



**TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELE :
PRODUITS, INDICATIONS**

ARGUMENTAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
1. LES DIFFERENTES PREPARATIONS DISPONIBLES DE PLASMA FRAIS CONGELE	1
1.1. LES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PLASMA FRAIS CONGELE, LEURS AVANTAGES ET LEURS INCONVENIENTS	1
1.1.1. Les produits de base	1
1.1.1.1. Le PFC homologue « déleucocyté »	1
1.1.1.2. Le PFC autologue	3
1.1.2. Qualifications et transformations	4
1.1.2.1. Les qualifications et transformations des PSL cellulaires ne s'appliquent pas au PFC	4
1.1.2.2. Certaines transformations s'appliquent au PFC homologue.....	4
1.1.3. Avantages et inconvénients respectifs des différentes préparations de plasma frais congelé	5
1.1.3.1. En termes d'efficacité	5
1.1.3.2. En termes de sécurité	5
1.2. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU RESPECT DE LA COMPATIBILITE ABO EN CAS DE TRANSFUSION DE PLASMA THERAPEUTIQUE	6
2. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE HOMOLOGUE	9
2.1. REGLES GENERALES.....	9
2.2. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN CHIRURGIE ET EN OBSTETRIQUE	10
2.2.1. Transfusion de plasma frais congelé en situation de choc hémorragique traumatique	10
2.2.2. Transfusion de plasma frais congelé en neurochirurgie	11
2.2.3. Transfusion de plasma frais congelé en chirurgie cardiaque.....	11
2.2.4. Transfusion de plasma frais congelé en obstétrique	13
2.2.5. Transfusion de plasma frais congelé en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.....	13
2.2.6. Transfusion de plasma frais congelé et brûlures étendues	14
2.3. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN MEDECINE	14
2.4. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN CAS D'ECHANGE PLASMATIQUE.....	14
2.4.1. Historique.....	14
2.4.2. Utilisation du plasma frais congelé en cas d'anomalies de l'hémostase induites par les échanges plasmatiques ..	15
2.4.3. Utilisation du plasma frais congelé au cours des micro-angiopathies thrombotiques	16
2.5. INDICATIONS ET NON-INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN NEONATOLOGIE ET PEDIATRIE	16
2.5.1. Indications du plasma frais congelé	16
2.5.1.1. Coagulopathie grave de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation.....	17
2.5.1.2. Maladie hémorragique du nouveau-né.....	17
2.5.1.3. Déficits rares en facteurs de coagulation lorsque les fractions coagulantes ne sont pas disponibles	17
2.5.1.4. Autres indications communément admises	17
2.5.2. Non-Indications du plasma frais congelé.....	17
2.5.3. Modalités spécifiques d'utilisation du plasma frais congelé en néonatalogie.....	18
3. ANTIDOTE AU SURDOSAGE EN ANTIVITAMINE K : INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE ET DES ALTERNATIVES (VITAMINE K, CONCENTRE DE COMPLEXE PROTHROMBINIQUE)	18
4. INDICATIONS DE LA TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELE AUTOLOGUE	19
BIBLIOGRAPHIE.....	20

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AVK :	Antivitamine K
CEC :	Circulation Extra-Corporelle
CGR :	Concentré de Globules Rouges
CIVD :	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMV :	Cytomégalovirus
HLA :	Human Leucocyte Antigen
INR :	International Normalized Ratio
MAT :	Micro-Angiopathies Thrombotiques
PFC :	Plasma Frais Congelé
PFC-Se :	PFC Sécurisé
PSL :	Produit Sanguin Labile
PTT :	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
PVA-SD :	Plasma Viro-Atténué par Solvant-Détergent
SD :	Solvant-Détergent
SHU :	Syndrome Hémolytique et Urémique
TP :	Taux de Prothrombine
TCA :	Temps de Céphaline Activée

INTRODUCTION

La quête d'une Transfusion Sanguine plus sûre se poursuit. Au cours des dernières années et en particulier depuis la parution en 1997 des recommandations pour la Pratique Clinique éditées conjointement par l'AFS et l'ANAES [1], nombre d'évolutions sont survenues et justifient la révision de ce guide. En effet, qu'il s'agisse de progrès technologiques ou de modifications des pratiques transfusionnelles secondaires à l'arrivée de nouveautés thérapeutiques observées dans de nombreuses pathologies, tout justifie une révision des indications des produits sanguins labiles (PSL) et des Plasmas Frais Congelés (PFC) en particulier. L'inquiétude concernant l'éventuelle apparition de risques transfusionnels nouveaux vient encore renforcer ce besoin. Ce texte se veut résolument distinct de la version précédente qui résumait les indications des PFC aux conditions définies par l'arrêté du 3 décembre 1991 [2], ce texte réglementaire ne pouvant aujourd'hui refléter les indications réelles de cette catégorie de PSL. Un audit récent a montré que 6% des prescriptions étaient en désaccord avec l'arrêté définissant les indications des PFC. La proportion de ces prescriptions inappropriées a été beaucoup plus importante (23%) lorsqu'elles étaient comparées aux indications médicales actuelles définies par un groupe d'experts [3]. Ainsi, les indications des PFC se sont encore restreintes au cours des dix dernières années et ce document tentera d'en faire l'écho. Cette évolution vers la réduction des indications des PFC se poursuit depuis plus de 15 ans et se traduit logiquement par une diminution multipliée par 3 de la consommation nationale des PFC depuis 1986 [4]. D'aucuns insisteront au contraire sur l'augmentation de cette consommation observée au cours des trois dernières années et la mettront en parallèle avec d'une part, les résultats d'audits publiés régulièrement dans la littérature médicale et faisant état d'une proportion souvent élevée de prescriptions inappropriées [5-7] et d'autre part de commentaires d'éditorialistes décrivant la consommation abusive de PFC [8, 9].

La méthodologie utilisée dans l'audit cité ci-dessus, c'est-à-dire la recherche d'une définition des bonnes pratiques grâce à la concertation au sein d'un groupe d'experts [3], nous rappelle que contrairement à ce qui peut être constaté pour la transfusion de concentrés globulaires, très peu d'études ont été réalisées au cours des 10 dernières années dans le domaine de la transfusion des PFC. Ces recommandations mises à jour sont donc importantes car elles permettront d'améliorer la qualité de la prescription médicale, mais elles ne doivent pas masquer le besoin d'études fondamentales et cliniques sur lesquelles devraient s'appuyer dans l'idéal des recommandations thérapeutiques.

1. LES DIFFERENTES PREPARATIONS DISPONIBLES DE PLASMA FRAIS CONGELE

1.1. LES DIFFERENTES PREPARATIONS DE PLASMA FRAIS CONGELE, LEURS AVANTAGES ET LEURS INCONVENIENTS

1.1.1. Les produits de base

Le plasma frais congelé (PFC) d'origine humaine provient, comme tout PSL, d'un donneur dont la sélection a été faite conformément aux Bonnes Pratiques de prélèvement [10]. Il s'agit d'un PSL préparé soit à partir de sang total, soit à partir de plasma recueilli par aphérèse, congelé dans des délais compatibles au maintien de l'activité biologique de certains facteurs.

C'est le seul dérivé labile à bénéficier pour le moment d'une sécurisation vis-à-vis du risque de transmission d'agents infectieux (sécurisation par quarantaine ou viro-atténuation).

Depuis le 1^{er} octobre 2001, tous les PSL distribués en France sont issus de dons testés par dépistage génomique viral pour le VIH et le VHC.

