFC est la plus fréquente. L'intérêt du monitoring de la PIC est controversé, et cette pratique est loin d'être généralisée [246,247]. Elle peut se compliquer d'un hématome intracrânien. Dans une série ancienne, l'incidence est de 10 %, mais leur volume et leur retentissement clinique sont variables [247]. Cette complication reste redoutable et justifie la recherche d'une amélioration des performances

hémostatiques. L'*American Association for the Study of Liver Diseases* [246] et, plus tard, l'*U.S. Acute Liver Failure Study Group* [245] ont pris position pour une prévention active dans cette situation. La meilleure solution n'est pas connue et les procédures sont variables et empiriques. L'utilisation de facteur VII activé recombinant (rfacteur VIIa) est volontiers envisagée. Dans les recommandations de l'*U.S. Acute Liver Failure Study Group*, la transfusion de PFC est recommandée pour améliorer l'efficacité du rfacteur VIIa [245]. La transfusion de PFC peut être envisagée dans ces situations rares, parmi d'autres stratégies hémostatiques (transfusion de plaquettes, administration de concentrés de facteurs, de facteur VIIa ou d'un antifibrinolytique) selon les anomalies prédominantes des examens de la coagulation.

En conclusion, une transfusion de plasma systématique et préventive dans le seul but de corriger les anomalies des facteurs de coagulation en cas d'insuffisance hépatique aiguë sévère n'est pas recommandée chez un sujet ne saignant pas et non exposé à un geste vulnérant. Il n'existe aucune preuve de son bénéfice. Elle perturbe la valeur pronostique de cet indicateur comme critère de décision d'une transplantation hépatique, et pourrait être délétère. Elle peut être envisagée, parmi d'autres traitements hémostatiques et en fonction des anomalies prédominantes des examens de coagulation, avant une éventuelle pose de capteur de pression intracrânienne et après décision de transplantation hépatique.

### **Transfusion de plasma en transplantation hépatique**

La transplantation hépatique a souvent été présentée comme une intervention s'accompagnant d'une hémorragie majeure et d'une demande transfusionnelle importante. Plusieurs facteurs peuvent y contribuer : dissection complexe, hypertension portale, gestes de chirurgie vasculaire majeure, désordres complexes de l'hémostase préexistants et acquis au cours de l'intervention. Une grande place est faite, dans la littérature, au développement d'une hyperfibrinolyse primaire [248], et l'efficacité des antifibrinolytiques a été démontrée [249]. Il y a 20 ans, les besoins transfusionnels pouvaient, dans certains cas, excéder 100 unités CGR et les besoins médians étaient proches de 15 CGR dans la plupart des centres [250,251]. Il n'y avait pas d'intervention sans transfusion. La situation a progressivement évolué, des progrès ont été accomplis dans la technique chirurgicale et dans la connaissance et la gestion des anomalies complexes de l'hémostase. Aujourd'hui, les besoins érythrocytaires médians sont en général proches de 4 à 5 unités CGR et quelques receveurs ne reçoivent aucun PSL [232,252]. Bien que rares, certains centres enregistrent des consommations remarquablement basses de PSL, avec un taux de transfusions peropératoires proche de 20 % [253]. Dans ce type de chirurgie, la réduction de la demande transfusionnelle a été d'une ampleur particulièrement importante.

La variabilité de l'utilisation de PFC au cours des transplantations hépatiques est très considérable. Une étude multicentrique française a montré que tous les patients reçoivent une transfusion large de PFC dans certains centres, alors qu'aucun patient n'en reçoit dans d'autres centres [232]. L'étude montre que ces variations sont indépendantes de la nature et de la sévérité de la maladie motivant l'intervention, et qu'elles sont liées à des pratiques locales ou personnelles [232]. Les variations importantes dans l'utilisation de la transfusion de PFC non justifiées par la gravité des cas traités suggèrent un usage excessif dans certains centres, et/ou insuffisant dans d'autres. L'absence ou la rareté de la transfusion de PFC est de pratique régulière dans certains centres de transplantation hépatique, sans qu'il soit possible d'en percevoir des effets délétères [233,254]. *A contrario*, le rôle délétère d'une expansion volémique excessive induite par la transfusion de PFC au cours de transplantations hépatiques a été suggéré [233]. Une explication possible est que la dysfonction circulatoire des cirrhoses évoluées comporte un vol circulatoire vers le territoire splanchnique aux dépens d'autres territoires, tout particulièrement du rein. En réponse à une expansion du volume plasmatique, le volume sanguin central et le débit cardiaque augmentent peu en cas de défaillance hépatique sévère [255,256]. L'accroissement de volume se distribue préférentiellement vers le territoire splanchnique [257]. La réponse au remplissage vasculaire est ainsi amoindrie. Le recours à une expansion volémique aboutit à une augmentation du volume sanguin splanchnique et à une augmentation de la pression hydrostatique dans le territoire tributaire du tronc porte. La transfusion de multiples unités de PFC peut ainsi aggraver le saignement dans le territoire splanchnique. Ainsi, une expansion volémique incluant un apport de PFC apparaît justifiée en cas d'hémorragie et d'hypovolémie accompagnée d'un déficit sévère en facteurs de coagulation, mais peut être délétère si elle conduit à une augmentation excessive des pressions hydrostatiques dans le territoire

splanchnique [233]. L'administration d'agents à effet vasoconstricteur en amont du territoire veineux splanchnique, comme la noradrénaline, pourrait permettre de réduire les besoins volémiques et le vol circulatoire vers le territoire splanchnique. Il n'existe toutefois pas de preuves étayant cette hypothèse.

Ces données doivent inviter les praticiens, dans chaque centre, à une réflexion sur leurs pratiques de transfusion de PFC au cours de la transplantation hépatique.

### **2.3.8 TRANSFUSION DE PLASMA THERAPEUTIQUE ET BRULURES ETENDUES**

La brûlure n'est pas une indication à l'utilisation de plasma comme soluté de remplissage, notamment durant la phase initiale de réanimation volémique [258,259].

L'administration de plasma peut faire partie de la réanimation transfusionnelle du brûlé lors des séquences d'excision-greffe, quand le geste s'accompagne d'hémorragies importantes par saignement persistant responsable d'un déficit en facteurs de coagulation (un ratio temps de Quick malade/témoin supérieur à 1,5 soit TP  $\leq$  40 %) [260,261].

Une étude clinique rapporte la survenue d'hyperthermie chez l'enfant dont la réanimation volémique initiale a utilisé le plasma comme soluté de remplissage. Ce dernier semblerait majorer l'intensité de la réponse fébrile liée à la brûlure, avec pour conséquence un nombre plus important de prélèvements sanguins et l'usage plus fréquent d'antibiotiques [262]. Aucun autre travail clinique n'a rapporté ce type de constatation. Quoi qu'il en soit, il n'y a actuellement aucun argument pour utiliser chez l'enfant ce type de soluté pour la restauration volémique.

L'indication du plasma est discutée dans le syndrome du choc toxique lié à la surinfection des brûlures par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus* du groupe A responsable d'une mortalité inattendue chez des enfants présentant des brûlures peu étendues, mais en association avec une antibiothérapie adaptée et en alternative à l'utilisation des immunoglobulines [263]. Les travaux cliniques restent cependant insuffisants pour valider cette pratique.

## **2.4 INDICATIONS DU PLASMA THERAPEUTIQUE EN MEDECINE**

La revue de la littérature depuis 2002 confirme la mauvaise utilisation du plasma thérapeutique dans les enquêtes hospitalières [85,264,265,266], notamment l'utilisation inappropriée du plasma comme solution de remplissage ou de supplémentation lors des surdosages en antivitamine K (AVK).

L'échange plasmatique (EP) consiste à la soustraction d'une quantité importante (une à une masse et demie) de plasma d'un patient, à l'aide d'un séparateur de cellules, et son remplacement par un soluté de substitution. Dans la plupart des indications des échanges plasmatiques, le but est l'épuration d'une substance nocive comme les allo-anticorps (préventif ou traitement du rejet de greffe d'organe), les auto-anticorps et les complexes immuns dans les maladies auto-immunes, la diminution du taux des immunoglobulines dans les syndromes d'hyperviscosité. Ces recommandations ne s'intéressent qu'aux indications spécifiques du plasma thérapeutique et n'envisagent pas les autres solutés de substitution.

### **2.4.1 SYNDROME DE COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE**

La transfusion de plasma thérapeutique (10 à 15 mL/kg) est indiquée dans les CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35-40 %), associées à une hémorragie active ou potentielle (acte invasif) [267].

### **2.4.2 DEFICITS EN PROTEINES PLASMATIQUES INTERVENANT DANS L'HEMOSTASE**

Le plasma thérapeutique est le seul produit capable d'apporter, entre autres, du facteur V, de la protéine S, et du plasminogène, car il n'existe pas de fraction purifiée stable de ces facteurs. Le

plasma thérapeutique est donc logiquement indiqué s'il faut corriger spécifiquement un déficit en l'un de ces facteurs. Pour les autres facteurs, des fractions purifiées stables sont disponibles.

Il convient de préciser que les déficits rares en facteurs de coagulation ne justifient a priori la transfusion de plasma thérapeutique que s'il existe un syndrome hémorragique ou la perspective d'un geste invasif.

En cas de déficit en un facteur de la coagulation pour lequel une préparation de facteur purifié est disponible, mais s'il n'est pas possible d'obtenir rapidement la préparation de facteur purifié, il peut être licite d'apporter du plasma thérapeutique dans le cadre d'une situation d'urgence hémorragique. La dose de PFC à transfuser est alors de 10 à 15 mL/kg de poids corporel.

### 2.4.3 MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES

Les découvertes récentes des mécanismes physiopathologiques du PTT et du SHU ont permis de comprendre rétrospectivement l'efficacité de la plasmathérapie qui permet de corriger des déficits en protéines :

- dans le PTT, le plasma apporte de grandes quantités d'ADAMTS 13, protéase capable de cliver les multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand [268] ;
- dans le SHU, le plasma apporte des protéines de régulation du complément comme par exemple les facteurs H, I, B [269,270].

Au cours des microangiopathies thrombotiques, purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique, le plasma a un effet thérapeutique reconnu à des volumes importants. L'administration du plasma se fait par échange plasmatique.

#### ***Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)***

Les échanges plasmatiques sont le traitement de référence [271,272,273,274].

C'est au début des années 1980 que différentes équipes ont rapporté que l'administration de plasma permettait d'améliorer considérablement le pronostic des MAT [275,276,277], jusqu'alors presque constamment fatales [278].

Une étude randomisée portant sur 102 patients a comparé l'efficacité des échanges plasmatiques (échange de 1,5 masse de plasma les 3 premiers jours puis échange d'un volume plasmatique par jour par la suite, soit en moyenne 45 mL/kg/j) à des perfusions de plasma seul (30 mL/kg le premier jour, puis 15 mL/kg/j par la suite) [271]. Cette étude a montré une meilleure efficacité des échanges plasmatiques en termes de fréquence de rémission et de survie, probablement en lien avec le plus grand volume de plasma apporté par les échanges plasmatiques.

Une autre étude contrôlée, randomisée, portant sur 40 patients retrouve une mortalité de 15 % dans le groupe « échanges plasmatiques » (15 mL/kg/j de plasma et 45 mL/kg/j d'albumine 5 %) et de 43 % dans le groupe « perfusion de plasma » (15 mL/kg/j). Cette différence n'est pas significative, mais l'effectif de patients est faible [279]. L'apport de grands volumes de plasma (30 mL/kg/j) est possible si les EP ne peuvent être réalisés en urgence [280,281]. Mais l'apport de telles doses est rapidement responsable de surcharges hydrosodées, de protéinuries de surcharge, ou d'hyperprotidémies potentiellement responsables d'un syndrome d'hyperviscosité.

- Influence du type de produit plasmatique sur les résultats cliniques

Plusieurs études ont comparé différents types de produits plasmatiques ; dans tous les cas, le produit de référence est le plasma frais congelé sans traitement supplémentaire, sécurisé ou non par quarantaine.

Plasma dépourvu de cryoprécipité (PDC)

Le plasma dépourvu de cryoprécipité pouvait en théorie présenter un avantage sur le plasma de référence, dans la mesure où il est considérablement déplété en facteur de Willebrand. À noter que ce produit n'est pas préparé en France, mais est d'usage très fréquent dans de nombreux pays dans le monde, et notamment en Amérique du Nord (États-Unis, Canada).

