

CONSEIL DE L'EUROPE

COMITÉ DES MINISTRES

RECOMMANDATION N° R (86) 6

DU COMITÉ DES MINISTRES AUX ÉTATS MEMBRES

**RELATIVE AUX LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRÉPARATION,
LE CONTRÔLE DE QUALITÉ ET L'UTILISATION DU PLASMA FRAIS CONGELÉ (PFC)**

*(adoptée par le Comité des Ministres le 13 mars 1986,
lors de la 394^e réunion des Délégués des Ministres)*

Le Comité des Ministres, en vertu de l'article 15.b du Statut du Conseil de l'Europe,

Considérant que le but du Conseil de l'Europe est de réaliser une union plus étroite entre ses membres afin de favoriser leur progrès économique et social ;

Considérant que ce but peut être poursuivi, entre autres, par l'adoption de règles communes dans le domaine de la santé ;

Rappelant les principes éthiques et cliniques en matière de transfusion sanguine et d'immunohématologie, et notamment la nécessité de promouvoir l'usage optimal du sang et des produits sanguins, et de parvenir, au niveau national, à l'autosuffisance dans la production de facteurs de coagulation avec des donneurs bénévoles non rémunérés ;

Rappelant notamment sa Recommandation n° R (80) 5 concernant les produits sanguins pour le traitement des hémophilies ainsi que ses Recommandations n°s R (81) 14, R (83) 8 et R (84) 6 dans le domaine de la prévention de la transmission de maladies infectieuses par la transfusion sanguine ;

Eu égard à la pénurie générale de facteur VIII, nécessaire au traitement des hémophilies ;

Considérant que l'emploi de PFC pour accroître le volume sanguin non seulement entraîne un gaspillage du facteur VIIIc, mais comporte en outre un risque de transmission de maladies infectieuses ;

Considérant que les solutions d'albumine sont tout aussi efficaces pour accroître le volume sanguin et ne transmettent pas de maladies infectieuses,

Recommande aux gouvernements des Etats membres de prendre toutes les dispositions et mesures nécessaires afin que la préparation, le contrôle de qualité et l'utilisation du plasma frais congelé soient effectués dans le respect des lignes directrices énoncées en annexe à la présente recommandation.

Définition du plasma frais congelé (PFC)

Le PFC constitue un composant sanguin nécessaire pour reconstituer les propriétés coagulantes du sang du malade (propriétés des différentes protéines de la coagulation) et, très occasionnellement, pour rétablir le volume plasmatique du patient. Le maintien des propriétés intrinsèques de l'albumine ne pose pas de problème particulier. Celui des protéines de la coagulation, notamment du facteur VIII est plus difficile et impose une grande rigueur dans le prélèvement (et sa durée), ainsi que dans la congélation.

1. Préparation du PFC

1.1. Prélèvement du plasma

Le PFC peut être préparé soit à partir d'unités de sang total, soit à partir de prélèvements effectués par plasmaphérèse (manuelle ou automatique). Il importe que le volume de la solution de prélèvement-conservation soit celui habituellement observé pour le recueil du sang, afin que le rapport solution/sang prélevé soit toujours voisin de 1/6 à 1/9. L'observance de cette contrainte est nécessaire, surtout lors des prélèvements sur machines, afin d'éviter la dilution trop grande du plasma. Dans le but de prévenir toute initiation de coagulation, aboutissant à une consommation plus ou moins grande des facteurs de coagulation, l'attention doit être portée sur les points suivants :

— Nécessité d'un prélèvement parfait tel que l'écoulement du sang se fasse au débit maximal permis par le diamètre intérieur de l'aiguille (16/10 mm au moins). L'aiguille doit être d'emblée en bonne place dans la veine, l'écoulement du sang doit être rapide dès le début et maintenu constant jusqu'à l'arrêt final. Il est recommandé que la durée totale du prélèvement n'excède pas 10 minutes (au rythme de 40-45 ml/minute environ).

— Le mélange de sang et de la solution d'anticoagulation et de conservation doit être complet, obtenu si possible par une agitation combinant un mouvement de rotation et un mouvement de bascule. L'agitation est particulièrement importante à la fin du prélèvement du fait que le sang du donneur entre en contact avec un anticoagulant déjà fortement dilué dans le sang précédent.