1.1.1.1. Le PFC homologue « déleucocyté »¹

La possibilité de transmission de variant de Creutzfeldt-Jakob par le PFC ne peut pas être totalement écartée et justifie à la fois les efforts de déleucocytation dans la préparation du plasma et une grande attention dans le respect des indications [11].

La déleucocytation consiste à

¹ En tant qu'il qualifie le plasma, le terme « déleucocyté » figure entre guillemets pour tenir compte du fait qu'il s'agit d'une diminution pratiquement totale du nombre de leucocytes et non d'une élimination totale de la population leucocytaire. Par ailleurs, la norme du plasma « déleucocyté » n'a, à ce jour, pas été définie par les autorités de tutelles.

- *Les différentes préparations existantes*²

Le PFC homologue « déleucocyté », plasma sécurisé ou plasma pour viro-atténuation³, provient d'un prélèvement par aphérèse [12-15].

Le PFC homologue « déleucocyté » ne devient utilisable à des fins directement thérapeutiques qu'à la condition de lui appliquer une méthode supplémentaire de réduction du risque de transmission d'agent infectieux actuellement en vigueur en France :

- La sécurisation par quarantaine : PFC-Se

Le produit n'est libéré qu'après une nouvelle vérification du statut biologique du donneur sur un prélèvement effectué au moins 120 jours après son don [12]. Ce délai permet de couvrir la période de séroconversion pour les virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique. Dès lors, le produit a les caractéristiques du « PFC sécurisé » (PFC-Se) homologue. Le plasma est congelé dans les 24 heures suivant le prélèvement.

- La viro-atténuation par traitement physico-chimique : PVA-SD

En France, actuellement, seul le traitement par solvant-détergent (SD) est utilisé. Le traitement par SD réduit la concentration (> 4 log) des virus à enveloppe lipidoprotidique, notamment les virus des hépatites B et C et les rétrovirus [16]. Il est préparé à partir d'un mélange de plasmas de même groupe sanguin ABO. Il contient au maximum 100 dons de plasma « déleucocyté », issu d'aphérèse et congelé dans les 6 heures suivant le prélèvement [13, 17, 18]. Dans le langage courant, ce produit est appelé « PVA » pour « Plasma Viro-Atténué ».

- *Caractéristiques du PFC homologue « déleucocyté »*

- Volumes du PFC homologue « déleucocyté »

- Entre 200 et 650 mL pour le PFC-Se, conditionné tel quel ou après répartition dans des poches de 200 mL minimum.
- Egal à 200 mL pour le PVA-SD.

- Facteurs de la coagulation et biochimie

Les normes exigent une concentration de facteur VIIIc d'au moins 0,7 UI.mL⁻¹ après décongélation. 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. Après décongélation, le pH doit être compris entre 7 et 7,5.

Le PFC est le seul produit capable d'apporter, entre autres, du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase clivant le facteur von Willebrand. Pour les autres facteurs, des fractions purifiées stables sont disponibles parmi les médicaments dérivés du sang.

- Présence de composants cellulaires

Depuis le 15 avril 2001, les plasmas homologues sont tous « déleucocytés » soit au cours de la procédure d'aphérèse soit par filtration additionnelle. La concentration en leucocytes résiduels n'est pas « normalisée » mais est très faible (< 10³ L⁻¹), de même que la contamination en plaquettes (< 1 G.L⁻¹) et en globules rouges résiduels.

² Le plasma cryodesséché est seulement produit par le Centre de Transfusion Sanguine des Armées : « plasma cryodesséché sécurisé ». Son emploi se justifie dès lors que la chaîne du froid ne peut pas être respectée. Ses indications sont strictement identiques à celles du PFC homologue « sécurisé ».

³ Le plasma issu de sang total est utilisé pour le fractionnement ou pour la préparation de sang reconstitué à usage pédiatrique. Dans ce dernier cas, le plasma solidarisé ne peut être utilisé qu'avec le concentré de globules rouges (CGR) déleucocyté issu du même don. La mise à disposition de ce PSL implique une organisation méticuleuse et sans faille au niveau du site transfusionnel.

- *Conservation et décongélation*

La date de péremption du PFC homologue « déleucocyté » est de un an après sa date de prélèvement s'il s'agit d'un PFC-Se, et de un an après sa date de préparation pour le PVA-SD. Le PFC homologue « déleucocyté » est conservé à une température inférieure ou égale à -25°C.

Les conditions de décongélation doivent respecter des règles strictes afin de préserver la qualité fonctionnelle des facteurs de coagulation et la sécurité microbiologique.

La décongélation doit se faire dans un bain thermostaté à 37°C, dans une limite de temps qui dépend du volume de la poche (jusqu'à 50 minutes pour un produit de plus de 600 mL). La décongélation est effectuée préférentiellement dans le site transfusionnel ou les dépôts de sang. Pour des raisons d'assurance qualité, la réglementation impose aux établissements de soins qui voudraient effectuer eux-mêmes la décongélation le respect d'un protocole visé par le site transfusionnel.

En cas de conservation, le PFC décongelé doit être transfusé le plus rapidement possible (au plus tard dans les 6 heures) et maintenu à une température comprise entre +2 et +8°C. La recongélation est interdite.

1.1.1.2. Le PFC autologue

- *Préparation*

Le PFC autologue est issu de sang total ou d'aphérèse [19]. Il est utilisable sans mise en œuvre d'une méthode ou d'un traitement complémentaire pour réduire le risque viral.

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

- *Caractéristiques*

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 d'anticoagulation 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⁻¹.

Le PFC autologue issu d'aphérèse doit avoir un volume compris entre 300 et 900 mL.

Quelle que soit l'origine du plasma, la déleucocytation n'est pas systématique.

- *Conservation et décongélation*

Congelé 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 soin et le site transfusionnel, qui peut porter cette limite à un an maximum.

Après décongélation, le PFC autologue peut être conservé réglementairement pendant 72 heures à une température comprise entre +2 et +8°C [19]. La portée pratique de cette particularité n'est pas évaluée. Il ne peut être utilisé pour une correction des facteurs de coagulation s'il est conservé au-delà de 6 heures. La recongélation est interdite.

1.1.2. Qualifications et transformations

1.1.2.1. Les qualifications et transformations des PSL cellulaires ne s'appliquent pas au PFC

La quasi-totalité des qualifications et transformations applicables aux produits cellulaires ne s'appliquent pas au PFC, homologue ou autologue. Les raisons en sont évidentes et n'appellent aucune argumentation particulière sauf pour la transformation « Irradiation » et les qualifications « CMV négatif » et « Phénotypé » que l'on pourrait être tenté de prescrire en complément du produit lui-même.

- *PFC et transformation « Irradiation »*

La maladie post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte a été exceptionnellement décrite avant 2001 après transfusion de PFC. Ceci s'expliquait par la persistance dans le produit de rares cellules immuno-compétentes dont la viabilité après décongélation avait pu être démontrée expérimentalement [20]. La déleucocytation du plasma appliquée depuis le 15 avril 2001 contribue à réduire encore ce risque marginal. En conséquence l'irradiation du plasma n'est pas utile.

- *PFC et qualification « CMV négatif »*

Le PFC « déleucocyté », comme tout PSL déleucocyté, a un risque faible de transmission du cytomégalovirus (CMV). La recherche d'anticorps anti-CMV n'apporte rien de plus.

Bien qu'il puisse exister de l'ADN du CMV libre dans le plasma, cette donnée n'implique pas que le produit soit contaminant. Il n'existe aucune donnée dans la littérature permettant d'étayer le risque de contamination CMV par du PFC déleucocyté [21, 22].