Trois études ont été consacrées à ce sujet [282,283,284]. Leurs principaux résultats sont indiqués dans le tableau suivant.

**Tableau 5.** Caractéristiques du plasma dépourvu de cryoprécipité

Étude	Rothele		Ziegler		Rock 2005	
Présentation	Article		Article		Article	
Critère d'arrêt des EP	Normalisation num plaquettes		Non précisé		Normalisation num plaquettes	
Durée du suivi	Non précisé		Non précisé		Non précisé	
Type de PFC	PDC	PFC	PDC	PFC	PDC	PFC
Nbre moyen EP par patient	Non précisé		10,1	10,7	10,1	10,7
Volume total échangé (L)	50 mL/kg		60 mL/kg		1,5 masse plasmatique	
Nombre de patients	7	11	14	13	28	24
Nombre de décès	0	4	3	3	1	1
Nombre de rémissions	Non précisé		Non précisé		21	19
Nbre patients avec rechute	2	5	6	4	Non précisé	
Effets indésirables	Non précisé		Non précisé		Non précisé	

En pratique, la seule étude d'envergure est celle de Rock (2005), et aucune des trois ne montre une quelconque différence significative entre le plasma thérapeutique de référence (plasma frais congelé sans traitement supplémentaire) et le plasma dépourvu de cryoprécipité en termes d'efficacité clinique.

Plasma traité par le procédé solvant-détergent (PFC-SD)

À noter que cette comparaison n'a été effectuée qu'avec le PFC-SD préparé aux États-Unis, dont la production a été arrêtée en 1998 et dont les caractéristiques différaient du PFC-SD préparé en France essentiellement par le contenu en protéine S, effondré pour le PFC-SD préparé aux États-Unis, versus environ 70 % de la valeur de départ pour le PFC-SD préparé en France.

En raison d'une très forte réduction en complexes d'ultra haut poids moléculaire du facteur de Willebrand, le PFC-SD pourrait théoriquement avoir un avantage thérapeutique par rapport aux autres PFC dans le traitement des microangiopathies thrombotiques.

Deux études ont été consacrées à cette comparaison, l'une sous forme de résumé de congrès [54] et l'autre d'article complet [53].

Les principales données relatives à ces deux études sont indiquées dans le tableau suivant.

**Tableau 6 :** Caractéristiques du plasma traité par Solvant-Détergent

Étude	Sacher		Horowitz	
Présentation	Résumé		Article	
Critère d'arrêt des EP	Normalisation num plaquettes et LDH		Non précisé	
Suivi	1 an		Non précisé	
Type de PFC	Plasma SD	PFC	Plasma SD	PFC
Nbre moyen EP par patient	10,3	9,7	10,1	10,7

## Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indications

Volume total échangé (L)	29	26	29	22,5
Nombre de patients	15	10	12	6
Nombre de décès	6	4	4	0
Nombre de rémissions	Non précisé		7	6
Nbre rechutes par patient	0,2	0,1	0,7	0,3
Effets indésirables	9	6	Non précisé	

Comme dans le cas de l'utilisation de plasma dépourvu de cryoprécipité, il n'apparaît pas de différence significative entre le plasma SD (*made in USA*) et le PFC non traité de référence.

### Plasma frais congelé traité par le procédé amotosalen (PFC-IA)

Une étude a été réalisée [30] dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

**Tableau 7.** Caractéristiques du plasma congelé traité par amotosalen

Étude	Mintz 2006	
Présentation	Article	
Critère d'arrêt des EP	Normalisation numération plaquettes et LDH	
Type de PFC	PFC-Se	PFC-IA
Nbre moyen EP par patient	10	10
Volume total échangé (L)	43	35
Volume total échangé (L/kg)	0,51	0,49
Nombre de patients	18	17
Nombre de décès	1	0
Nombre de rémissions à J30	16	14
Médiane jours pour obtenir rémission	6	6
% de rechutes	38 %	36 %
Événements indésirables graves	5	3

Là encore il n'apparaît pas de différence significative entre le PFC-Se et le PFC-IA.

### Conclusion

Les études comparant les différentes présentations de plasma autorisées en France n'ont montré aucune différence significative avec le PFC-Se. Cependant, il convient de souligner que dans la majorité des cas, il s'agit d'études de faible effectif et ne permettant pas des conclusions très robustes statistiquement. Les deux seules études de véritable envergure sont l'une des trois études consacrée au plasma dépourvu de cryoprécipité [282] et celle consacrée au PFC-IA [30].

Enfin, il faut souligner qu'aucune de ces études n'a été dimensionnée pour rechercher une équivalence entre les différents plasmas.

- Surveillance des complications des EP au cours du traitement des PTT

Une analyse de 71 patients bénéficiant d'EP pour un PTT-SHU entre 1996 et 1999 a montré que 21 patients (30 %) ont une complication sévère occasionnant 2 décès, souvent reliée au cathéter veineux central, et que 22 patients (31 %) ont eu des complications mineures [285]. Cette analyse a été confortée par une autre étude en 2006, confirmant ces données et retrouvant 2,4 % de décès liés à la procédure [286].

- Association aux EP de traitement immunomodulateur

L'utilisation d'anti-CD20 lors de la prise en charge des PTT en réponse suboptimale (patients réfractaires ou présentant une exacerbation de la maladie à la phase aiguë) permet une guérison plus rapide. Elle permet ainsi probablement de limiter les volumes de plasma chez les répondeurs lents. De plus, ce traitement permet de prévenir les rechutes durant 12 à 18 mois, ce qui réduit le recours au plasma thérapeutique [287,288].

- Échanges plasmatiques intensifs

Chez les patients présentant un PTT réfractaire, certaines équipes ont proposé la réalisation d'échanges plasmatiques à un rythme de 2 fois par jour. À partir de données issues de registre, l'équipe de l'Oklahoma a rapporté 3 réponses certaines, 27 réponses possibles et une absence de réponse sur 31 épisodes de ré-évolutivité. Cependant, ce traitement intensif a été associé à d'autres thérapeutiques ; il est donc difficile d'évaluer l'efficacité précise de la procédure [289]. D'autres équipes ont proposé de réaliser une splénectomie, qui peut cependant s'associer à des complications infectieuses ou thrombotiques. Des bolus de cyclophosphamide ont également été utilisés avec succès [290].

### ***PTT héréditaire***

Le PTT est une pathologie au cours de laquelle survient une accumulation de multimères de facteur Willebrand (FW) de très haut poids moléculaire dans le plasma et à la surface des cellules endothéliales. Ces multimères, dont le poids moléculaire peut dépasser 20 000 kDa, sont ceux qui ont la plus forte capacité adhésive au sous-endothélium et aux plaquettes. Physiologiquement, la taille des multimères de FW et leurs capacités adhésives sont régulées par la métalloprotéase ADAMTS 13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 repeats*, 13<sup>e</sup> membre), qui est une protéine ayant pour fonction spécifique de cliver les méga-multimères de FW en multimères de bas poids moléculaire. Dans le PTT, un déficit sévère en ADAMTS13 est responsable d'une accumulation de ces multimères de FW, ce qui a pour conséquence la formation de thrombi au sein des capillaires et des artérioles de la microcirculation de la plupart des organes. Un déficit en ADAMTS 13 est lié dans la grande majorité des cas à la présence d'anticorps anti-ADAMTS 13, dans le cadre d'un processus de rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la protéine. Beaucoup plus rarement, le déficit en ADAMTS 13 résulte de mutations bialléliques sur le gène codant pour la protéine.

Chez les patients ayant un déficit congénital en ADAMTS 13 la simple perfusion de 10 mL/kg de plasma est efficace (correction de la thrombopénie et de l'hémolyse) lors des poussées [291,292,293].

La prévention des rechutes est obtenue par la perfusion de 10 mL/kg de PFC toutes les 2 ou 3 semaines dans la plupart des cas. L'espacement des perfusions de PFC au-delà d'une fois par mois expose à un risque de rechutes. L'intervalle de temps entre 2 perfusions est déterminé au cas par cas, en fonction du taux de plaquettes, le but étant de maintenir un taux  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ . Les vaccins sont donc recommandés, et faits sous couvert de la plasmathérapie.

### ***Syndrome hémolytique et urémique typique associé à une shigatoxine (SHU STEC+)***

L'efficacité des perfusions de plasma et des échanges plasmatiques (EP) n'a pas été montrée dans le cadre d'études contrôlées [273]. Toutefois, des EP avec restitution par du plasma sont souvent réalisés, surtout en cas d'atteinte du système nerveux central, dans le but de soustraire des facteurs nocifs proagrégants, thrombogènes ou autres, et d'apporter d'éventuels facteurs bénéfiques, anti-agrégants par exemple, par la restitution avec du plasma [270,294].

### **SHU atypique**

La plasmathérapie est reconnue comme étant à ce jour le traitement de première ligne, bien que cette recommandation ne repose pas sur des essais thérapeutiques. Le plasma agit en apportant les FH, FI, FB et C3. Les EP soustraient les FH, FI, FB et C3 mutés, les anticorps anti-FH, et sans doute des facteurs proagrégants, des cytokines ou d'autres facteurs contribuant aux lésions de la microvascularisation. La restitution avec du plasma apporte les protéines fonctionnelles. De plus, les EP préviennent une surcharge volémique et le risque de défaillance cardiaque lorsque de grandes quantités de plasma sont perfusées [294].

En pratique, les recommandations actuelles sont les suivantes [270] :

1. débiter la plasmathérapie le plus rapidement possible ;
2. utiliser de préférence des EP. Si les EP sont impossibles, perfuser du plasma ;
3. continuer les EP tous les jours pendant au moins 5 jours, puis 5 fois par semaine pendant 2 semaines, puis 3 fois par semaine les 2 semaines suivantes ;
4. au-delà du 1<sup>er</sup> mois, diminuer progressivement la fréquence des EP ou des perfusions de plasma, pour définir pour chaque patient la quantité minimale de plasma et l'intervalle maximal entre 2 traitements.

La mise en évidence d'une dysrégulation de la voie alterne du complément dans le SHU atypique a incité à évaluer l'intérêt des thérapeutiques ayant pour but de bloquer le complément. En particulier, des anticorps monoclonaux dirigés contre la fraction C5 du complément se sont révélés remarquablement efficaces chez les patients atteints de SHU atypique. Ainsi, chez les patients résistants ou dépendants d'une plasmathérapie, l'administration d'éculizumab permet d'observer une disparition des manifestations de MAT dans 80 à 88 % des cas, et une amélioration considérable de la fonction rénale, permettant de suspendre les dialyses chez plus de 70 % des patients. L'éculizumab a permis de transformer le pronostic à court et à long terme du SHU atypique, et devrait donc rapidement devenir le traitement de deuxième intention chez les patients en réponse sub-optimale à la plasmathérapie [295]. D'autres travaux encore préliminaires soulignent également l'intérêt possible de l'éculizumab dans le SHU STEC+.

### **Microangiopathies thrombotiques chez la femme enceinte ou en période de post-partum**

Le traitement du PTT et du SHU de la grossesse repose là aussi sur la réalisation d'échanges plasmatiques.

### **HELLP (hemolysis elevated liver [enzyme] low platelet [count]) syndrome et microangiopathie thrombotique**

En cas de doute diagnostique, dès lors que l'hypothèse d'un PTT est évoquée, la réalisation d'échanges plasmatiques est recommandée. Dans ces situations difficiles, l'avis du centre de référence ou des centres de compétence est recommandée.

#### **2.4.4 INDICATIONS DU PLASMA THERAPEUTIQUE EN CAS D'ANOMALIES DE L'HEMOSTASE INDUITES PAR LES ECHANGES PLASMATIQUES UTILISANT DES COLLOIDES**

Dans la très grande majorité des indications des EP, les produits de remplissage utilisés en première intention pour les échanges plasmatiques sont des colloïdes (dans 85 % des échanges selon le registre de la Société française d'hémaphérèse). Cependant, lorsque l'échange plasmatique fait courir un risque hémorragique au patient en induisant des modifications importantes de l'hémostase, que ce soit en raison du protocole appliqué ou d'anomalies préalables de l'hémostase, il est recommandé d'utiliser du plasma thérapeutique. Le plasma thérapeutique est alors utilisé en tant que produit de substitution et non de remplissage vasculaire.