— Aucune quantité de sang du donneur (non mélangé à la solution anticoagulante conservatrice) ne doit rester au contact de sang déjà mélangé : le tube de prélèvement doit être vidé et rempli de sang mélangé, soit par expulsion vers la poche, soit par aspiration dans un tube sous vide.

Tout prélèvement qui ne satisfait pas à ces conditions doit être éliminé de la préparation du PFC.

1.2. Centrifugation et décantation

La centrifugation doit être telle qu'elle permette l'élimination de la plus grande quantité possible de plaquettes (et ce afin d'éviter l'amorçage, par ces éléments cellulaires, d'une coagulation). Une centrifugation à 5-7°C pendant 20 minutes à 3 000 g, ou pendant 15 minutes à 4 000 g, est suffisante pour l'obtention d'un PFC de bonne qualité sans qu'il y ait altération des érythrocytes. Dans le cas de plasmaphérèse, notamment manuelle, et de plasmaphérèse sur machine (non filtrante), une deuxième centrifugation est nécessaire si toutes les plaquettes n'ont pas été éliminées. Il est recommandé que le nombre résiduel de plaquettes soit dans tous les cas inférieur à $20-25 \times 10^9/l$.

La décantation s'effectue comme la préparation des autres composants du sang, à l'abri de toute contamination, en circuit clos et sous pression.

1.3. Congélation

Elle doit être pratiquée le plus rapidement possible après le prélèvement et, dans tous les cas, dans un délai inférieur à 6 heures (avec une tolérance d'une heure).

La durée nécessaire pour une congélation complète doit être la plus courte possible. L'expérience montre qu'elle atteint parfois plusieurs heures dans une atmosphère à -30°C . Elle doit être abrégée pour être inférieure à deux heures, si possible à une heure, en utilisant les expédients suivants :

- plasma réparti en couche mince (sacs disposés à plat et non verticalement) ;
- congélation en milieu liquide (alcool à -35°C) ou à très basse température (neige carbonique, cryostat à l'azote liquide).

1.4. Conservation

Le but à atteindre est de préserver les facteurs de coagulation pendant une durée raisonnable de conservation (jusqu'à un an) : les appareils de maintien en froid doivent être munis d'un thermomètre enregistreur avec alarme sonore et doivent fournir un froid homogène à l'intérieur de l'enceinte.

L'expérience a montré qu'il est possible de préserver les facteurs les plus labiles de la coagulation. Si la durée prévisible de conservation du PFC en froid négatif est d'une année, il est recommandé de maintenir le produit à une température de -30°C au moins. Etant donné le coût des appareils performants de stockage réfrigérés (-30° ou -35°), la température de stockage des produits peut n'être que de -25° à -30° , si la durée prévisible de conservation du PFC en froid négatif est de six mois au plus. Il a été démontré en effet que, pour cette durée et pour cette température, la perte d'activité du facteur VIIIc est négligeable¹. Afin d'éviter des pertes de frigories et donc des variations de la température ambiante lors de l'ouverture des appareils, il est nécessaire que ceux-ci soient compartimentés. Si une rupture survient dans le maintien du froid et amène les produits conservés à une température supérieure ou égale à -18°C , ceux-ci ne doivent plus être considérés comme du PFC. Durant toute la conservation à l'état congelé, chaque poche doit être placée dans une boîte de protection (carton ou plastique), de façon à éviter que les poches ne se collent entre elles et que des cassures ne se produisent lors des manipulations.

1.5. Décongélation

Il faut empêcher la formation de cryoprécipités (contenant du facteur VIIIc, du fibrinogène et de la fibronectine) en cours de décongélation, ce qui aurait pour conséquence de diminuer plus ou moins fortement l'activité coagulante prévisible du produit, lors du passage aux environs de 0 à 4°C . Ceci est obtenu par une décongélation rapide dans un bain thermostaté (35° - 37°C), la poche étant malaxée continuellement pendant toute la durée de l'opération.