- *PFC et qualification « Phénotypé »*

La réglementation ne prévoit pas d'appliquer cette qualification au PFC. La présence de stromas cellulaires dans le produit transfusé, susceptibles de provoquer une allo-immunisation chez le receveur, a été rarement décrite dans la littérature [23, 24]. La fréquence de ce phénomène n'est pas connue et difficile à apprécier dans la mesure où rares sont les patients qui reçoivent exclusivement des transfusions de PFC sans transfusion associée de PSL cellulaires.

La nécessité de la prévention de l'immunisation anti-D chez le receveur Rh D (RH1) négatif transfusé avec du PFC Rh D positif, à l'image de ce qui est pratiqué pour les transfusions de concentrés plaquettaires, n'a pas été évaluée et n'entre pas dans les pratiques habituelles. On notera ici que les préparations de PVA-SD ne comportent pas la mention du groupe Rh. Leur fabrication passe par une étape de filtration dont on considère qu'elle les débarrasse de la contamination en stromas cellulaires.

1.1.2.2. Certaines transformations s'appliquent au PFC homologue

- *Transformation « Préparation pédiatrique »*

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

- *Transformation « Sang reconstitué à usage pédiatrique »*

Elle consiste à mélanger un CGR « déleucocyté » à un PFC « déleucocyté » décongelé (solidarisé avec le CGR, ou PFC-Se ou PVA-SD). En pratique, le volume de PFC « déleucocyté » décongelé est adapté au volume de CGR « déleucocyté » 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 possible avec de l'albumine à 4% à la place du PFC.

1.1.3. Avantages et inconvénients respectifs des différentes préparations de plasma frais congelé

1.1.3.1. En termes d'efficacité

Lorsqu'une indication à transfuser du PFC est posée dans un contexte homologue, aucun argument ni aucune étude ne démontre la supériorité d'une préparation plutôt que d'une autre (PFC-Se et PVA-SD) en terme d'efficacité.

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

En ce qui concerne le PVA-SD, le taux de récupération des protéines de la coagulation après traitement (facteurs V et VIII) est compris entre 80 et 100% du niveau existant dans le plasma de départ [16]. Des publications [25-30] ont rapporté un taux de protéine S de l'ordre de 50% associé à des complications thrombotiques. Cependant, des contrôles de PVA-SD ont montré des taux normaux en protéine S (données Etablissement Français du Sang Aquitaine non publiées).

Le PVA-SD pourrait avoir un avantage thérapeutique par rapport au PFC-Se dans le traitement des micro-angiopathies thrombotiques en raison d'une très forte réduction en complexes d'ultra haut poids moléculaire du facteur von Willebrand

1.1.3.2. En termes de sécurité

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

- *Risque vis-à-vis des virus et des agents non conventionnels*

Le débat se pose pour l'instant en termes purement théoriques prenant en compte la comparaison d'un produit « monodonneur » avec un produit issu du mélange de 100 dons. 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 [11].

- PFC-Se

Pour les virus enveloppés majeurs (rétrovirus, virus des hépatites B et C), le risque de transmission est extrêmement faible, voire inexistant, en raison de la sécurisation du plasma.

- PVA-SD

Le risque viral est extrêmement faible, voire inexistant, pour les virus enveloppés. En théorie l'opération de mélange nécessaire à la fabrication du PVA-SD peut favoriser les risques d'infection post-transfusionnelle des virus non enveloppés connus ou inconnus. Cependant le mélange de plasmas contient des anticorps qui peuvent assurer un rôle de neutralisation vis-à-vis de certains virus (ex : hépatite A). Il a également été montré que certaines étapes de la fabrication pouvaient éliminer une quantité non négligeable de virus non enveloppés. Signalons enfin que la recherche du parvovirus B19 est effectuée systématiquement sur tous les dons entrant dans la constitution du mélange

La perspective de disposer à court terme d'une méthode d'inactivation physico-chimique à large spectre et applicable sur des produits unitaires est raisonnable (inactivation photochimique).

- *Sécurité immunologique*

Une des complications les plus graves, mais rare, est l'œdème lésionnel pulmonaire, dont la principale cause est la présence chez le donneur d'anticorps anti-leucocytes ou anti-HLA [31]. Le PVA-SD présente un risque théorique plus faible en raison de la dilution des anticorps potentiellement présents par l'étape de mélange, et de la recherche systématique des anticorps anti-HLA sur chaque lot.

- *Risque d'hyperphosphatémie*

La concentration de phosphore est supérieure (9 à 12 mmol.L⁻¹ selon les lots) dans le PVA-SD par rapport à la concentration connue dans le PFC-Se (en moyenne 0,74 mmol.L⁻¹).

Cette concentration élevée est susceptible d'entraîner chez les patients transfusés une hyperphosphatémie, probablement d'autant plus importante :

- que les volumes de PVA transfusés sont grands ;
- que pré-existe chez le patient une insuffisance rénale ;
- que pré-existe chez le patient une hyperphosphatémie.

Bien qu'aucune conséquence clinique n'ait, à ce jour, été décrite, une surveillance de la phosphatémie est recommandée chez les patients recevant du PVA-SD et plus particulièrement :

- pour les patients susceptibles de présenter une hyperphosphatémie : hypoparathyroïdie, acromégalie, maladie de Paget, syndrome de lyse tumorale et plus généralement une insuffisance rénale ;
- pour les patients présentant d'emblée une hyperphosphatémie quelle qu'en soit la cause ;
- pour les patients recevant de fortes doses de PVA : micro angiopathie thrombotique, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique, transplantation hépatique...

1.2. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DU RESPECT DE LA COMPATIBILITE ABO EN CAS DE TRANSFUSION DE PLASMA THERAPEUTIQUE

La règle est de transfuser des PFC 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. Dans ce cas, la mention « Strictement réservé à une transfusion isogroupe » figure sur l'étiquette ; cette mention doit être impérativement respectée.

Tableau I : Comparaison des deux types de plasma.

<p style="text-align: center;">PVA-SD</p>	<p style="text-align: center;">PFC-Se</p>
<p style="text-align: center;">Matière première</p> <p>Le plasma « déleucocyté » est issu d'aphérèse, à partir de donneurs répondant aux critères de qualification biologique du don, et en particulier PCR VIH et VHC effectuées sur tous les dons.</p> <p>Numération de leucocytes (effectuée sur des échantillons pris au hasard)</p> <p>PCR parvovirus B19 effectuée sur tous les plasmas entrant dans la constitution du pool</p> <p>Mélange de plasmas frais dont les caractéristiques sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume \geq 400 mL • Congélation dès que possible et au maximum dans les 6 heures qui suivent la fin de prélèvement • Concentration de VIIIc \geq 0,7 UI.mL⁻¹ (mélange d'au moins 10 unités de plasma) • Délai de conservation de 6 mois à partir du jour de prélèvement 	<p style="text-align: center;">Matière première</p> <p>Le plasma « déleucocyté » est issu d'aphérèse, à partir de donneur répondant aux critères de qualification biologique du don, et en particulier PCR VIH et VHC effectuées sur tous les dons.</p> <p>Numération de leucocytes (effectuée sur des échantillons pris au hasard)</p> <p>Don unitaire, monodonneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume : 200 – 650 mL • Congélation dès que possible et au maximum dans les 24 heures qui suivent la fin du prélèvement. • Plaquettes \leq 45 G.L⁻¹ • Délai de conservation jusqu'au contrôle biologique du donneur
<p style="text-align: center;">Produit fini</p> <p>Le mélange de 100 plasmas est traité par SD et conditionné en unité de 200 mL puis recongelé</p> <p><i>Conservation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Conservation à une température \leq -25°C • Durée maximale de conservation : 1 an à partir de la date de préparation. <p><i>Décongélation</i></p> <p>Dans un bain thermostaté à +37°C Durée \leq 30 minutes.</p>	<p style="text-align: center;">Produit fini</p> <p>Le produit est libéré, sans traitement, après un délai de quarantaine \geq 120 jours, par un nouveau contrôle biologique du donneur</p> <p><i>Conservation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Conservation à une température \leq -25°C • Durée maximale de conservation : 1 an à partir de la date de prélèvement. <p><i>Décongélation</i></p> <p>Dans un bain thermostaté à +37°C Durée \leq 30 minutes si volume < 400 mL \leq 40 minutes si volume compris 400 mL et 600 mL \leq 50 minutes si volume \geq 600 mL.</p>