En utilisant les colloïdes comme seul substitut au plasma, l'EP entraîne une baisse des protéines plasmatiques, surtout les facteurs de coagulation. Cette baisse est plus marquée pour le fibrinogène

[296,297,298]. C'est pourquoi dans les EP intenses et rapprochés, la synthèse *de novo* des protéines coagulantes n'est pas toujours suffisante pour que le taux de ces protéines se normalise.

Chez les patients sans facteur de risque hémorragique traités par des EP rapprochés (3 ou 4 séances par semaine), il faut maintenir en permanence une concentration de fibrinogène supérieure ou égale à 1 g/L. On peut donc être amené, en fonction de la baisse du taux de fibrinogène observée à chaque séance d'EP réalisée avec des colloïdes, à utiliser quelques unités de plasma en fin de séance (10 à 20 mL/kg). En général, cette utilisation de plasma n'est pas nécessaire avant le troisième EP consécutif.

Chez les patients présentant un risque hémorragique, il faut utiliser le plasma plus précocement et en plus grande quantité (30 mL/kg). Ces situations sont très variables :

- risque hémorragique lié à une pathologie (ulcère digestif, hémorragie intraalvéolaire telle qu'observée dans le syndrome de Goodpasture, syndrome antiphospholipide catastrophique, etc.) ;
- patients chez lesquels un geste invasif limité (biopsie par exemple), voire une intervention chirurgicale à fort potentiel hémorragique, est envisagé à court terme. Dans ce dernier cas, il faut faire l'EP entièrement avec du plasma. Typiquement, cette situation est retrouvée chez les patients traités par un échange plasmatique juste avant une transplantation d'organe [299, 300,301,302].

#### **2.4.5 ŒDEME ANGIONEUROTIQUE HEREDITAIRE**

Les poussées aiguës d'œdème angioneurotique héréditaire (OAH) ne sont pas une indication de traitement par le plasma thérapeutique. Le traitement des crises sévères (laryngées) repose sur l'administration intraveineuse de concentré d'inhibiteurs de la C1-estérase (C1-INH) ou sur l'administration sous-cutanée d'icatibant (antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine - Synthèse d'avis [303]). L'utilisation de plasma thérapeutique dans cette indication ne peut se concevoir qu'en l'absence de disponibilité immédiate des traitements spécifiques.

#### **2.4.6 AUTRES MALADIES ET SYNDROMES RARES**

La littérature rapporte des administrations de plasma thérapeutique dans des maladies rares, à partir de cas cliniques :

- déficit en céruléoplasmine [304] ;
- œdème angioneurotique induit par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [305] ;
- syndrome catastrophique des antiphospholipides, en association avec des échanges plasmatiques [306,307].

Les données concernant ces cas cliniques rares sont insuffisantes pour établir des recommandations.

De même, il existe des arguments physiopathologiques et des données comparatives rétrospectives qui suggèrent une efficacité du plasma thérapeutique en traitement prophylactique de la maladie veino-occlusive (complication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques) en association avec une héparinothérapie [308]. Cependant, ces données nécessitent d'être confirmées à l'aide d'études prospectives randomisées. En l'état, ces données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de plasma thérapeutique dans cette indication.

### **2.5 INDICATIONS ET NON-INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN NEONATOLOGIE ET PEDIATRIE**

#### **2.5.1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE L'HEMOSTASE CHEZ L'ENFANT**

Chez le fœtus et le nouveau-né, l'équilibre hémostatique est satisfaisant mais se situe à un niveau différent de l'adulte [309]. La compréhension des spécificités néonatales est nécessaire aux indications thérapeutiques lors des pathologies de l'hémostase.

À la naissance, l'hémostase primaire est efficace voire accélérée (rôle important du facteur Willebrand). Tout au long de la vie intrautérine, les taux d'activateurs et d'inhibiteurs de la coagulation plasmatique évoluent de façon dynamique et ce, bien après la période néonatale.

Les facteurs vitamino K-dépendants (II, VII, IX et X) ont des valeurs de 30 à 50 % à la naissance et atteignent les valeurs de l'adulte après 6 mois de vie.

Les taux des facteurs contact contribuent à l'allongement du TCA chez le nouveau-né.

Les facteurs V et VIII atteignent des valeurs proches de celles de l'adulte à la naissance, de même que le fibrinogène et le facteur XIII.

En période néonatale, les facteurs activateurs de la coagulation ont un taux de 50 % à la naissance pour atteindre les valeurs adultes vers 3 mois de vie ; les inhibiteurs de la coagulation atteignent 30 à 40 % à la naissance et se modifient peu dans les 6 premiers mois.

La plupart des composants de ces systèmes arrivent à maturation vers l'âge de 6 à 9 mois (tableaux 8 et 9).

**Tableau 8.** Évolution du taux des principaux facteurs

Évolution des facteurs du complexe prothrombinique							
	27-31 SA	31-36 SA	Terme	1 mois	3 mois	6 mois	Adulte
<b>F .II (%)</b>	31 [19-54]	45 [20-77]	48 [26-70]	68 [34-102]	75 [45-105]	88 [60-116]	108 [70-146]
<b>f. V (%)</b>	65 [43-80]	88 [41-144]	72 [34-108]	98 [62-134]	75 [45-105]	91 [55-127]	106 [62-150]
<b>f. VII (%)</b>	37 [24-76]	67 [21-113]	66 [28-104]	90 [42-138]	90 [48-132]	87 [47-127]	105 [67-143]
<b>f. X (%)</b>	36 [25-64]	41 [11-77]	40 [12-68]	49 [19-79]	59 [31-87]	78 [38-118]	106 [70-152]
Évolution des facteurs de la fibrinoformation							
	27-31 SA	31-36 SA	Terme	1 mois	3 mois	6 mois	Adulte
<b>f. XIII (%)</b>		81 +/- 46	76 +/- 46	111 +/- 39	116 +/- 78	110 +/- 50	97 +/- 40
<b>fibrinogène</b>	2.5 [1.6-5.5]	2.4 [1.5-3.7]	2.8 [1.7-4]	2.7 [1.6-3.8]	2.4 [1.5-3.8]	2.5 [1.5-3.9]	2.7 +/- 1.12
Évolution des inhibiteurs de la coagulation							
	27-31 SA	31-36 SA	Terme	1 mois	3 mois	6 mois	Adulte
<b>AT III (%)</b>		38 +/- 24	39 +/- 24	78 +/- 30	97 +/- 24	104 +/- 20	105 +/- 26
<b>prot C (%)</b>		26 +/- 16	35 +/- 18	43 +/- 22	54 +/- 26	59 +/- 14	96 +/- 32
<b>prot S (%)</b>		26 +/- 12	36 +/- 24	63 +/- 30	86 +/- 32	87 +/- 32	92 +/- 32
Facteurs des tests globaux de la coagulation							
	27-31 SA	31-36 SA	Terme	1 mois	3 mois	6 mois	Adulte
<b>TP (sec)</b>	15 [14-15]	13 [10-16]	13 [10-16]	10 +/- 1.8	10 +/- 2.3	12 +/- 2.5	12 +/- 1.6
<b>TCA (sec)</b>	108 [80-168]	53 [27-79]	43 [51-54]	48 +/- 17.8	39 +/- 11	37 +/- 16	33 +/- 7
<b>TT (sec)</b>		24 [19-30]	23 [19-28]	24 +/- 0.6	25 +/- 5.7	25 +/- 6.3	25 +/- 5.3
Évolution des facteurs contact							
	27-31 SA	31-36 SA	Terme	1 mois	3 mois	6 mois	Adulte
<b>f. XI (%)</b>	23 [11-33]	30 [8-52]	38 [10-66]	53 +/- 28	69 +/- 28	86 +/- 37	112 +/- 50
<b>f. XII (%)</b>	25 [5-35]	38 [10-66]	53 [13-93]	49 +/- 32	67 +/- 42	77 +/- 38	92 +/- 42
<b>KHPM (%)</b>	32 [19-52]	49 [9-57]	54 [6-102]	77 +/- 44	82 +/- 52	82 +/- 46	108 +/- 56
<b>Prékalicréine (%)</b>	26 [15-32]	33 [9-57]	37 [18-69]	57 +/- 34	73 +/- 32	86 +/- 30	97 +/- 30
Évolution des facteurs antihémophiliques et Willebrand							
	27-31 SA	31-36 SA	Terme	1 mois	3 mois	6 mois	Adulte
<b>f. VIIIc (%)</b>	79 [37-126]	111 [50-213]	100 [50-178]	91 [50-150]	79 [50-125]	73 [50-109]	99 [50-149]
<b>f. WFag (%)</b>	141 [83-223]	33 [79-219]	153 [50-287]	128 [50-240]	118 [50-206]	107 [50-197]	92 [50-158]
<b>f. IX (%)</b>	18 [17-20]	42 [14-74]	53 [15-91]	51 [21-81]	67 [21-113]	86 [36-136]	109 [55-163]

KHPM : kininogène de haut poids moléculaire

**Tableau 9.** Interprétation du bilan d'hémostase du nouveau-né

TS	Plaquettes	TP	TCA	TT	Etiologies
allongé	thrombopénie	normal	normal	normal	thrombopénie Willebrand
allongé	normal	normal	allongé	normal	thrombopathie (acquise ou congénitale) Willebrand modérée
allongé	normal	normal	allongé	normal	Willebrand
normal	normal	normal	allongé	normal	déficit acquis ou congénital voie intrinsèque
normal	normal	allongé	allongé	normal	déficits acquis ou congénitaux en V, X, II anticoagulant circulant
normal	normal	allongé	normal	normal	déficit en VII anticoagulant circulant anti-VII
anormal ou allongé	normal	allongé	allongé	allongé	anomalie du fibrinogène
allongé	thrombopénie	allongé	allongé	allongé	CIVD
anormal	normal	normal	normal	normal	déficit en XIII déficit en antiplasmine

### 2.5.2 INDICATIONS DU PLASMA EN PEDIATRIE

Comme chez l'adulte, la transfusion de plasma n'est recommandée chez le nouveau-né qu'en cas d'association d'une hémorragie aigüe ou d'un geste à risque hémorragique et d'une anomalie profonde de l'hémostase associant fibrinogène < 1g/dL, plaquettes < 50 10<sup>9</sup>/L et TCA = 1,5 à 1,8 fois le témoin [310,311,312].

#### ***Coagulopathie grave de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation***

La CIVD est souvent associée à une pathologie grave comme une anoxie périnatale [311] avec acidose et insuffisance hépatocellulaire [313], une détresse respiratoire, une inhalation méconiale ou amniotique, un état septique sévère, un tableau d'entérocologie [309]. Elle peut être aussi la conséquence d'une anémie profonde en cas de transfusion fœto-maternelle ou d'un retard de croissance intra-utérine sévère d'origine placentaire [311]. Plus rarement, elle peut être secondaire à un volumineux angiome veineux ou à un déficit homozygote en protéine C ou S [309]. Le traitement de la CIVD est avant tout celui de sa cause. Parallèlement au traitement de la cause, le PFC à la dose de 10 à 20 mL/kg est recommandé en cas de CIVD avec syndrome hémorragique grave [310]. Le score de diagnostic de la CIVD est rapporté dans le tableau 4.

Bien que la relation de cause à effet ne soit pas formellement démontrée (à cause de nombreux facteurs confondants : détresse respiratoire sévère, anoxie périnatale...), l'association entre coagulopathie grave et hémorragie intracrânienne a été suggérée notamment chez l'enfant grand prématuré de moins de 29 SA [311,314,315,316]. Pour cette raison, la transfusion de plasma est à discuter chez l'enfant grand prématuré en détresse vitale lorsque les taux des facteurs de coagulation sont inférieurs à 20 %, même en l'absence de syndrome hémorragique clinique. Considérant les troubles de la coagulation comme des facteurs de risque d'hémorragie cérébrale chez les grands prématurés, une équipe italienne [317] a essayé de montrer l'intérêt du dépistage des troubles de la coagulation et de leur traitement par plasma frais congelé (à la posologie de 10 mL/kg et vitesse 5 mL/kg/h) pour diminuer l'incidence des hémorragies cérébrales ; il semblerait que cette stratégie soit bénéfique aux plus jeunes (nés avant 27 SA) et prévienne seulement les stades 1 et 2 d'hémorragie cérébrale (selon la classification de Papile).