Le PFC doit être injecté le plus rapidement possible après la décongélation et, en tout état de cause, dans les deux heures qui suivent. Il doit, entre-temps, être conservé à une température n'excédant pas 10°C et ne peut être recongelé.

2. Contrôle de qualité du PFC

2.1. Epreuves systématiques

Ces épreuves doivent être effectuées sur tous les prélèvements, conformément aux réglementations nationales.

Pesage systématique de la poche contenant le PFC : le poids doit être inscrit sur l'étiquette ou être égal (à 10 % près) au poids préimprimé sur l'étiquette.

2.2. Epreuves par sondage sur le produit fini

Elles sont exécutées tous les deux mois sur un ensemble de 6 unités conservées depuis moins d'un mois, et sur un ensemble de 6 unités proches de la date limite de conservation.

Sur chaque unité, on vérifiera en priorité :

- l'absence de floculats après décongélation à 37°C ;
- l'absence de cassures ou de fuites dans la poche plastique ;
- le taux de facteur VIIIc qui, sur un mélange de 6 unités, ne doit pas être inférieur à 0,7 UI/ml.

Il importe, pour supprimer les aléas du contrôle par sondage, que la procédure de mesure du facteur VIIIc soit régulièrement contrôlée par le laboratoire.

3. Utilisation du PFC

3.1. Précautions avant l'injection

Le PFC qui contient des hémolysines anti-A ou anti-B, ou dans lequel la présence de ces hémolysines n'a pas été vérifiée, doit être réservé aux malades du même groupe ABO, ou tout au moins aux malades dépourvus d'antigènes A ou B correspondant aux hémolysines (règle de compatibilité inverse de celle des globules rouges). Dans le but d'éviter tout risque d'allo-immunisation vis-à-vis de l'antigène D du système Rhésus, il est nécessaire, surtout chez les malades à risque (filles, femmes en âge de procréer, multitransfusés) de réaliser des perfusions où malade et donneur ont les mêmes caractéristiques au niveau de cet antigène.

1. Pour les températures de conservation comprises entre -18° et -25°C , le PFC ne peut être stocké plus de trois mois.

3.2. *Indications habituelles du PFC*

Le PFC est indiqué pour traiter :

- les déficiences complexes en facteurs de coagulation, c'est-à-dire les coagulations de consommation, les coagulopathies par insuffisance hépatique grave et les transfusions massives ;
- les rares déficiences isolées en facteur V, VII, X, XI ou XIII, ainsi qu'en AT III et, en l'absence de facteurs spécifiques, les déficiences en inhibiteur de la C1 estérase ;
- toutes les hémorragies par troubles de coagulation, soit non encore identifiées par les épreuves scientifiques, soit pour lesquels on ne dispose pas de facteur spécifique ; dans ce dernier cas, le PFC doit être considéré comme un succédané momentané du facteur spécifique.

3.3. *Le PFC en tant que liquide de remplissage*

Utilisé pour rétablir la volémie, le PFC donne d'excellents résultats, mais ceux-ci seraient aussi bons en l'absence de facteurs de coagulation. Or c'est justement pour les préserver que sont prises toutes les précautions coûteuses mentionnées.

Eu égard à la pénurie générale du facteur VIII nécessaire au traitement des hémophiles, il apparaît regrettable que le facteur VIII du PFC soit administré à des malades qui n'en ont pas besoin.

Il faut aussi remarquer que le PFC peut transmettre des maladies virales (hépatites B, autres formes d'hépatite et SIDA), alors que les solutions d'albumine, ayant la même valeur pour le remplissage vasculaire, ne les transmettent pas.

L'utilisation du PFC comme liquide de remplissage à la place de l'albumine a donc deux inconvénients majeurs : le risque de transmission de maladies infectieuses et le gaspillage de facteur VIIIc.

Malheureusement, ces considérations sont trop souvent méconnues et l'usage du PFC pour le remplissage vasculaire se répand de plus en plus, alors qu'il devrait être limité aux indications évoquées ci-dessus. C'est pourquoi il est nécessaire que le plasma dépourvu de cryoprotéines, nonobstant les risques de transmission de maladies identiques à ceux évoqués pour le PFC, soit utilisé à la place de ce dernier toutes les fois que ceci est possible.