<p align="center">Plasma frais congelé viro-atténué par solvant détergent (suite)</p>	<p align="center">Plasma frais congelé sécurisé issu d'aphérèse (suite)</p>
<p><i>Après décongélation</i></p> <p>Pour vérifier que les caractéristiques du plasma n'ont pas été altérées par le traitement SD, les examens suivants sont réalisés sur chaque lot :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspect : liquide limpide à légèrement trouble • Immunoélectrophorèse • Dosage du fibrinogène : $\geq 2 \text{ g.L}^{-1}$ • Volume : 200 – 220 mL • pH : 7,0 – 7,6 • Protéines totales : 50 – 70 g.L^{-1} • Hémoglobine plasmatique : $< 100 \text{ mg.L}^{-1}$ • Potassium : $\leq 5 \text{ mmol.L}^{-1}$ • Hémagglutinines anti-A : ≤ 64 unités • Hémagglutinines anti-B : ≤ 64 unités • Anticorps irréguliers : Absence • TnBP : $< 2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ • Octoxynol 9 : $< 10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ • Stérilité : Stérile • Pyrogènes : Apyrogène • Toxicité : Atoxique • Facteur VIIIc : $\geq 0,7 \text{ UI.mL}^{-1}$ • Facteur V : $\geq 0,7 \text{ UI.mL}^{-1}$ • Facteur XI : testé sur chaque lot* • Endotoxines : $< 0,25 \text{ UI.mL}^{-1}$ • Osmolarité : 300 – 360 mosmol.kg^{-1} • Thrombine libre : Négatif • Ac anti-HLA : Absence 	<p><i>Après décongélation</i></p> <p>Les caractéristiques du plasma décongelé sont celles du plasma matière première.</p> <p>Aspect : Liquide limpide à légèrement trouble sans signe visible d'hémolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume : $> 200 \text{ mL}$ • pH : 7,0 – 7,5 <ul style="list-style-type: none"> • Concentration de VIIIc $\geq 0,7 \text{ UI.mL}^{-1}$ (mélange d'au moins 6 unités – contrôle statistique sur un échantillon représentatif)
<p><i>Distribution</i></p> <p>Vérification visuelle de chaque unité pour éventuellement éliminer les poches dont l'aspect du produit et du conteneur serait suspect notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fuites • Altération de la couleur • Flocculation. 	<p><i>Distribution</i></p> <p>Vérification visuelle de chaque unité pour éventuellement éliminer les poches dont l'aspect du produit et du conteneur serait suspect notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fuites • Altération de la couleur • Flocculation.
<p><i>Utilisation</i></p> <p>Immédiatement et au plus tard 6 heures après décongélation.</p> <p>*En cas de déficit en facteur XI, le prescripteur a la possibilité de sélectionner un lot avec une concentration $> 0,50 \text{ UI.mL}^{-1}$.</p>	<p><i>Utilisation</i></p> <p>Immédiatement et au plus tard 6 heures après décongélation.</p>

2. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE HOMOLOGUE

2.1. REGLES GENERALES

Selon le texte de l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé [2], «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 ».

Les facteurs de coagulation n'existant pas sous forme concentrée sont le facteur V, la protéine S, le plasminogène et la métalloprotéase ; il ne sont actuellement disponibles que dans le PFC.

A ces indications, il faut ajouter les micro-angiopathies thrombotiques représentées par le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) de l'adulte.

Le PFC homologue ne doit jamais être utilisé comme soluté de remplissage.

Certaines situations chirurgicales sont associées à un risque hémorragique et/ou à des troubles de coagulation spécifiques ou plus fréquents. L'administration prophylactique de PFC avant la survenue du saignement ou de la coagulopathie chez un patient ayant des concentrations normales de facteurs n'est pas indiquée.

Dans toutes ces situations, la prescription de PFC ne peut se concevoir que si elle est associée à une recherche active de la cause du saignement par le chirurgien ou l'obstétricien. La prise en charge est donc dans la plupart des cas pluridisciplinaire. La transfusion de PFC ne doit être envisagée qu'en cas d'association soit d'une hémorragie, soit d'un geste à risque hémorragique, et d'une anomalie profonde de l'hémostase. Par exemple, l'administration de PFC 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 PFC n'est pas justifiée chez un cirrhotique ayant des concentrations de facteurs abaissées de façon chronique et ne saignant pas. Cette notion générale selon laquelle deux indications de l'arrêté de 1991 doivent être présentes n'apparaît ni dans la loi ni dans la plupart des recommandations des sociétés savantes. Il est cependant difficile d'être dogmatique sur les indications de transfusion, tant les situations cliniques sont variées.

L'administration de PFC doit être guidée en priorité par les tests de laboratoire, dont le plus prédictif d'un saignement anormal car non expliqué par une cause chirurgicale, est une concentration de fibrinogène inférieure à 1 g.L^{-1} , et ce d'autant que la numération plaquettaire est inférieure est à 50 G.L^{-1} . Le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) sont associés à un saignement anormal lorsque leur valeur atteint 1,5 - 1,8 fois la valeur témoin (soit un TP < à 40% environ).

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 inférieures à un tiers de leur valeur normale [32]. Ces perturbations surviennent en règle pour un remplissage vasculaire supérieur à une masse sanguine mais peuvent survenir plus précocement du fait d'une consommation ou d'une fibrinolyse associée ou plus tardivement justifiant d'un monitoring biologique répété. Le volume initial de PFC à prescrire est usuellement de l'ordre de $10 \text{ à } 15 \text{ mL.kg}^{-1}$ [33]. L'évaluation biologique de l'efficacité des PFC est impérative et guide la poursuite éventuelle de ce traitement.

De même, la conjonction fréquente d'une situation clinique évolutive, d'une difficulté à l'obtention des PSL et des résultats de laboratoire permet de comprendre l'emploi par précaution des PFC avant la mise en évidence d'anomalies biologiques. Ces éléments suggèrent l'intérêt du développement d'un partenariat fort entre les médecins, les biologistes et les correspondants des sites transfusionnels pour raccourcir les circuits, notamment par l'emploi de moniteurs de l'hémostase utilisables au lit du malade.

L'utilisation de PFC à des fins thérapeutiques est strictement réservée aux « situations qui l'exigent de façon indiscutable » [2].

La loi française impose également la traçabilité complète de ce produit :

- Traçabilité de la prescription : la transfusion est subordonnée à une ordonnance médicale qui précise le type de produit, la quantité à transfuser, l'indication thérapeutique, l'identité du receveur, l'identité et la qualification du prescripteur.
- Traçabilité du produit : elle regroupe tous les éléments de la chaîne transfusionnelle depuis le prélèvement chez un donneur jusqu'à la transfusion chez le receveur.