L'anoxie périnatale favorise la CIVD. Mais dans ces situations d'anoxie, les thérapeutiques adjuvantes utilisées peuvent avoir un effet délétère sur la coagulation. Des controverses existent en particulier sur l'hypothermie et le monoxyde d'azote. Même si l'hypothermie n'est pas responsable d'une augmentation de l'incidence des complications de l'hémostase, qu'elle peut perturber par dysfonctionnement plaquettaire mais aussi en entraînant une CIVD difficile à différencier de celle provoquée par l'anoxie périnatale [318].

### **Maladie hémorragique du nouveau-né**

La prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né par déficit en vitamine K doit être systématique chez tous les nouveau-nés :

- le jour de la naissance : 2 mg de vitamine K chez le nouveau-né à terme (ou 1 mg/kg chez le prématuré) non alimenté par voie orale ou intraveineuse directe ; cette dose doit être renouvelée entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de vie ;
- chez le nouveau-né en allaitement maternel exclusif : 2 mg par voie orale une fois par semaine jusqu'au sevrage.

La supplémentation en vitamine K par voie parentérale est nécessaire en cas de cholestase. Le traitement curatif fait appel à l'injection de vitamine K et le recours à la transfusion de plasma peut être nécessaire en cas de syndrome hémorragique sévère dans l'attente de l'effet du traitement par la vitamine K [310].

- Déficits rares en facteurs de coagulation lorsque les fractions coagulantes ne sont pas disponibles

Les indications du PFC dans ces situations chez le nouveau-né et l'enfant sont similaires à celles de l'adulte [311,319].

- Autres indications communément admises

Pour les exsanguino-transfusions, le sang est reconstitué en mélangeant un CGR et du plasma [311,320].

En cas de mise en place d'une circulation extra-corporelle pour améliorer l'oxygénation, compte tenu du risque hémorragique important (geste chirurgical, fréquence des CIVD, héparinothérapie), il est recommandé d'utiliser du sang reconstitué avec du plasma pour l'amorçage des circuits [320,321].

### **2.5.3 NON-INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE**

- *État septique*

La transfusion de PFC, en l'absence de CIVD, a été proposée au cours des infections néonatales en particulier lors des entérocolites nécrosantes du prématuré. L'apport d'immunoglobulines, de facteurs du complément, de facteurs opsonisants et de fibronectines a été considéré comme adjuvant au traitement antibiotique. Les études récentes permettent de ne plus recommander le plasma dans cette indication [310,312].

- *Hypovolémie sans syndrome hémorragique et sans trouble de l'hémostase* [311]
- *Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant*

Le SHU de l'enfant dans sa forme typique post-diarrhéique, secondaire à une infection à *Escherichia coli* (souche 0157 : H7) et plus rarement à des shigelles (*Shigella dysenteriae*), guérit spontanément sans utilisation de PFC.

- *Prévention des hémorragies intraventriculaires de l'enfant prématuré en l'absence de coagulopathie*

Bien que chez les enfants prématurés à risques (détresse vitale, anoxie périnatale...), les coagulopathies puissent jouer un rôle dans la pathogénie des hémorragies intraventriculaires, l'intérêt de l'administration prophylactique de plasma chez l'enfant prématuré n'est pas clairement démontré. Ainsi, le recours à la transfusion prophylactique de PFC aux enfants prématurés sans trouble de l'hémostase dans le but de prévenir la survenue d'hémorragies intracrâniennes n'est pas justifié [321].

- *Amélioration du développement neurologique du prématuré*

Certaines équipes ont montré que la perfusion de PFC augmentait les taux d'IGF-I et d'IGFBP-3 chez les très grands prématurés [322]. Or l'IGF-I a des propriétés de neuroprotection et favorise le développement vasculaire rétinien, l'IGFBP-3 étant la principale protéine de liaison permettant la biodisponibilité de l'IGF-I. Cependant aucune recommandation ne peut être formulée dans cette indication.

#### 2.5.4 MODALITES SPECIFIQUES D'UTILISATION DU PLASMA EN NEONATOLOGIE

L'utilisation de plasma sécurisé avec transformation pédiatrique est possible.

En cas de transfusions répétées, l'utilisation de PFC sécurisé issu du même don est à privilégier.

Les règles de compatibilité sont identiques à celles de l'adulte. La posologie est de 10 à 20 mL/kg sur 1 à 3 heures par voie intraveineuse au moyen d'un perfuseur électrique afin d'assurer un débit constant. Le PFC apporte en moyenne 170 mmoles/L de sodium, à prendre en compte dans le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique du nouveau-né [311].

#### 2.6 ANTIDOTE AUX ANTIVITAMINES K : INDICATIONS DU PLASMA THERAPEUTIQUE ET DES ALTERNATIVES (VITAMINE K, CONCENTRATION DU COMPLEXE PROTHROMBINIQUE)

La place des PFC dans cette indication est très exceptionnelle et se limite à deux rares situations :

- 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 (TIH).

La prise en charge des hémorragies, des traumatismes et des surdosages chez des patients traités par AVK est encadrée par les recommandations professionnelles de la HAS publiées en 2008 [323] dont des extraits sont ici reproduits.

La prise en charge d'un accident hémorragique survenant chez un patient traité par AVK diffère selon qu'il s'agit d'une hémorragie grave ou non.

Une **hémorragie grave**, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de concentrés de globules rouges ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - hémorragie intracrânienne et intraspinale,
  - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
  - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde,
  - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
  - hémorragie digestive aiguë,
  - hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de **non grave** et sa prise en charge est celle d'un **surdosage asymptomatique**.

**En cas d'hémorragie grave**, la vitamine K et les concentrés de complexe prothrombinique (CCP, aussi appelés PPSB) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg. Sauf en cas d'indisponibilité d'un CCP, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK.

À l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient est recommandée. En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé :

- d'arrêter l'AVK ;
- d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K ;
- d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de concentrés de globules rouges si besoin, etc.).

Il peut être ajouté à ces recommandations qu'en cas de choc hémorragique, après l'antagonisation des AVK par des CCP et la vitamine K, la prise en charge est celle d'un choc hémorragique chez un patient sans coagulopathie préexistante (cf 2.2.1).

### Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :

#### Administration de CCP :

- dose utilisée :

- si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible : administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 mL/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 U/mL de facteur IX (préparations disponibles en France) (grade C),
- si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée ;

- vitesse d'injection : la vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 mL/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes.

*Administration de vitamine K* : administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ (grade C).

*Contrôles biologiques* : la réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée. Si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée. La mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, il n'y a pas d'indication aux PFC ou aux CCP. La prise en charge correspond alors à celle décrite dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible

	<b>Mesures correctrices</b>	
<b>INR mesuré</b>	<b>INR cible 2,5 (fenêtre 2 et 3)</b>	<b>INR cible ≥3 (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)</b>
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	Arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Un avis spécialisé (cardiologue...) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (½ à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)

INR ≥ 10	Arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (½ ampoule buvable forme adulte)	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandées
----------	---	--

### **Administration de PFC pour l'antagonisation en urgence des AVK**

Alors que la posologie habituellement recommandée en première intention dans la plupart des situations est de 10 à 15 mL/kg, ces volumes apparaissent insuffisants pour antagoniser des AVK en urgence. En effet, deux études ont constaté qu'avec un volume de 800 mL (environ 10 à 13 mL/kg) l'INR n'était diminué qu'à une valeur moyenne de 2,3 c'est-à-dire insuffisamment corrigé pour permettre un quelconque acte effractif ou arrêter une hémorragie [324,325]. De même, dans l'enquête de Belœil *et al.* pour une médiane de trois PFC transfusés (soit 10 mL/kg), l'augmentation du TP a été seulement de 5 % [6]. De plus, plusieurs études suggèrent que 30 à 40 mL/kg sont plus souvent nécessaires [324,326]. Boulis *et al.* ont ainsi montré que 2 800 mL de PFC (soit 35-45 mL/kg) permettaient de réduire l'INR à 1,3 chez des patients présentant un surdosage en AVK [326]. La correction de l'INR par le PFC nécessite donc de grands volumes et expose au risque de surcharge vasculaire, notamment chez les porteurs de prothèse valvulaire ou pour d'autres cardiopathies nécessitant le recours aux AVK.

Les PFC ont été historiquement utilisés en première intention jusqu'au milieu des années 80 lorsque d'une part la pharmacocinétique et les modalités d'emploi de la vitamine K étaient mal connues et d'autre part lorsque les effets indésirables des concentrés de complexe prothrombinique étaient mal contrôlés. Ces effets indésirables se déclinaient schématiquement en accidents thrombotiques et en maladies transmissibles [327]. Les premiers, observés essentiellement lors de la substitution des hémophiles B [328], ont actuellement pratiquement disparu grâce à la mise en œuvre de procédés de purification plus efficaces (éliminant mieux les facteurs activés), à des concentrations de facteurs plus équilibrées et à l'ajout d'héparine ou d'antithrombine [329,330]. Les maladies transmissibles, en particulier la transmission d'hépatite virale B [331] ou C [332], semblent également maîtrisées par la sélection précise des donneurs, les tests de détection génomique virale et par les procédés combinés d'inactivation virale [333].

Pour ces raisons, seuls les CCP sont indiqués dans la prise en charge des accidents hémorragiques aux AVK.

## ANNEXES

Ces tableaux fournissent les principales caractéristiques *in vitro* de ces différents plasmas. Les données sont extraites d'une part des dossiers d'évaluation soumis à l'ANSM pour le PFC-SD, le PFC-IA, et le PLYO et le PFC-Se (les valeurs indiquées correspondent à la moyenne de 30 ou 20 plasmas contrôlés à l'exception des plasmas sécurisés préparés par lot) et d'autre part des contrôles de qualité externe des PSL menés par l'ANSM ainsi que des données de contrôle qualité de l'EFS et du CTSA pour certains d'entre eux.

**Annexe 1.** Valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le PFC-SD (expression de la moyenne  $\pm$  écart type)

	Fibrinogène (g/L)	Facteur V (UI/mL)	Facteur VIII (UI/mL)	Facteur XI (UI/mL)	Protéine C (UI/mL)	Protéine S (U/mL)	Antithrombine (UI/mL)	Alpha2 anti-plasmine (UI/mL)
Limites	2 - 4	0,7 - 1,2	0,5 - 1,5	0,5 - 1,4	0,7 - 1,2	0,7 - 1,4	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2
Dossier de validation	2,8 $\pm$ 0,2 (n = 4)	0,9 $\pm$ 0,1 (n = 4)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 4)	0,8 $\pm$ 0,1 (n = 4)	1,0 $\pm$ 0,09 (n = 4)	0,6 $\pm$ 0,03 (n = 4)	0,9 $\pm$ 0,06 (n = 4)	0,2 $\pm$ 0,02 (n = 4)
Contrôle de qualité externe des PSL ANSM	2,9 $\pm$ 0,4 (n = 130)	0,9 $\pm$ 0,1 (n = 310)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 310)	0,4 $\pm$ 0,1 (n = 310)	1,1 $\pm$ 0,1 (n = 130)	0,4 $\pm$ 0,1 (n = 60)		0,3 $\pm$ 0,04 (n=130)

**Annexe 2.** Valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le PFC-IA (expression de la moyenne  $\pm$  écart type)

	Fibrinogène (g/L)	Facteur V (UI/mL)	Facteur VIII (UI/mL)	Facteur XI (UI/mL)	Protéine C (UI/mL)	Protéine S (U/mL)	Antithrombine (UI/mL)	Alpha2 anti-plasmine (UI/mL)
Limites	2 - 4	0,7 - 1,2	0,5 - 1,5	0,5 - 1,4	0,7 - 1,2	0,7 - 1,4	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2
Dossier de validation	2,7 $\pm$ 0,5 (n = 30)	1,0 $\pm$ 0,2 (n = 30)	0,8 $\pm$ 0,3 (n = 30)	0,6 $\pm$ 0,2 (n = 30)	0,9 $\pm$ 0,2 (n = 30)	1,0 $\pm$ 0,2 (n = 30)	1,0 $\pm$ 0,1 (n = 30)	0,8 $\pm$ 0,1 (n = 30)
Contrôle de qualité externe des PSL ANSM	2,2 $\pm$ 0,4 (n = 115)	0,9 $\pm$ 0,2 (n = 130)	0,8 $\pm$ 0,2 (n = 130)	0,8 $\pm$ 0,2 (n = 120)	/	/	/	/

