

LE PLASMA AU BLEU DE MÉTHYLÈNE ET LES NOUVEAUX PROCÉDÉS D'INACTIVATION VIRALE : AVANTAGE ET PROBLÈMES CLINIQUES

Georges Andreu

Institut National de la Transfusion Sanguine, 6 rue Alexandre Cabanel,
75015 Paris

Le plasma frais congelé (PFC) peut être préparé soit à partir de sang total, soit à partir de plasma prélevé par aphérèse. Depuis 1998 en France, seul le plasma prélevé par aphérèse est utilisé pour la préparation du PFC. Le PFC est considéré comme une matière première pour la préparation de produits finis apportant une sécurité transfusionnelle renforcée.

De 1994 à 2006, deux produits étaient préparés en France : le PFC « sécurisé » et le plasma viro-atténué par la méthode « solvant détergent » (PVA-SD).

- La sécurisation par quarantaine consiste à libérer le PFC après que le donneur correspondant ait effectué un autre don dans un délai de 4 mois, ce qui sécurise le produit au regard des virus recherchés lors du don de sang : VHB, VHC, VIH et HTLV.
- Le PVA-SD est obtenu par un traitement associant un solvant des lipides et un détergent, qui sécurise le produit au regard des virus dotés d'une enveloppe lipidique ; le procédé n'étant pas applicable à des petits volumes, il est réalisé sur des mélanges de plasmas. En France, le choix a été de limiter le nombre de dons de ces mélanges à 100 : une poche de PVA-SD de 200 ml est donc un mélange de 100 différents plasmas d'un volume « unitaire » de 2 ml ; les résidus de solvant (TNBP) et de détergent (tritonX100) sont majoritairement éliminés en fin de préparation.

En 2006, dans le souci d'améliorer la sécurité transfusionnelle vis-à-vis des agents infectieux, l'emploi généralisé de plasmas thérapeutiques traités par un procédé d'atténuation des agents pathogènes a été décidé, et l'application de cette décision a été réalisée totalement en 2009.

Aujourd'hui, trois procédés sont utilisés pour l'obtention de plasma thérapeutique :

- Le procédé « solvant détergent » (SD) déjà mentionné.
- Le procédé « bleu de méthylène » (BM) utilise la capacité du bleu de méthylène d'être « activé » par illumination en lumière visible, et de créer ainsi des lésions des acides nucléiques ; ce traitement est actif sur les virus enveloppés et certains virus non enveloppés ; le BM résiduel est majoritairement éliminé par une adsorption spécifique.

- Le procédé « Amotosalen » (A) : cette molécule de la famille des psoralènes a la capacité de former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques (ADN ou ARN) après activation par illumination en ultra-violet ; l'amotosalen résiduel est majoritairement éliminé par une adsorption spécifique.

1. CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTS PLASMAS THÉRAPEUTIQUES

La matière première de tous les plasmas thérapeutiques est fondamentalement la même, mais chaque procédé de préparation a des effets sur les constituants du plasma. Le tableau suivant, basé sur les données fournies dans les dossiers de validation de ces divers procédés soumis à l'Afssaps en vue de leur autorisation, donne un aperçu de leur contenu en protéines plasmatiques, exprimé le plus souvent en pourcentage par rapport au plasma d'origine, et pour certaines valeurs en UI/ml :

Paramètres	Unités	PVA-SD	PVA-BM	PVA-	PFC
				Amotosalen	Sécurisé
Fibrinogène	g/l	2,7 (2,3-3,6)	2,2 (1,6-3)	2,6 (1,8-4,3)	2,8 (2,3-4,0)
Facteur V	% récupération	90 (70-120)	91 (56-130)	87 (57-129)	108 (74-154)
Facteur VIII	% récupération	80 (70-100)	93 (53-210)	0,7 (0,4-1,2) *	107 (55-197)
Facteur XI	% récupération	40 (20-50)	76 (54-106)	0,7 (0,5-1) *	92 (44-125)
Protéine C	% récupération	97 (92-107)	108 (77-155)	92 (59-122)	118 (75-175)
Protéine S	% récupération	72 (67-79)	107 (73-147)	75 (47-99)	134 (72-200)
Antithrombine III	% récupération	96 (80-105)	105 (95-119)	87 (70-103)	98 (80-112)
α 2 antiplasmine	% récupération	39 (37-42)	106 (95-112)	78 (62-94)	105 (88-118)