Le PFC, quelle que soit son origine (homologue ou autologue) ou sa forme est un PSL qui présente des risques viraux, immunologiques et allergiques. La traçabilité (produit et prescription) est obligatoire et constitue la base nécessaire à l'amélioration de notre pratique transfusionnelle.

La transfusion d'un PFC est un acte thérapeutique majeur qui engage la responsabilité du prescripteur. Sa prescription, dans le cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique, doit justifier d'un bénéfice réel pour le patient. Le prescripteur peut disposer d'un conseil transfusionnel du correspondant du site transfusionnel.

La disponibilité des différentes formes de PFC est fonction de contraintes liées intrinsèquement aux produits eux-mêmes (durée de vie, conditions d'utilisation restrictives), de contraintes liées à l'établissement de transfusion sanguine (organisationnelles) et de contraintes liées aux donneurs (sécurisation, groupe sanguin). Le choix d'un produit doit prendre en compte sa disponibilité.

2.2. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN CHIRURGIE ET EN OBSTETRIQUE

2.2.1. Transfusion de plasma frais congelé en situation de choc hémorragique traumatique

Cette situation est le modèle de transfusion massive. Il n'est pas rare de voir se développer une coagulopathie dans le contexte de la traumatologie. Cette coagulopathie est multifactorielle relevant de quatre facteurs principaux :

- Une dilution des facteurs de la coagulation, liée à l'administration de quantités importantes de liquide 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 [34].
- Un effet de consommation au niveau des sites hémorragiques, 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 de laboratoire réalisés à 37°C.
- Une diminution importante de l'hématocrite.

L'existence d'un traumatisme crânien grave associé à un saignement massif d'un site inaccessible à une hémostase rapide chirurgicale ou radiologique, explique l'attitude de certaines équipes qui débute la transfusion de plasma frais au delà d'un volume perfusé d'une demi-masse sanguine même si cette attitude ne repose sur aucune donnée.

Dans le cas de plaies pénétrantes avec lésions vasculaires rapidement accessibles à un traitement chirurgical (ou angiographique) et en l'absence de lésion du système nerveux central, une hypotension artérielle peut être tolérée dans l'attente du contrôle du saignement au travers d'une limitation du remplissage vasculaire au sens large [35]. La perfusion de vasopresseurs en traumatologie [36] est concevable pour :

- contribuer au maintien de la pression artérielle malgré un remplissage vasculaire limité
- atteindre rapidement un objectif de pression artérielle chez les sujets à risque
- traiter une vasoplégie de nature inflammatoire précocément apparue au décours du traumatisme et réduire les effets secondaires néfastes du remplissage vasculaire.

2.2.2. Transfusion de plasma frais congelé en neurochirurgie

Les principales situations à risque hémorragique sont :

- la chirurgie anévrysmale, classiquement considérée à haut risque hémorragique, tend actuellement à être supplantée par les techniques d'hémostase proposées par la radiologie interventionnelle qui suppriment ce risque,
- la chirurgie de certaines tumeurs
- la chirurgie de certaines lésions traumatiques en particulier les hématomes extraduraux liés à une plaie d'un sinus veineux
- la chirurgie des hématomes sous ou extraduraux chez des patients recevant des antivitamines K (AVK) (cf.chapitre 3.).

Le risque de coagulopathie de consommation 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 [37]. La présence d'une coagulopathie est un facteur de gravité tant chez l'adulte [38] que chez l'enfant [39]. Les indications 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 inférieures à 50% lors de la surveillance du traumatisé crânien grave et inférieures à 60% pour la pose d'un capteur de pression intra-crânienne [40]. 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 [41].

2.2.3. Transfusion de plasma frais congelé en chirurgie cardiaque

Les indications de l'arrêté du 3/12/91 [2] et les recommandations de l'ANAES (1997) [1] restent naturellement valables. Toutefois, d'importantes divergences de prescriptions sont actuellement observées dans la consommation française de PFC (divergences géographiques et d'indications). Cette variabilité a aussi été observée dans d'autres pays [42-44]. Ceci conduit à la nécessité d'une rédaction plus précise des indications, à l'intégration dans une stratégie transfusionnelle globale et également à l'expression claire des contre-indications ou non-indications [45, 46].

La prescription prophylactique de PFC n'est pas justifiée chez l'adulte car elle augmente les risques transfusionnels sans aucun bénéfice en terme de saignement [47-49, 53]. Elle peut l'être chez le nourrisson où le rapport volume sanguin / solution de remplissage de la circulation extra-corporelle (CEC) provoque une hémodilution très importante.

La prescription de PFC par anticipation est parfois justifiée dans le cas de situations cliniques associant une perte sanguine majeure et persistante (supérieure à une masse sanguine) et une mise en jeu du pronostic vital (voir également chapitre sur choc hémorragique traumatique). La transfusion de PFC est alors admissible avant le résultat de l'évaluation biologique de la coagulation, de toute façon obligatoire et qui permettra d'évaluer *a posteriori* la pertinence de la prescription.

La chirurgie cardiaque cumule les facteurs de risque hémorragique (hémodilution, hypothermie, phénomène de bio-incompatibilité, médicaments anticoagulants et/ou anti-plaquettaires). Dans la grande majorité des cas, la diminution des facteurs de coagulation est trop modérée pour être responsable d'un saignement anormal [50] et la correction des phénomènes hémorragiques inhérents à la chirurgie cardiaque (neutralisation correcte de l'héparine par la protamine, élévation de la température corporelle $\geq 35^{\circ}\text{C}$, élévation de l'hématocrite $\geq 30\%$, augmentation de la concentration en plaquettes $\geq 50 \text{ G.L}^{-1}$) suffit le plus souvent à arrêter le saignement. Toutefois, la CEC peut induire un saignement microvasculaire. Ce déficit se normalise spontanément quelques heures après la séparation de la CEC mais peut nécessiter un traitement si le saignement microvasculaire est important. Ce saignement microvasculaire est rare : c'est ainsi qu'il n'a été observé que chez 11% des patients par Nuttall *et al.* [51] et parmi ces derniers le déficit des facteurs de la coagulation (justifiant la transfusion de PFC) n'a été responsable du trouble hémorragique que dans moins de 50% des cas. Dans les autres cas, plus fréquents, l'anomalie de l'hémostase est attribuée à un déficit quantitatif et surtout qualitatif des plaquettes sanguines [50, 52]. L'indication de PFC 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 $>1,8/\text{témoin}$ ou fibrinogène $\leq 1 \text{ g.L}^{-1}$ ou facteurs de coagulation $\leq 40\%$).

L'association d'un saignement microvasculaire non chirurgical et d'un déficit confirmé en facteur de coagulation se rencontre en cas de cumul des facteurs hémorragiques :

- CEC longue [52],
- chirurgie redux (réintervention chirurgicale),
- traitement anti-plaquettaire pré-opératoire,
- anomalie de l'hémostase pré-existante,
- 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, anévrismes).

Les centres observant un algorithme décisionnel basé sur la mise en évidence préalable d'une anomalie de la coagulation peuvent démontrer à la fois une réduction des pertes sanguines et des PSL transfusés [6, 7, 51, 53]. Un diagnostic et un traitement rapides sont non seulement utiles car ils limitent la consommation de PSL mais également parce que la prolongation de la CEC majeure et pérennise les troubles de la coagulation. La *Figure 1* ci-dessous montre un exemple d'algorithme décisionnel basé sur la réalisation d'examen biologiques pour la plupart réalisables à l'aide d'appareils « au lit du malade » [54]. Cet algorithme est validé et utile car il a entraîné une diminution de la consommation de PFC, mais il n'est pas usuel à l'heure actuelle dans la pratique française.