**Annexe 3.** Valeurs moyennes des différents facteurs présents dans le PFC-Se (expression de la moyenne issue de deux dossiers de validation (machines d'aphérèse différentes))

	Fibrinogène (g/L)	Facteur V (UI/mL)	Facteur VIII (UI/mL)	Facteur XI (UI/mL)	Protéine C (UI/mL)	Protéine S (U/mL)	Antithrombine (UI/mL)	Alpha2 anti-plasmine (UI/mL)
Limites	2 - 4	0,7 - 1,2	0,5 - 1,5	0,5 - 1,4	0,7 - 1,2	0,7 - 1,4	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2
Dossier de validation	2,8 (n = 61)	1,0 à 1,1 (n = 61)	0,9 à 1,1 (n = 61)	0,9 à 1,0 (n = 61)	1,1 à 1,2 (n = 61)	1,3 à 1,4 (n = 61)	1,0 (n = 61)	1,0 (n = 61)
Contrôle de qualité EFS	/		1,1 $\pm$ 0,2 (n = 356)	/	/	/	/	/

**Annexe 4.** Valeurs moyennes des différents facteurs dans le PLYO (expression de la moyenne  $\pm$  écart type)

	Fibrinogène (g/L)	Facteur V (UI/mL)	Facteur VIII (UI/mL)	Facteur XI (UI/mL)	Protéine C (UI/mL)	Protéine S (U/mL)	Antithrombine (UI/mL)	Alpha2 anti-plasmine (UI/mL)
Limites	2 - 4	0,7 - 1,2	0,5 - 1,5	0,5 - 1,4	0,7 - 1,2	0,7 - 1,4	0,8 - 1,2	0,8 - 1,2
Dossier de validation	2,4 $\pm$ 0,2 (n = 77)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 77)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 77)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 29)	0,9 $\pm$ 0,1 (n = 29)	0,9 $\pm$ 0,2 (n = 29)	1,0 $\pm$ 0,05 (n = 29)	0,9 $\pm$ 0,04 (n = 29)
Contrôle de qualité (CTSA)	2,4 $\pm$ 0,2 (n = 77)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 67)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 77)	0,7 $\pm$ 0,1 (n = 30)	0,9 $\pm$ 0,1 (n = 30)	0,9 $\pm$ 0,1 (n = 30)	1,0 $\pm$ 0,04 (n = 30)	0,9 $\pm$ 0,04 (n = 30)

## BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Recommandations ANSM 2002. Transfusion de plasma frais congelé : produits, indication.
- 2/ Ministère de la Santé. Arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé. Journal officiel 1991 ; 12 décembre : 16217. Abrogé par l'arrêté du 13-7-2011.
- 3/ Lauzier F, Cook D, Griffith L, Upton J, Crowther M Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. Crit Care Med 2007, 35:1655-1659.
- 4/ Vlaar AP, in der Maur AL, Binnekade JM, Schultz MJ, Juffermans NP. A survey of physicians' reasons to transfuse plasma and platelets in the critically ill: a prospective single-centre cohort study. Transfus Med 2009;19:207-12.
- 5/ Rock G, Berger R, Pinkerton P, Fernandes B A pilot study to assess physician knowledge in transfusion medicine. Transfus Med 2002, 12:125-128.
- 6/ Belœil H, Brosseau M, Benhamou D. Transfusion de plasma frais congelé (PFC) : audit des prescriptions. Ann Fr Anesth Reanim 2001 ; 20:686-92.
- 7/ Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. Transfusion 2010, Aug 27.
- 8/ ANSM 2009. Mise au point sur l'utilisation du plasma frais congelé viro-atténué par bleu de méthylène. [http://www.ANSM.fr/var/ANSM\\_site/storage/original/application/a89af659e634b036cd75ffb06088753c.pdf](http://www.ANSM.fr/var/ANSM_site/storage/original/application/a89af659e634b036cd75ffb06088753c.pdf)
- 9/ ANSM 2011. Commission nationale d'hémovigilance : compte rendu de reunion du 1<sup>er</sup> février 2011. <http://www.ANSM.fr/Activites/Hemovigilance/Hemovigilance>.
- 10/ Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du Code de la santé publique. NOR: SANM0624526S JORF n°261 du 10 novembre 2006, texte 23, p 16925.
- 11/ Décision DG ANSM du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles publiée au JORF du 28 novembre 2010.
- 12/ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés. Saint-Denis : ANSM ; 2000. Disponible sur : <http://www.ANSM.sante.fr>, dans « Documentation et publications ».
- 13/ Horowitz B, Bonomo R, Prince AM, Chin SN, Brotman B, Shulman RW. Solvent/detergent-treated plasma: a virus inactivated substitute for fresh frozen plasma. Blood. 1992 Feb 1 ;79(3) :826-31.
- 14/ Décision DG ANSM du 19-08-2011 publiée au JORF du 2 octobre 2011.
- 15/ Décision du DG de l'ANSM du 19 octobre 2011 publiée au JORF du 6 novembre 2011.
- 16/ Cardigan R, Philpot K, Cookson P, Luddington R. Thrombin generation and clot formation in methylene blue-treated plasma and cryoprecipitate. Transfusion 2009 Apr ;49(4) :696-703.
- 17/ Schneider T, Hacquard M, Lecompte T. Indications des différents types de plasma dans les maladies hématologiques. Hématologie 2009 ;15(5) :356-63.
- 18/ Gravemann U, Kusch M, Koenig H, Mohr H, Mueller TH. Thrombin Generation Capacity of Methylene Blue-Treated Plasma Prepared by the Theraflex MB Plasma System. Transfus Med Hemother. 2009;36(2):122-127. Epub 2009 Mar 4.
- 19/ Hacquard M, Lecompte T, Belcour B, Geschier C, Jacquot C, Jacquot E, Schneider T. Evaluation of the hemostatic potential including thrombin generation of three different therapeutic pathogen-reduced plasmas. Vox Sang 2011 Nov 18. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01562.x.
- 20/ Wieding JU, Hellstern P, Köhler M. Inactivation of viruses in fresh-frozen plasma. Ann Hematol 1993 Dec ;75(6):259-66
- 21/ Heger A, Kannicht C, Römisch J, Svae TE. Normal levels of ADAMTS 13 and factor H are present in the pharmaceutically licensed plasma for transfusion (Octaplas) and in the universally applicable plasma (Uniplas) in development. Vox Sang 2007 Apr ;92(3) :206-12.
- 22/ Sinnott P, Bodger S, Gupta A, Brophy M. Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent detergent-treated plasma (Octaplas). Eur J Immunogenet 2004 Dec ;31(6) :271-4.
- 23/ Sachs UJ, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. Transfusion 2005 Oct ;45(10) :1628-31.
- 24/ Schlenke P, Hervig T, Isola H, Wiesel ML, Pinkoski L, Singh Y, Lin L, Corash L, Cazenave JP. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. Transfusion 2008 Apr ;48(4) :697-705.

25/ Naegelen C, Isola H, Dernis D, Maurel JP, Tardivel R, Bois S, Vignoli C, Cazenave JP. Évolution des techniques de préparation des produits sanguins labiles (PSL) : inactivation des pathogènes dans les PSL. *Transfus Clin Biol* 2009 May ;16(2) :179-89

26/ Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation des bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons du sang humain

27/ Bartelmaos T, Chabanel A, Giraudeau B, Villalon L, Gillon MC, Rouget C, Gomola A, Denninger MH, Leger J, Bardiaux L, Tardivel R, Naegelen C, Courtois F et Ozier Y. Comparaison de l'efficacité clinique de trois plasmas sécurisés sur le plan viral soit par traitement chimique soit par quarantaine dans le cadre des transplantations hépatiques. *Transf Clin Biol* 2011;18:317-318

28/ Williamson LM, Llewelyn CA, Fischer NC, Allain JP, Bellamy MC, Baglin TP, Freeman J, Klinck JR, Ala FA, Smith N, Neuberger J, Wreghitt TG. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999 Nov-Dec ;39(11-12) :1227-34

29/ Hambleton J, Wages D, Radu-Radulescu L, Adams M, MacKenzie M, Shafer S, Lee M, Smyers J, Wieseahn G, Corash L. Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S-59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002 Oct ;42(10) :1302-7

30/ Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, McCrae K, Menitove JE, Skikne BS, Damon L, Lopez-Plaza I, Rouault C, Crookston KP, Benjamin RJ, George J, Lin JS, Corash L, Conlan MG. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006 Oct ;46(10) :1693-704

31/ de Alarcon P, Benjamin R, Dugdale M, Kessler C, Shopnick R, Smith P, Abshire T, Hambleton J, Matthew P, Ortiz I, Cohen A, Konkle BA, Streiff M, Lee M, Wages D, Corash L. Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies. *Transfusion* 2005 Aug ;45(8) :1362-72

32/ Mintz PD, Bass NM, Petz LD, Steadman R, Streiff M, McCullough J, Burks S, Wages D, Van Doren S, Corash L. Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease. *Blood* 2006 May 1 ;107(9) :3753-60

33/ Daban JL, Deshayes AV, Clapson P, Batjom E, Shall JV, Clavier B, Ausset S, Sailliol A. Le plasma cryodesséché : un produit stable et rapidement disponible pour les opérations militaires. *SFAR* 2009.

34/ Ausset S, Meaudre E, Kaiser E, Sailliol A. Prise en charge transfusionnelle du choc hémorragique d'origine traumatique à la phase aiguë : la stratégie du service de santé des armées. Lettre à la rédaction. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, 2009-XXX-XXXC*.

35/ Martinaud C, Tourtier JP, Pasquier P, Ausset S, Sailliol A. The French freeze-dried plasma. *J Trauma* 2011 oct ; 71 (4) : 1091-2.

36/ Rapport annuel hémovigilance 2009 : tableau 31.

37/ Rapport annuel hémovigilance 2009 : tableau 4.

38/ TRALI, argumentaire et mise au point, ANSM 17/07/2006 [http://www.ANSM.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue-post-transfusionnel-TRALI-Mise-au-point/\(language\)/fre-FR](http://www.ANSM.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue-post-transfusionnel-TRALI-Mise-au-point/(language)/fre-FR)

39/ Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774-1789.

40/ Middelburg RA, van Stein D, Briët E, van der Bom JG. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Transfusion* 2008 Oct ;48(10) :2167-76.

41/ Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, Glynn SA, Hillyer CD, Carey P, Gottschall JL, Murphy EL, Rios JA, Ness PM, Wright DJ, Carrick D, Schreiber GB. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009 Sep ;49(9) : 1825-35.

42/ Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K. Manufacture and in vitro characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang* 1992 ; 63 : 178-85.

43/ Piquet Y, Janvier G, Selosse P, Doutremepuich C, Jouneau J, Nicolle G, Platel D, Vezon G. Virus inactivation of fresh-frozen plasma by a solvent detergent procedure: biological results. *Vox Sang* 1992 ; 63 : 215-6.

44/ Harrison CN, Lawrie AS, Iqbal A, Machin SJ. Plasma exchange with solvent/detergent plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996 ; 94 : 756-8.

45/ Guidelines for the blood transfusion service. 2<sup>e</sup> ed. London : HMSO ; 1994.