On peut noter que le PVA-BM présente les taux les plus faibles de fibrinogène, que les facteurs V et VIII sont très modestement affectés (à noter que pour atteindre la norme actuelle de 0,7 UI/ml, une étape de concentration des protéines plasmatiques est quasiment systématiquement mise en œuvre pour les lots de groupe sanguin O, les individus de ce groupe sanguin étant connus pour avoir un taux de facteur VIII moins élevé que les individus de groupe A, B ou AB). On peut constater également que le facteur XI ainsi que l' α 2 antiplasmine sont constamment à des taux de récupération inférieurs à 50 % dans le PVA-SD. L'ADAMTS 13, molécule importante pour l'utilisation du plasma thérapeutique dans le cadre du traitement des micro angiopathies thrombotiques, ne figure pas dans ce tableau, mais les données disponibles dans la littérature montrent que son taux est maintenu dans tous les procédés de préparation, SD, BM et Amotosalen.

Au total, ces différences ne justifient pas de définir des indications propres à chacun de ces plasmas thérapeutiques, mais induit en revanche des précautions d'emploi pour certains d'entre eux.

2. AVANTAGES DES PROCÉDÉS D'ATTÉNUATION DES PATHOGENES

La sécurité microbiologique, et notamment virale est très améliorée par tous les procédés existants. L'absence d'efficacité du procédé SD sur les virus nus est compensée par la recherche systématique dans les dons servant à la

constitution des mélanges du parvovirus B19, qui reste le principal virus nu transmis par transfusion ayant une pathogénicité avérée.

Rappelons que cette sécurité est un acquis important, si l'on considère que, entre 2000 et 2008, 30 transmissions virales et parasitaires ont été relevées par le réseau d'hémovigilance avec les produits sanguins labiles auxquels aucun procédé d'atténuation des pathogènes n'est disponible.

3. PROBLÈMES CLINIQUES

Le prescripteur peut être préoccupé par les précautions d'emploi attachées à certains plasmas thérapeutiques.

Pour la prise en charge d'un patient avec déficit en facteur XI par du plasma thérapeutique, il faudra soit d'utiliser un plasma autre que le PVA-SD, soit contacter spécifiquement le producteur de PVA-SD pour obtenir un lot avec un taux raisonnable, le plus près possible de 50 % de facteur XI. Mais ceci est du domaine de l'exceptionnel.

Des cas d'anémie hémolytique suite à l'administration de bleu de méthylène ayant été décrits dans la littérature chez les sujets déficients en G6PD, ce produit est contre-indiqué dans cette pathologie.

Dans chaque PVA, il y a des résidus des molécules ayant servi au processus d'atténuation des pathogènes. Les résidus contenus dans le PVA-SD et dans le PVA-Amotosalen n'ont à ce jour été incriminés dans aucun effet indésirable de type allergique. Pour le PVA-BM, du fait que contrairement aux résidus contenus dans le PVA-SD et dans le PVA-Amotosalen, il n'est pas rare qu'un patient ait eu une exposition préalable au BM, l'observation d'un effet indésirable de type allergique peut être liée soit au plasma lui-même, soit au BM résiduel. Afin de réduire le risque de répétition de l'effet indésirable allergique si l'élément déclenchant est le BM, l'attitude suivante doit aujourd'hui être adoptée :

En cas de suspicion de réaction allergique grave au cours ou au décours immédiat de la transfusion d'un produit sanguin labile (concentré de globules rouges, concentré de plaquettes ou plasma thérapeutique quel qu'il soit), il est demandé de réaliser le dosage d'histamine et de tryptase, afin d'explorer le caractère réellement allergique de la réaction observée, selon les modalités suivantes : trois échantillons sont nécessaires :

Délai de prélèvement	< 30 min	30 min à 2 h	> 24 h
Type de dosage	Histamine	Tryptase	Tryptase (taux de base)
Type de tube	EDTA	EDTA ou sec	EDTA ou sec

De surcroît, en cas de réaction au PVA-BM, il faut conserver le PSL en condition stérile pour réaliser dans un second temps une exploration spécifique en suivant le protocole établi par le GT Allergie et diffusé par l'intermédiaire des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance.

Après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant un PVA-BM, 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 PVA-BM, et notamment au bleu de méthylène.

Seul le suivi de l'analyse de ces effets indésirables permettra de savoir si les réactions observées (au demeurant d'une fréquence de l'ordre de 0,1 à 1 pour 1000 PSL) sont liées aux plasmas individuels ou aux résidus de BM.