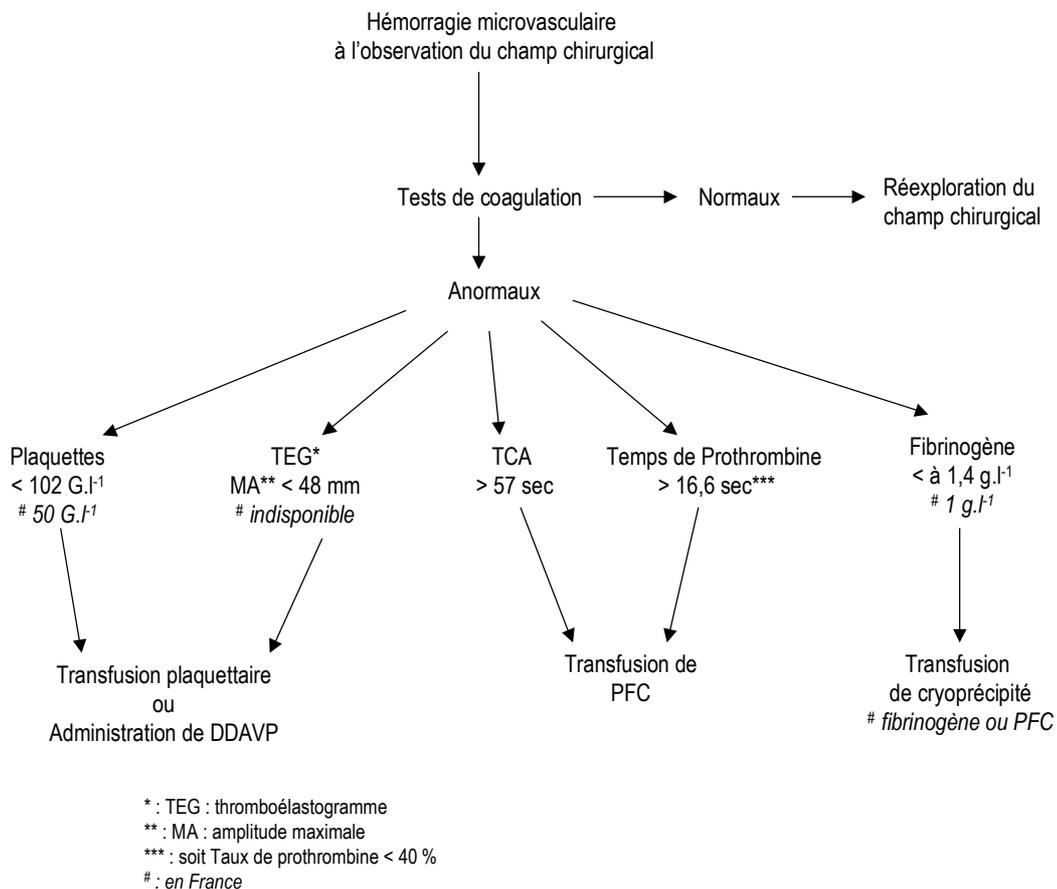


Figure 1 : Exemple d'algorithme décisionnel de la stratégie thérapeutique. D'après Nuttall et al. [51].

Chaque site spécialisé (chirurgie cardiaque avec CEC) doit établir un algorithme du même type, en ayant recours aux outils de biologie disponibles dans ce site et en mettant en œuvre un programme concerté de renforcement de la biologie de proximité.

Lorsque les indications sont réunies, la prescription initiale doit apporter la quantité nécessaire et suffisante de facteurs de coagulation, soit 10 à 15 mL.kg⁻¹ [33]. L'évaluation biologique de l'efficacité des PFC guide la poursuite éventuelle de ce traitement.

En conclusion, le risque hémorragique au cours ou au décours immédiat de la chirurgie cardiaque est multi-factoriel et sa prévention doit être la préoccupation de chacun des intervenants avec :

- une hémostase chirurgicale optimale,
- une hémostase pharmacologique adaptée (aprotinine, acide tranexamique, DDAVP, colles biologiques),
- une durée de CEC la plus brève possible,
- l'emploi du circuit de CEC le plus hémocompatible.

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

2.2.4. Transfusion de plasma frais congelé en obstétrique

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 [55] 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 [56]. 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 selon le rapport du Comité National d'Experts sur la Mortalité Maternelle, années 1996 – 1998). Les situations à risque hémorragique sont bien documentées [57, 58] mais la prédiction individuelle du risque est très délicate expliquant la rareté du recours à la transfusion autologue [59]. 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. Elle est observée dans l'évolution de plusieurs pathologies obstétricales aiguës telles que l'hématome rétro-placentaire, l'embolie amiotique, 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...). La CIVD 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 (de telle sorte par exemple que la concentration de fibrinogène normale en fin de grossesse est de l'ordre de 4,5 g.L⁻¹).

Le traitement actif (médical, chirurgical ou radiologie interventionnelle) de la cause est essentiel et permet dans la grande majorité des cas de faire cesser le saignement et de voir disparaître la CIVD sans que l'apport de PSL ne soit nécessaire. L'administration de PFC est recommandée dans le traitement de la CIVD obstétricale lorsque le traitement étiologique ne permet pas de juguler rapidement l'hémorragie [60]. Il faut cependant admettre qu'aucune étude n'a prouvé de bénéfice réel quant au pronostic de la CIVD. L'administration de PFC pourrait même en théorie aggraver le processus en alimentant la cascade déjà suractivée de la coagulation et la substitution des facteurs consommés semble utile. L'intérêt de l'administration du fibrinogène n'est pas démontré et celle de concentré de complexe prothrombinique est contre-indiquée [60]. Le monitoring biologique de l'évolution est extrêmement important (concentration en fibrinogène, TP, TCA, plaquettes, hémoglobine) et doit être répété toutes les 2 à 3 heures pendant la phase critique. L'expérience suggère que la remontée des concentrations en facteurs (et en particulier de fibrinogène) traduit 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 permet de décider de l'arrêt de l'administration des PFC.

2.2.5. Transfusion de plasma frais congelé en cas d'insuffisance hépato-cellulaire

L'administration de PFC n'est justifiée chez un malade de réanimation présentant une chute des concentrations de facteurs de coagulation dans le cadre d'une défaillance multiviscérale, que s'il saigne ou chez lequel un geste effractif est envisagé. De même, l'administration de PFC n'est justifiée chez un cirrhotique ayant des concentrations de facteurs abaissées de façon chronique et que s'il saigne ou chez lequel un geste effractif est envisagé.

2.2.6. Transfusion de plasma frais congelé et brûlures étendues

Les controverses du passé ont porté sur la place respective des solutions colloïdes en particulier de l'albumine et des solutions cristalloïdes. La transfusion de plasma frais ne se justifie pas en dehors d'une coagulopathie de consommation à l'origine d'un syndrome hémorragique cliniquement patent et vérifié par des tests biologiques.

2.3. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN MEDECINE

La revue de la littérature depuis 1997 apporte plusieurs types d'informations complémentaires.

- Elle confirme la mauvaise utilisation du PFC dans les enquêtes hospitalières [3, 61], notamment l'utilisation inappropriée du plasma frais congelé comme solution de remplissage ou de supplémentation lors des surdosages en AVK.
- Elle soulève la possibilité de transmission de variant de Creutzfeldt-Jakob par le PFC [62-64].
- Elle apporte une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du syndrome hémolytique et urémique et du purpura thrombotique thrombocytopénique, notamment le rôle joué par le déficit de la protéase capable de cliver les multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand, qui explique l'efficacité du PFC et conforte donc son indication dans ces circonstances [65-68].