- 46/ Contreras M, Ala FA, Greaves M, Jones J, Levin M, Machin SJ, Morgan C, Murphy W, Napier JA, Thomson AR. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfusion Medicine* 1992 ; 2 : 57-63.
- 47/ Salge-Bartels U, Bretiner-Ruddock S, Hunfeld A & Heiden, M. Are quality differences responsible for different adverse reactions reported for SD-plasma from USA and Europe? *Transfusion Medicine* 2006 : 16 (4), 266-75.
- 48/ Flamholz R, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Study of three patients with thrombotic thrombocytopenic purpura exchanged with solvent/detergent-treated plasma: is its decreased protein S activity clinically related to their development of deep venous thromboses? *J Clin Apher* 2000;15(3):169-72.
- 49/ Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF, Bramhall SR. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2006 Jan;12(1):146-51
- 50/ de Jonge J, Groenland TH, Metselaar HJ, IJzermans JN, van Vliet HH, Visser L, Tilanus HW Fibrinolysis during liver transplantation is enhanced by using solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP). *Anesth Analg*. 2002;94:1127-31.
- 51/ Solheim BG, Bergan A, Brosstad F, Innes R, Svennevig JL Fibrinolysis during liver transplant and use of solvent/detergent virus-inactivated plasma (ESDEP/Octaplas). *Anesth Analg*. 2003;96:1230-1.
- 52/ Ozier Y, Rieux C Liver transplantation, solvent-detergent treated plasma and antifibrinolytics. *Anesth Analg*. 2003;96:1231.
- 53/ Horowitz M S. & Pehta, JC. (1998) SD plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sanguinis*, 74 (Suppl. 1), 231-235.
- 54/ Sacher R, Pehta J, Zarou C, Moake, J & the SDP Study Group. (1996) Solvent detergent-treated plasma versus fresh frozen plasma in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. [abstract S252]. *Transfusion*, 36 (Suppl. 95)].
- 55/<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionedPlasmaProducts/ucm195875.htm>
- 56/ Ciaravino V, McCullough T, Cimino G, Sullivan T. Preclinical safety profile of plasma prepared using the INTERCEPT Blood System. *Vox Sang* 2003 Oct;85(3):171-82.
- 57/ Tice RR, Gatehouse D, Kirkland D, Speit G. The pathogen reduction treatment of platelets with S-59 HCl (Amotosalen) plus ultraviolet A light: genotoxicity profile and hazard assessment. *Mutat Res* 2007 Jun 15;630(1-2):50-68. Epub 2007 Mar 12.
- 58/ Ciaravino V, McCullough T, Dayan A. D. Pharmacokinetic and toxicology assessment of INTERCEPT (S-59 and UVA treated) platelets. *Hum Exp Toxicol* 2001, vol. 20, n)10, pp. 533-550.
- 59/ International Agency for Research on Cancer (IARC). Summaries and Evaluations, 8-Methoxypsoralen (Methoxsalen) plus Ultraviolet Radiation, Suppl. 7, 1987, p. 261 (lien : <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/methoxypsoralen-8.html>)
- 60/ Ciaravino V, Hanover J, Lin L, Sullivan T, Corash L. Assessment of safety in neonates for transfusion of platelets and plasma prepared with amotosalen photochemical pathogen inactivation treatment by a 1-month intravenous toxicity study in neonatal rats. *Transfusion* 2009 May;49(5):985-94. Epub 2009 Jan 21.
- 61/ Shanwell A, Anderson TML, Rostgaard K, Edgren G, Hjalgrim H, Norda R, Melbye M, Nyrén O, Relly M. Post transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non identical plasma. *Vox Sang* 2009 96 : 316-323
- 62/ Inaba K, Branco BC, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, Nelson J, Demetriades D. Impact of ABO-identical vs ABO-compatible non identical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg* 2010 Sep;145(9):899-906.
- 63/ van den Besselaar AM, Tripodi A. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. WHO Technical Report Series 1999;889:64-93.
- 64/ van den Besselaar AM, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004;2(11):1946-53.
- 65/ Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF. Reporting prothrombin time results as International Normalised Ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2010 Jun;8(6):1410-2.
- 66/ Bellest L, Eschwege V, Poupon R, Chazouilleres O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46(2):528-34.
- 67/ Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox Sang* 2003;84(4):251-5.
- 68/ Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009;116(8):1097-102.
- 69/ Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):289-95.

- 70/ Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(1):271-9.
- 71/ Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i14-22.
- 72/ Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008;100(6):792-7.
- 73/ Godier A, Scholtès M, Salhi F, Samama C. ROTEM® ou TEG®, quelle thrombo-élastographie choisir ? *JEPU* 2009;183-190
- 74/ Godier A, Durand M, Smadja D, Jeandel T, Emmerich J, Samama CM. Maize- or potato-derived hydroxyethyl starches: is there any thromboelastometric difference? *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:1241-7.
- 75/ Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88(2):312-9.
- 76/ Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery: A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Anesthesiology* 2011 ;115:1179-1191.
- 77/ Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, Pichlmaier M. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:694-702.
- 78/ Schöchel H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15(2):R83.
- 79/ Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052-7.
- 80/ Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009 ;22:267-74.
- 81/ Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Diagnostic performance and therapeutic consequence of thromboelastometry activated by kaolin versus a panel of specific reagents. *Anesthesiology* 2011 Aug;115(2):294-302.
- 82/ Wikkelsoe AJ, Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moeller AM. Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:1174-89.
- 83/ Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52.
- 84/ Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation on behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-30.
- 85/ Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46(8):1279-85.
- 86/ Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125(1):69-73.
- 87/ Hippala ST. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998 ; 74 Suppl 2 : 399-407.
- 88/ MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003, 55:39-44.
- 89/ Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B; AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007 Mar;38(3):298-304.
- 90/ Ostrowski SR, Sørensen AM, Larsen CF, Johansson PI. Thrombelastography and biomarker profiles in acute coagulopathy of trauma: a prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011 Oct 26;19:64.
- 91/ Cohen MJ, West M. Acute traumatic coagulopathy: from endogenous acute coagulopathy to systemic acquired coagulopathy and back. *J Trauma* 2011 May;70(5 Suppl):S47-9.

92/ Nystrup KB, Windeløv NA, Thomsen AB, Johansson PI. Reduced clot strength upon admission, evaluated by thrombelastography (TEG), in trauma patients is independently associated with increased 30-day mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011 Sep 28;19:52.

93/ Cotton BA, Faz G, Hatch QM, Radwan ZA, Podbielski J, Wade C, Kozar RA, Holcomb JB. Rapid thrombelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma* 2011 Aug;71(2):407-14; discussion 414-7.

94 Johansson PI, Sørensen AM, Perner A, Welling KL, Wanscher M, Larsen CF, Ostrowski SR. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study. *Crit Care* 2011 Nov 17;15(6):R272.

95 Rizoli S, Nascimento B Jr, Key N, Tien HC, Muraca S, Pinto R, Khalifa M, Plotkin A, Callum J. *J Trauma* 2011 Nov;71(5 Suppl 1):S441-7.

96 Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* 2011 Dec;39(12):2652-8].

97 Engels PT, Rezende-Neto JB, Al Mahroos M, Scarpelini S, Rizoli SB, Tien HC. The natural history of trauma-related coagulopathy: implications for treatment. *J Trauma* 2011 Nov;71(5 Suppl 1):S448-55.

98/ irkmann D, Hanke AA, Görlinger K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008;106(6):1627-32.

99/ Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cells concentrates. *Anesth Analg* 1995 ; 81: 360-5.

100/ Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995 Feb;80(2):336-42.

101/ Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, Cox ED, Gehrke MJ, Beilman GJ, Schreiber M, Flaherty SF, Grathwohl KW, Spinella PC, Perkins JG, Beekley AC, McMullin NR, Park MS, Gonzalez EA, Wade CE, Dubick MA, Schwab CW, Moore FA, Champion HR, Hoyt DB, Hess JR. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma.* 2007;62:307-10.

102/ Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, Scott BG, Wall MJ Jr, Mattox KL. Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003, 54:454-463.

103/ Ho AM, Dion PW, Cheng CA, Karmakar MK, Cheng G, Peng Z, Ng YW. A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can J Surg* 2005, 48:470-478.

104/ Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, Sebesta J, Jenkins D, Wade CE, Holcomb JB. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63(4):805-13.

105/ Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, Cocanour CS, Balldin BC, McKinley BA. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007 Jan;62(1):112-9.

106/ Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Niles SE, McLaughlin DF, Wade CE, Holcomb JB. Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):S69-77; discussion S77-8.

107/ Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B; AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007 Mar;38(3):298-304.

108/Peiniger S, Nienaber U, Lefering R, Braun M, Wafaisade A, Wutzler S, Borgmann M, Spinella PC, Maegele M; Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Balanced massive transfusion ratios in multiple injury patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 2011;15(1):R68.

109/ Brasel KJ, Vercruyse G, Spinella PC, Wade CE, Blackburne LH, Borgman MA, Zarzabal LA, Du F, Perkins JG, Maegele M, Schreiber M, Hess JR, Jastrow KM 3rd, Gonzalez EA, Holcomb JB, Kozar R; Trauma Outcomes Group, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Duchesne JC, McSwain NE, Muskat P, Johannigam J, Cryer HM, Cryer HM, Pittet JF, Knudson P, De Moya MA, Tieu B, Brundage S, Napolitano LM, Brunsvold M, Sihler KC, Beilman G, Peitzman AB, Zenait MS, Sperry J, Alarcon L, Croce MA, Minei JP, Stewart RM, Cohn SM, Mickalek JE, Bulger EM, Cotton BA, Nunez TC, Ivatury R, Meredith JW, Miller P, Pomper GJ, Marin B. The association of blood component use ratios with the survival of massively transfused trauma patients with and without severe brain injury. *J Trauma* 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S343-52.

110/ Rowell SE, Barbosa RR, Diggs BS, Schreiber MA; Trauma Outcomes Group, Holcomb JB, Wade CE, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Hess JR, Duchesne JC, McSwain NE, Muskat P, Johannigam J, Cryer HM, Tillou A, Cohen MJ, Pittet JF, Knudson P, De Moya MA, Schreiber MA, Tieu B, Brundage S, Napolitano LM, Brunsvold M, Sihler KC, Beilman G, Peitzman AB, Zenait MS, Sperry J, Alarcon L, Croce MA, Minei JP, Kozar R, Gonzalez EA, Stewart RM, Cohn SM, Mickalek JE, Bulger EM, Cotton BA, Nunez TC, Ivatury R, Meredith JW, Miller P, Pomper GJ, Marin B. Effect of high product ratio massive transfusion on mortality in blunt and penetrating trauma patients. *J Trauma* 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S353-7

- 111/ Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jørgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47(4):593-8.
- 112/ Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, Maggio PM, Spain DA, Brundage SI. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009;209:198-205.
- 113/ Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, Kozar RA, Spinella PC, Perkins JG, Matijevic N, Dong JF, Pati S, Wade CE; Trauma Outcomes Group, Holcomb JB, Wade CE. Increased platelet: RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *J Trauma*. 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S318-28.
- 114/ Washington CW, Schuerer DJ, Grubb RL Jr. Platelet transfusion: an unnecessary risk for mild traumatic brain injury patients on antiplatelet therapy. *J Trauma* 2011 Aug;71(2):358-63.
- 115/ Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma*. 2009;66(4 Suppl):S69-S76.
- 116/ Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, Blackburne L. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma* 2006;60 (Suppl):S59-69.
- 117/ Makley AT, Goodman MD, Friend LA, Deters JS, Johannigman JA, Dorlac WC, Lentsch AB, Pritts TA. Resuscitation with fresh whole blood ameliorates the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Trauma* 2010;68:305-11.
- 118/ Alexander JM, Sarode R, McIntire DD, Burner JD, Leveno KJ. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009;113:1320-6.
- 119/ Mitra B, Cameron PA, Gruen RL. [Aggressive fresh frozen plasma \(FFP\) with massive blood transfusion in the absence of acute traumatic coagulopathy](#). *Injury* 2012 Jan;43(1):33-7.
- 120/ Brown LM, Aro SO, Cohen MJ; Trauma Outcomes Group, Holcomb JB, Wade CE, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Hess JR, Duchesne JC, McSwain NE, Muskat P. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio. *J Trauma* 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S358-63.
- 121/ Chambers LA, Chow SJ, Shaffer LE. Frequency and characteristics of coagulopathy in trauma patients treated with a low- or high-plasma-content massive transfusion protocol. *Am J Clin Pathol* 2011 Sep;136(3):364-70.
- 122/ Tien HC, Scarpellini S, Callum J, Tremblay L, Rizoli S. Assessing response to changing plasma/red cell ratios in a bleeding trauma patient. *Am J Emerg Med* 2010;28:120.e1-5.
- 123/ Bindi ML, Miccoli M, Biancofiore G. Is thromboelastography useful to achieve an fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio more than or equal to 1:1.5? *J Trauma* 2011 May;70(5):1302-3.
- 124/ Kashuk JL, Moore EE, Wohlauer M, Johnson JL, Pezold M, Lawrence J, Biffi WL, Burlew CC, Barnett C, Sawyer M, Sauaia A. Initial experiences with point-of-care rapid thrombelastography for management of life-threatening postinjury coagulopathy. *Transfusion* 2012 Jan;52(1):23-33.
- 125/ Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al: Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients *Ann Surg* 248: 578-584, 2008.
- 126/ Rangarajan K, Subramanian A, Pandey RM. Determinants of mortality in trauma patients following massive blood transfusion. *J Emerg Trauma Shock* 2011 Jan;4(1):58-63.
- 127 / Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, Arnold DM, Lim W, Crowther MA, Lottenberg R. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Crit Care Med* 2011 Jun;39(6):1507-13.
- 128/ Marshall HP, Capone A, Courcoulas AP, et al. Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *J Trauma* 1997;43:673- 679.
- 129/ Takasu A, Minagawa Y, Ando S, Yamamoto Y, Sakamoto T. Improved survival time with combined early blood transfusion and fluid administration in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma*. 2010;68:312-6.
- 130/ Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr, St Jacques P, Young PP. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008 May;64(5):1177-82; discussion 1182-3.
- 131/ Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr, Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009;66(2):358-62; discussion 62-4.
- 132/ Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang* 2008;95(2):112-9.