Par ailleurs, le PFC est le seul produit capable d'apporter, entre autres, du facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase, car il n'existe pas de fraction purifiée stable de ces facteurs. Le PFC 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. En cas de déficit en un facteur de la coagulation pour lequel une préparation de facteur purifié est disponible, il peut être licite d'apporter du PFC dans le cadre de l'urgence hémorragique, s'il n'est pas possible d'obtenir rapidement la préparation de facteur purifié. La dose de PFC à transfuser est de 10 à 15 mL.kg⁻¹ de poids corporel.

Il faut signaler que certaines préparations viro-atténuées par solvant-détergent ont été suspectées d'être partiellement déplétées en protéine S [69]. Des données complémentaires sont nécessaires sur ce point.

Enfin, la littérature récente rapporte des administrations de PFC dans des maladies rares, à partir de cas cliniques :

- déficit en céruléoplasmine [70],
- déficit immunitaire [71],
- hypothermie, coagulopathie, acidose [72],
- polyneuropathie amyloïde [73],
- greffe de moelle en situation d'incompatibilité ABO [74].

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

En conclusion, les indications du PFC définies par l'arrêté du 3 décembre 1991 sont confirmées, mais il faut y ajouter les micro-angiopathies thrombotiques, c'est-à-dire le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique. Par ailleurs, il convient de préciser que les coagulopathies graves de consommation ou les déficits rares en facteurs de coagulation ne justifient *a priori* la transfusion de PFC que s'il existe un syndrome hémorragique ou la perspective d'un geste effractif.

Les doutes concernant la possibilité de transmission d'agents pathogènes non conventionnels par le PFC est à l'origine de la déleucocytation et justifie la restriction des injections de PFC aux situations mentionnées ci-dessus.

2.4. INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE EN CAS D'ECHANGE PLASMATIQUE

2.4.1. Historique

Au cours des échanges plasmatiques, le plasma éliminé est remplacé par différentes solutions de remplissage : colloïdes artificiels, albumine à 4%. Au début des années 80, le PFC a été largement utilisé comme substitution plasmatique lors des échanges plasmatiques thérapeutiques, quelles que soient les pathologies traitées.

La première étude thérapeutique randomisée évaluant l'efficacité, la morbidité et la mortalité de ce mode de substitution, comparée à une substitution par l'albumine 4%, publiée en 1987, a été effectuée sur 109 patients traités pour syndrome de Guillain-Barré par échanges plasmatiques (57 dans le « groupe albumine » et 52 dans le « groupe PFC ») [75]. Les résultats ont clairement montré qu'il n'existait aucune différence en termes d'évolution de la maladie, mais que la morbidité était plus importante dans le groupe plasma frais congelé. Dès le milieu des années 80 la consommation en France de PFC lors des échanges plasmatiques a considérablement baissé passant de 6% des séances en 1986 à 3% en 1988 [76, 77].

Actuellement le PFC n'est à utiliser que dans deux situations cliniques :

- Lorsque l'échange plasmatique, en induisant des modifications importantes de l'hémostase, fait courir un risque hémorragique au patient, que ce soit en raison du volume échangé ou d'anomalies préalables de l'hémostase du patient (dans environ 80% des cas, les produits de remplissage utilisés pour les échanges plasmatiques sont des colloïdes). Le PFC est utilisé en tant que produit de substitution et non de remplissage vasculaire.
- Au cours des micro-angiopathies thrombotiques (MAT) (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique), où il a un effet thérapeutique reconnu [78, 79].

Le registre national, mis en place depuis 1985, montre que 17,3% des échanges plasmatiques (1 567/9 036), réalisés en 2000, comportent l'apport de plasma. Après la décroissance à la fin des années 80, on note une augmentation progressive de l'utilisation du plasma parallèle à l'accroissement du nombre de patients traités pour MAT (27 en 1990, 123 en 2000) [76, 77].

2.4.2. Utilisation du plasma frais congelé en cas d'anomalies de l'hémostase induites par les échanges plasmatiques

Les effets des échanges plasmatiques sur l'hémostase sont :

- une déplétion plaquettaire ($\leq 20\%$) lorsque la technique de centrifugation est utilisée ;
- une déplétion des protéines de la coagulation, fonction de plusieurs paramètres :
 - de l'importance du volume échangé. Il varie selon les pratiques entre une et deux masses plasmatiques, soit une déplétion des protéines qui varie dans ces conditions de 50 à 75%.
 - du rythme des épurations. En effet, la concentration des protéines déplétées remonte après l'échange plasmatique en fonction de leur répartition entre les secteurs intra et extra vasculaires et de leur synthèse. Alors que la concentration de la majorité des protéines remonte dans les 24 heures suivantes, d'autres atteindront leur concentration initiale plus tardivement : il s'agit en particulier du fibrinogène et de l'antithrombine. Si les épurations sont répétées quotidiennement, la déplétion cumulative peut devenir importante (concentration de fibrinogène inférieure à $0,30 \text{ g.L}^{-1}$ ou concentration d'antithrombine indosable induisant un état prothrombotique). Il faut noter que la concentration d'autres protéines est également très diminuée, notamment les immunoglobulines G, mais que ce déficit n'a pas été démontré comme pouvant entraîner un risque infectieux. Il n'est donc pas nécessaire d'envisager une substitution préventive par du PFC ou par des immunoglobulines intraveineuses.
 - de l'état préalable du patient. L'existence d'un trouble majeur de l'hémostase (thrombopénie inférieure à 80 G.L^{-1} , déficits en protéines de la coagulation) ou de thérapeutiques interférant avec la coagulation (agents anti-plaquettaires, AVK) peuvent également participer au risque hémorragique pendant ou immédiatement après l'échange plasmatique.

Les conséquences de ces anomalies de la coagulation, si elles ne sont pas maîtrisées, peuvent conduire à des complications plus ou moins graves. Il est décrit en effet dans la littérature des complications à type d'hématome et de rares décès par hémorragie souvent à la suite de gestes effractifs comme une intervention chirurgicale, une pose de cathéter profond ou une biopsie. Il est troublant de noter que 3 des 4 textes de consensus publiés ne font pas mention de cette indication.

Il apparaît donc raisonnable de préconiser l'utilisation du PFC au cours des échanges plasmatiques chez les patients présentant des troubles préalables de l'hémostase ou chez lesquels les modalités d'utilisation des échanges plasmatiques aboutiraient à un déficit en facteurs de la coagulation (TCA supérieur à 3 fois la normale, concentration de fibrinogène inférieure à 0,50 g.L⁻¹) aggravé par un déficit en plaquettes (< 80 G.L⁻¹), ou lorsqu'un geste effractif (pose d'un cathéter, biopsie rénale, intervention chirurgicale) est prévu dans les 48 heures suivant une procédure. Une compensation par du PFC peut également être justifiée si l'échange plasmatique est effectué rapidement après l'acte effractif dans la mesure où il existe un risque hémorragique surajouté. Ces recommandations reposent sur un accord professionnel.

2.4.3. Utilisation du plasma frais congelé au cours des micro-angiopathies thrombotiques

Les MAT recouvrent le PTT et le SHU. Pendant de nombreuses années, ces deux affections ont été considérées comme deux expressions d'une même entité. Des travaux récents ont permis de démontrer qu'il existe dans le PTT un déficit d'une protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand de très haut poids moléculaire, alors que l'activité de cette enzyme est le plus souvent normale dans le SHU. Le déficit en protéase du facteur von Willebrand est le plus souvent acquis et est lié à la présence d'un anticorps IgG inhibiteur. Plus rarement, ce déficit est constitutionnel. Il existe quelques observations de SHU familial, dans lesquels un déficit en facteur H, protéine inhibitrice de la voie alterne du complément, est rapporté. Actuellement, la physiopathologie du SHU sporadique de l'adulte n'est pas comprise.