- 133/ Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, Cothren CC, Biffl WL, Banerjee A, Sauaia A. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma* 2008 Aug;65(2):261-70; discussion 270-1.
- 134/ Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, Cuschieri J, Maier RV, Billiar TR, Peitzman AB; Inflammation and Host Response to Injury Investigators. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009 Aug;67(2):221-7; discussion 228-30.
- 135/ Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackburne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, Shulman I, Nelson J, Demetriades D. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010 Jun;210(6):957-65.
- 136/ Sambasivan CN, Kunio NR, Nair PV, Zink KA, Michalek JE, Holcomb JB, Schreiber MA; Trauma Outcomes Group, Wade CE, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Hess JR. High ratios of plasma and platelets to packed red blood cells do not affect mortality in nonmassively transfused patients. *J Trauma* 2011 Aug;71(2 Suppl 3):S329-36.
- 137/ White NJ, Martin EJ, Brophy DF, Ward KR. Coagulopathy and traumatic shock: characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation* 2010;81:111-6.
- 138/ Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):266-73.
- 139/ Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth* 2010 ;105 :116-121.
- 140/ Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 mL/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125(1):69-73.
- 141/ De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg* 2006;102:1194-200
- 142/ Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W, Velik-Salchner C, Friesenecker B. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg* 2006;102:347-51.
- 143/ Fries D, Krismer A, Klingler A, Streif W, Klima G, Wenzel V, Haas T, Innerhofer P. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2005;95:172-7.
- 144/ Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105:905-17.
- 145/ Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 795-802
- 146/ Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48:2152-8.
- 147/ Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*. 2008;101:769-73.
- 148/ Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, Koppert W, Rahe-Meyer N. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2010;104:555-62.
- 149/ Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfus Med* 2008;18:151-7.
- 150/ Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008;94:221-6.
- 151/ Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2009;102:785-92.
- 152/ Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008 ;64:S79-S85.
- 153/ Grottko O, Braunschweig T, Henzler D, Coburn M, Tolba R, Rossaint R. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Crit Care* 2010 14;R62.
- 154/ Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, Ling Q, Harris RS, Hillyer CD. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 2010;50:493-500.

- 155/ Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth* 2009;102:793-9.
- 156/ Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52.
- 157 / Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth* 2010 Aug;105(2):116-21.
- 158/ Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012 Jan;10(1):23-7. doi: 10.2450/2011.0015-11.
- 159/ de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2010 Feb;36(1):7-17.
- 160/ Jakobsen CJ, Tang M, Folkersen L. Perioperative Administration of Fibrinogen is Associated with Increased Risk of Postoperative Thromboembolic Complications after Cardiac Surgery. *J Blood Disord Transfus* 2011; S1:004. doi:10.4172/2155-9864.S1-004.
- 161/ Pragst I, Kaspereit F, Dörr B, Dickneite G. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model. *Thromb Res* 2010;125:272-7.
- 162/ Dickneite G, Dörr B, Kaspereit F, Tanaka KA. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of hemodilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *J Trauma* 2010;68:1151-7.
- 163/ [Le Saché F](#), [Le Bonniec B](#), [Gaussem P](#), [Dizier B](#), [Tagzirt M](#), [Godier A](#), [Emmerich J](#), [Samama CM](#). Recombinant activated factor VII and prothrombin complex concentrates have different effects on bleeding and arterial thrombosis in the haemodiluted rabbit. *Br J Anaesth* 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 164/ Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. *Br J Anaesth* 2009;102:345-54.
- 165/ Alam HB, Bice LM, Butt MU, Cho SD, Dubick MA, Duggan M, Englehart MS, Holcomb JB, Morris MS, Prince MD, Schreiber MA, Shults C, Sodeen JL, Tabbara M, Tieu BH, Underwood SA; Hemostatic Resuscitation Research Group. Testing of blood products in a polytrauma model: results of a multi-institutional randomized preclinical trial. *J Trauma* 2009;67(4):865-6.
- 166/ Staudinger T, Frass M, Rintelen C, Quehenberger P, Wagner O, Stoiser B, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Watzke H. Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:1105-10.
- 167/ Fries D, Haas T, Klingler A, Streif W, Klima G, Martini J, Wagner-Berger H, Innerhofer P. Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy-a porcine model. *Br J Anaesth* 2006;97:460-7.
- 168/ Brenni M, Worn M, Brüesch M, Spahn DR, Ganter MT. Successful rotational thromboelastometry-guided treatment of traumatic haemorrhage, hyperfibrinolysis and coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:111-7.
- 169/ Schöchl H, Forster L, Woidke R, Solomon C, Voelckel W. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia* 2010;65:199-203.
- 170/ Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15(2):R83.
- 171/ Godier A, Susen S, Samama CM. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate. *Against. J Thromb Haemos.* 2010 Sep 22.
- 172/ Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K, Schnider T, Korte W Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 2004; 99:1564-9.
- 173/ Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zoller N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110:239-45.
- 174/ Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, Walker I, Brohi K, Collins P, Doughty H, Isaac J, Mahoney PM, Shewry L. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010 Nov;65(11):1153-61.
- 175/ Nascimento B, Rizoli S, Rubenfeld G, Lin Y, Callum J, Tien HC. Design and preliminary results of a pilot randomized controlled trial on a 1:1:1 transfusion strategy: the trauma formula-driven versus laboratory-guided study. *J Trauma* 2011 Nov;71(5 Suppl 1):S418-26.
- 176/ CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oildashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yuthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on

death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.

177/ Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F, Depret-Mosser S, Vallet B, The EXADELI Study Group and Susen S. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical Care* 2011, 15 : R117

178/ Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding--a European perspective. *Crit Care* 2006;10(4):R120.

179/ Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010 Nov 4;363(19):1791-800.

180/ Martinaud C, Ausset S, Deshayes AV, Cauet A, Demazeau N, Sailliol A. Use of freeze-dried plasma in French intensive care unit in afghanistan. *J Trauma* 2011 Dec;71(6):1761-5

181/ Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 275-7.

182/ Camann WR, Datta S. Red cell use during cesarean delivery. *Transfusion* 1991 ; 31 : 12-5.

183/ Philibert M, Boisbras F, Bouvier-Colle MH. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France, de 1996 à 2002 : fréquence, facteurs et causes. *BEH* 2006 ; 50: 392-5.

184/ Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 69-76.

185/ Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 77-82.

186/ Andres RL, Piacquadio KM, Resnik R. A reappraisal of the need for autologous blood donation in the obstetric patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 163 : 1551-3.

187/ Kuczyński J, Uszyński W, Zekanowska E, Soszka T, Uszyński M. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in the placenta and myometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Oct 10;105(1):15-9.

188/ Usta IM, Hobeika EM, Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):1045-9.

189/ Mignon A, Dreyfus M, Ozier Y. Prise en charge initiale par l'anesthésiste en cas d'hémorragie du post-partum. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 (suppl. au n°8) : 4 S65-4S72.

190/ Dreyfus M, Beucher G, Mignon A, Langer B. Prise en charge obstétricale initiale en cas d'hémorragie du post-partum. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 (suppl. au n°8) : 4 S57-4S64.

191/ de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, Rees A, Collins PW. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(2):135-41.

192/ Saule I, Hawkins N. Transfusion practice in major obstetric haemorrhage: lessons from trauma. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(1):79-83.

193/ Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2010 Apr;19(2):218-23.

194/ Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 1996 ; 131: 923-8.

195/ Olson JD, Kaufman HH, Moake J, O'Gorman TW, Hoots K, Wagner K, Brown CK, Gildenberg PL. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 1989 ; 24: 825-32.

196/ Chiaretti A, Pezzotti P, Mestrovic J, Piastra M, Polidori G, Storti S, Velardi F, Di Rocco C. The influence of hemocoagulative disorders on the outcome of children with head injury. *Pediatr Neurosurg* 2001 ; 34: 131-7.

197/ Vigué B, Ract C, Benayed M, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Early SjvO<sub>2</sub> monitoring in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 445-51.

198/ Winter JP, Plummer D, Bottini A, Rockswold GR, Ray D. Early fresh frozen plasma prophylaxis of abnormal coagulation parameters in the severely head-injured patient is not effective. *Ann Emerg Med* 1989 ; 18: 553-5.

199/ Snyder-Ramos SA, Möhnle P, Weng YS, Böttiger BW, Kullier A, Levin J, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia, MCSPI Research Group. The ongoing variability in blood transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48:1284-1299.

200/ Puntous M, Perez P, Calderon J, Germain C, de Coene C, Felten ML, Bauer C, Rozec B, Riu B, Parthiot J, Levy F, Durand M, Léger P, Schlumberger S, Deredec R, Lena P, Beneux X, Depoix J, Jeanne M, Richebé P, Janvier G. Plasma frais congelé (PFC) en chirurgie cardiaque- données épidémiologiques. *Étude Plasmacard Ann Fr Anesth Reanim* 2008, 27: S63.

- 201/ Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T. The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia* 2004;59(6):550-8.
- 202/ Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008;48(1 Suppl):2S-30S.
- 203/ Covin R, O'Brien M, Grunwald G, Brimhall B, Sethi G, Walczak S, Reiquam W, Rajagopalan C, Shroyer AL. Factors affecting transfusion of fresh frozen plasma, platelets, and red blood cells during elective coronary artery bypass graft surgery. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(4):415-23.
- 204/ Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R, Carrier M. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. *Can J Anaesth* 1991;38:511-7.
- 205/ Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, Cain DJ, Cybulsky I, Hamielec CM. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;3:3.
- 206/ Badreldin A, Kroener A, Kamiya H, Lichtenberg A, Hekmat K. Effect of clopidogrel on perioperative blood loss and transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(1):48-52.
- 207/ Herman CR, Buth KJ, Kent BA, Hirsch GM. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):397-402.
- 208/ Karkouti K, Cohen MM, McCluskey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first-time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* 2001;41(10):1193-203.
- 209/ Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery Research Group. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53(8):781-94.
- 210/ Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion* 2006;46(7):1120-9.
- 211/ Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 94: 773–781.
- 212/ Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 168-173.
- 213/ Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 1986: 575-578.
- 214/ Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 92:178–186.
- 215/ Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, Civelek A, Arsan S. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study. *J Card Surg* 2009;24(4):404-10.
- 216/ Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery: A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Anesthesiology* 2011 ;115:1179-1191.
- 217/ Karkouti K, Yau TM, Rensburg A, McCluskey SA, Callum J, Wijeyesundera DN, Beattie WS. The effects of a treatment protocol for cardiac surgical patients with excessive blood loss on clinical outcomes. *Vox Sang* 2006;91(2):148-56.
- 218/ Bick RL. Hemostatic defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1985 ; 11 : 249-80.
- 219/ O'shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas G, Yates S, Williamson LM; British Committee For Standards In Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines For The Use Of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate And Cryosupernatant. *Br j haematol* 2004;126(1):11-28.
- 220/ American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006 ;105(1):198-208.
- 221/ Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society Of Transfusion Medicine And Immunohaematology (Simiti) Work Group. Recommendations For The Transfusion Of Plasma And Platelets. *Blood Transfus* 2009;7(2):132-50.

- 222/ Yang L, Stanworth S, Hopewell S, Doree C, Murphy M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 2012 Jan 18. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03515.x.
- 223/ Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002;37:280-7.
- 224/ Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007;46:727-33.
- 225/ Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
- 226/ Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388-93.
- 227/ Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:269-71.
- 228/ Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, Siena DA, Cellerino C, De Luca F, et al. Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation. *Liver* 1993;13:270-3.
- 229/ Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrupf E. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost* 1999;81:378-81.
- 230/ Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, et al. Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:784-9.
- 231/ Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003;9:1320-7.
- 232/ Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003;97:671-9.
- 233/ Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008;85:956-62.
- 234/ Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-90.
- 235/ Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440-8.
- 236 / Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-8.
- 237/ Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
- 238/ Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-5.
- 239/ Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009;124:132-6.
- 240/ Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1391-4.
- 241/ Clayton DG, Miro AM, Kramer DJ, Rodman N, Wearden S. Quantification of thromboelastographic changes after blood component transfusion in patients with liver disease in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1995;81:272-8.
- 242/ De Gasperi A, Corti A, Mazza E, Prosperi M, Amici O, Bettinelli L. Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis. *Transplant Proc* 2009;41:1256-9.
- 243/ Munoz SJ, Rajender Reddy K, Lee W. The coagulopathy of acute liver failure and implications for intracranial pressure monitoring. *Neurocrit Care* 2008;9:103-7.
- 244/ Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16:617-20.
- 245/ Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007;35:2498-508.
- 246/ Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
- 247/ Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, Bass NM, Davern TJ, Shakil AO, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581-9.

- 248/ Porte RJ, Knot EAR, Bontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989;97:488-501.
- 249/ Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7:185-94.
- 250/ Lewis JH, Bontempo FA, Cornell F, et al. Blood use in liver transplantation. *Transfusion* 1987;27:222-5.
- 251/ Motschman TL, Taswell HF, Brecher ME, Rettke SR, Wiesner RH, Krom RA. Blood bank support of a liver transplantation program. *Mayo Clin Proc* 1989;64:103-11.
- 252/ de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106:32-44.
- 253/ Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl* 2006;12:117-23.
- 254/ Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, Pruvot FR, Scherpereel P. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 1996; 83 : 681-6.
- 255/ Hadengue A, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Champigneulle B, Lebrec D. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis: a study of the response to acute blood volume expansion. *Hepatology* 1992;15:809-15.
- 256/ Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995;109:1917-25.
- 257/ Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Moller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol* 2001;35:605-12.
- 258/ American Burn Association Practice Guidelines. Burn shock resuscitation. *J. Burn Care Res.* 2008: 29 : 257-66
- 259/ Avarado R, Chung KL, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. *Burns* 2009 : 35 ; 4-14.
- 260/ Sihler KC, Napolitano LM. Massive Transfusion: New Insights. *Chest* 2009 136:1654-1667.
- 261/ Sihler KC, Napolitano LM. Complications of Massive Transfusion. *Chest* 2010 137:209-220.
- 262/ Childs C, Renshaw A, et al. " The acute febrile response to burn injury in children may be modified by the type of intravenous fluid used during resuscitation – observations using fresh frozen plasma (FFP) or Hatmann's solution." *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* 2001; 27(4) 386-8.
- 263/ Young E., Thornton L. "Toxic Shock Syndrome in burns: diagnosis and management". *Arc Dis Child Educ Prat Ed* 2007; 9297-100
- 264/ Cheng CK, Sadek I. Fresh-frozen plasma transfusion in patients with mild coagulation abnormalities at a large Canadian transfusion center. *Transfusion* 2007 Apr;47(4):748; author reply 749.
- 265/ Liembruno GM, Sodini ML, Grazzini G. Tuscan study on the appropriateness of fresh-frozen plasma transfusion (TuSAPlaT). *Blood Transfus* 2007 Apr;5(2):75-84.
- 266/ Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, Allard S. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011 Jan;51(1):62-70
- 267/ Conférence de consensus SRLF 2002
- 268/ Fontana S, Hovinga JA, Studt JD, Alberio L, Lämmle B, Taleghani BM. Plasma therapy in thrombotic thrombocytopenic purpura: review of the literature and the Bern experience in a subgroup of patients with severe acquired ADAMTS-13 deficiency. *Semin Hemato.* 2004 Jan;41(1):48-59.
- 269/ Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *New Eng J Med* 2009, 361:1676-1687
- 270/ Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
- 271/ Rock GA, Shumak KH, et al. "Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group." *N Engl J Med* 1991; 325(6): 393-7.
- 272/ Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med* 2007;17:17-35.

273/ Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*; 2009;53:259-72.

274/ Recommandations formalisées d'experts SRLF 2011 [http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110816-093227-791/src/htm\\_fullText/fr/20110812\\_Coppo\\_P\\_RFE\\_Thrombopenie\\_MAT.pdf](http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2011/20110816-093227-791/src/htm_fullText/fr/20110812_Coppo_P_RFE_Thrombopenie_MAT.pdf)

275/ Bukowski R M, Hewlett JS, et al. "Therapy of thrombotic thrombocytopenic purpura: an overview." *Semin Thromb Hemost* 1981;7(1): 1-8.

276/ Ridolfi R L and Bell WR. "Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature." *Medicine (Baltimore)* 1981. 60(6): 413-28.

277/ Pisciotto P, Rosen D, et al. "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Evaluation of plasma exchange and review of the literature." *Vox Sang* 1983 ; 45(3): 185-96.

278/ Amorosi EL, and Karpatkin S. "Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura." *Ann Intern Med* 1977 86(1): 102-6.

279/ Henon P. "Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study." *Presse Med* 1991 20(36): 1761-7.

280/ Rock G and Buskard NA. "Therapeutic plasmapheresis." *Curr Opin Hematol* 1996 3(6): 504-10.

281/ Coppo P, Bussel A, et al. "High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome." *Medicine (Baltimore)* ; 2003;82(1): 27-38.

282/ Rock G, Anderson D, Clark W. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *British Journal of Haematology*. 2005;129, 79–86.

283/ Rothele E., Krumme B. & Rump ,L. C.; for the PRODRONI Study Group. (2000) Design of the prospective randomised study for the treatment of patients with thrombotic microangiopathy *Therapeutic Apheresis*, 4, 327-331.

284/ Zeigler ZR, Shaddock R.K, Gryn JF, et al. (2001) Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Journal of Clinical Apheresis*, 16, 19-22.

285/ Rizvi MA Vesely SK, et al. "Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome." *Transfusion* 2000 40(8): 896-901.

286/ Howard MA, Williams LA. "Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome." *Transfusion* 2006 46(1): 154-6.

287/ Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzingger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012 Jan;40(1):104-111.

288/ Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011 Aug 18;118(7):1746-53.

289/ Nguyen L, Li X, Duvall D, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 2008;48(2):349-57.

290/ Beloncle F, Buffet M, Coindre JP, Munoz-Bongrand N, Malot S, Pène F, Mira JP, Galicier L, Bertrand Guidet, Baudel JL, Subra JF, Tanguy-Schmidt A, Pourrat J, Azoulay E, Veyradier A, Coppo P. Splenectomy and/or cyclophosphamide as salvage therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Thrombotic Microangiopathies Reference Center*. *Transfusion* 2012. Sous presse.

291/ Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120(4):556-573.

292/ Levy GG, Motto DG, Ginsburg D. ADAMTS13 turns 3. *Blood* 2005; 106(1):11-1.

293/ Veyradier A, Lavergne JM, Ribba AS; Obert B, Loirat C,; Meyer D,; Girma JP. Ten candidate ADAMTS13 mutations in six French families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). *J Thromb Haemostasis* 2004;2:424-429.

294/ Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(6):673-81.

295/ Kose O, Zimmerhackl LB, New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. Jungraithmayr T, Mache C, Nurnberger J. *Semin Thromb Hemost* 2011;36(6): 669-72.

296/ Lin SM, Yeh, JH,; Lee CC,; Chiu HC, Clearance of fibrinogen and von Willebrand factor in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher* 2003; 18: 67-70.

297/ Tek I, Arslan O, Arat M, Ozcan M, Akdag B, Ilhan O. Effects of replacement fluids on coagulation system used for therapeutic plasma exchange. *Transfus. .Apher. Sci* 2003 ;28 :3-7.

298/ Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Aph* 2010, 25: 83-177.

299/ Winters JL, Gloor JM, Pineda AA, Stegall MD, Moore SB. Plasma exchange conditioning for ABO-incompatible renal transplantation. *J Clin Apher* 2004;19(2):79-85.

300/ Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005;5:145-148.

301/ Sivakumaran P, Vo AA, Villicana R, Peng A, Jordan SC, Pepkowitz SH, Klapper EB. Therapeutic plasma exchange for desensitization prior to transplantation in ABO-incompatible renal allografts. *J Clin Apher* 2009;24:155-160.

302/ Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, Tisch DJ, Ness PM, King KE. Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion* 2009;49:1248-1254.

303/ Haute Autorité de Santé. FIRAZYR (icatibant), antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine - Synthèse d'avis

304/ Yonekawa M, Okabe T, Asamoto Y, Ohta M. A case of hereditary ceruloplasmin deficiency with iron deposition in the brain associated with chorea, dementia, diabetes mellitus and retinal pigmentation: administration of fresh-frozen human plasma. *Eur Neurol* 1999;42(3):157-62.

305/ Warriar MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavin RG. Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 May;92(5):573-5.

306/ Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology* 2005;210(10):727-33.

307/ Asherson RA, Francès C, Iaccarino L, Khamashta MA, Malacarne F, Piette JC, Tincani A, Doria A. The antiphospholipid antibody syndrome: diagnosis, skin manifestations and current therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Jan-Feb;24(1 Suppl 40):S46-51.

308/ Batsis I, Yannaki E, Kaloyannidis P, Sakellari I, Smias C, Georgoulis I, Fassas A, Anagnostopoulos A. Veno-occlusive disease prophylaxis with fresh frozen plasma and heparin in bone marrow transplantation. *Thromb Res* 2006;118(5):611-8.

309/ Gruel Y. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie. X<sup>es</sup> Journées nationales de néonatalogie, Paris 2010 ; 143-60.

310/ Norfolk DR, Glaser A, Kinsey S. American fresh frozen plasma for neonates and children. *Arch Dis Child* 2005;90:89-91.

311/ Arnaud F, Simeoni U. La transfusion de produits sanguins labiles en période néonatale. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005 ; 12 :336-41.

312 Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland DB, Rowley M, Turner G. Transfusion guidelines for neonates and older children. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. *B J Haematol* 2004 ;124 :433-53.

313/ Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19(1): 143-55.

- 314/ Beverley DW, Chance GW, Inwood MJ, Schaus M, O'Keefe B. Intraventricular haemorrhage and haemostasis defects. *Arch Dis Child* 1984;59(5): 444-8.
- 315/ Plaisant F. Évolution des pratiques transfusionnelles en néonatalogie : recommandations actuelles. *Transfusion Clinique et Biologique* 2011 ; 18 :262-8.
- 316/ Motta M, Testa M, Tripodi G, Radicioni M. Changes in Neonatal Transfusion Practise After Dissemination of Neonatal recommendations. *Pediatrics* 2010 ; 125 :e810-7.
- 317/ Dani C, Poggi C, Ceciarini F, Bertini G, Pratesi S, et al. Coagulopathy screening and early plasma treatment for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Transfusion* 2009; 49: 2637-44.
- 318/ Christensen RD, Sheffield MJ, Lambert DK, Baer VL. Effect of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy on platelet function. *Neonatology* 2012; 101 : 91-4.
- 319/ Galperine IR. La transfusion sanguine en pédiatrie. *Transfusion Clinique et Biologique* 2008 ; 15 :236-9.
- 320 / Muntean W. Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thrombosis Research* 2002 ;107 :S29-32.
- 321/ Poterjoy BS, Josephson CD. Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: what is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit? *Semin Perinatol* 2009;33:66-74.
- 322/ Hansen-Pupp I, Engström E, Niklasson A, Berg AC, Fellman V, Löfqvist C, Hellström A, Key D. Fresh frozen plasma as a source of exogenous insulin like growth factor I in the extremely preterm infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:477-82.
- 323/ Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier. Recommandations pour la pratique clinique. HAS 2008.
- 324/ Makris M, Greaves M, Phillip WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 477-80.
- 325/ Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *British Journal of Neurosurgery* 2000 vol. 14 (5) pp. 458-61.
- 326/ Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999 ; 45 : 1113-8.
- 327/ Sié P. How do we manage the hemorrhagic risk on hypovitaminosis K and treatments with antivitamin K. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17 Suppl 1: 14-7.
- 328/ Sié P. Indications des produits sanguins stables : PPSB. *Méd Thérap* 1997 ; 3 : 829-31.
- 329/ Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83(2):137-43.
- 330/ Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* (1999) vol. 95 (4 Suppl 1) pp. S13-S17.
- 331/ Soulier JP, Steinbuch M. La fraction coagulante P.P.S.B. *Nouv Presse Med* 1975 ; 25 : 2581-4.
- 332/ Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, Muller-Berghaus G. Prothrombin complex concentrates: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999 ; 95 Suppl 1 : 3-6.
- 333/ Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(10):784-9.