Le traitement de référence des MAT de l'adulte consiste à apporter au malade de fortes doses de plasma (30 à 40 mL.kg⁻¹.j⁻¹) jusqu'à la rémission complète, puis à les décroître ensuite progressivement. Les fortes doses de plasma requises conduisent souvent à l'utilisation d'échange plasmatique pour éviter une surcharge volémique. 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.

L'apport de plasma est au départ quotidien jusqu'à normalisation de la concentration en plaquettes et en LDH. Le volume de plasma injecté recommandé est équivalent à une masse plasmatique (30 à 40 mL.kg⁻¹.j⁻¹). Lorsqu'il existe des signes de gravité immédiate ou en cas d'exacerbation des symptômes, il est justifié d'augmenter transitoirement la quantité de plasma à 60 mL.kg⁻¹.j⁻¹. En cas de rémission complète, un espacement progressif des perfusions de plasma, pendant 2 à 4 semaines, fait l'objet d'un consensus fort. En cas de rechute, le rythme et le volume des perfusions initiales sont repris jusqu'à rémission. Ce traitement doit être associé dans le PTT à un traitement immunosuppresseur, en l'absence de contre-indications, et dans le SHU, à un contrôle rigoureux de l'hypertension artérielle.

Des études non randomisées ont fait état de l'intérêt de l'utilisation d'un plasma cryodéplété, c'est-à-dire dépourvu par rapport au PFC standard, du facteur von Willebrand de ultra haut poids moléculaire, de fibrinogène et de facteur VIII [80, 81]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude randomisée préliminaire publiée sous forme d'abstract [82] et une étude américaine randomisée sur 27 patients [83]. Le plasma cryodéplété n'est plus disponible en France depuis 1993.

Une des complications les plus graves mais rare, est l'œdème lésionnel pulmonaire, dont la principale cause est la présence chez le donneur d'anticorps anti-leucocytes ou anti-HLA. Le PVA-SD présente un risque théorique plus faible en raison de la dilution des anticorps potentiellement présents, et de la recherche systématique des anticorps anti-HLA sur chaque lot [84-88]. De plus, le PVA-SD pourrait avoir un intérêt thérapeutique par rapport au PFC-Se dans le traitement des micro-angiopathies thrombotiques, en raison d'une très forte réduction du facteur von Willebrand, d'ultra haut poids moléculaire.

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

Peu de publications scientifiques nouvelles remettent en cause ou confortent les recommandations faites par l'ANAES en 1997 sur les indications et absences d'indications du plasma frais congelé en néonatalogie et pédiatrie [1].

2.5.1. Indications du plasma frais congelé

Les indications du PFC en néonatalogie correspondent aux 3 grands domaines pathologiques définis par l'arrêté du 3 décembre 1991 [2]. Toutefois, certaines spécificités propres au nouveau-né sont communément admises.

2.5.1.1. Coagulopathie grave de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation

La CIVD résulte chez le nouveau-né d'un état septique sévère, d'une anoxie périnatale ou d'un retard de croissance intra-utérin sévère d'origine placentaire. 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 15 mL.kg⁻¹ est recommandé en cas de CIVD avec syndrome hémorragique grave.

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 [89-91]. Pour cette raison, la transfusion de PFC est à discuter chez l'enfant de moins de 29 semaines de gestation en détresse vitale lorsque les taux des facteurs de coagulation sont inférieurs à 20%, même en l'absence de syndrome hémorragique clinique.

2.5.1.2. Maladie hémorragique du nouveau-né

Le traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né par déficit en vitamine K est prophylactique : 2 mg de vitamine K systématiquement à la naissance ou 1 mg.kg⁻¹ pour l'enfant prématuré, puis entre le 2^{ème} et 7^{ème} jour de vie, et enfin 2 mg par semaine jusqu'à la fin de la période d'allaitement exclusif (supplémentation en vitamine K en cas de cholestase). Le traitement curatif fait appel à l'injection de vitamine K ; le recours au complexe prothrombinique ou à la transfusion de PFC peut être nécessaire en cas de syndrome hémorragique sévère dans l'attente de l'effet du traitement par la vitamine K [92].

2.5.1.3. Déficiences rares en facteurs de coagulation lorsque les fractions coagulantes ne sont pas disponibles

Les indications du PFC dans ces indications chez le nouveau-né et l'enfant sont similaires à celles de l'adulte.

2.5.1.4. Autres indications communément admises

Pour les exsanguino-transfusions, le sang est reconstitué en mélangeant un CGR et du PFC [93-96]. Il n'existe pas dans la littérature de données comparant l'exsanguino-transfusion effectuée à l'aide de sang reconstitué avec du PFC avec celle effectuée après suspension du CGR dans une solution d'albumine humaine à 4%. Même s'il existe des arguments théoriques pour considérer que l'exsanguino-transfusion réalisée avec un CGR suspendu dans l'albumine devrait ne pas exposer à un risque hémorragique important et limiter le risque viral, cette technique n'a pas été scientifiquement validée et ne peut donc pas être recommandée actuellement. Une étude serait nécessaire.

En cas de mise en place d'une circulation extracorporelle 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 PFC pour l'amorçage des circuits [97].

2.5.2. Non-Indications du plasma frais congelé

- *Etat septique*

La transfusion de PFC a été proposée au cours des infections néonatales en l'absence de CIVD. L'apport d'immunoglobulines, de facteurs du complément, de facteurs opsonisants et de fibronectines a été considéré comme adjuvant au traitement antibiotique. Plusieurs études récentes permettent de ne plus recommander le PFC dans cette indication. Notamment, certaines études montrent que chez le nouveau-né, la transfusion de PFC n'améliore pas l'immunité humorale [98], et présente un effet imprévisible sur l'activité opsonisante [99].

- *Hypovolémie sans syndrome hémorragique et sans trouble de l'hémostase*

- *Syndrôme 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 PFC chez l'enfant prématuré n'est pas clairement démontré. Une large étude randomisée portant sur 776 enfants prématurés (< 32 semaines) démontre clairement que le traitement prophylactique par du PFC (20 mL.kg⁻¹) dans les 2 premières heures de vie ne modifie pas l'incidence des hémorragies intracrâniennes [100], ni le pronostic neurologique à l'âge de 2 ans [101]. 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.

2.5.3. Modalités spécifiques d'utilisation du plasma frais congelé en néonatalogie

L'utilisation de PFC sécurisé avec transformation pédiatrique est possible. En cas de transfusions répétées de PFC sécurisé, l'utilisation de PFC sécurisé issu du même don est à privilégier. Le PFC doit être administré au moyen d'un perfuseur électrique afin d'assurer un débit constant. Le PFC apporte en moyenne 170 mmol.L⁻¹ de sodium, qui doivent être pris en compte dans le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique du nouveau-né.

3. ANTIDOTE AU SURDOSAGE EN ANTIVITAMINE K : INDICATIONS DU PLASMA FRAIS CONGELE ET DES ALTERNATIVES (VITAMINE K, CONCENTRE DE COMPLEXE PROTHROMBINIQUE)

La place des PFC dans cette indication est actuellement devenue extrêmement restreinte, pour ne pas dire exceptionnelle. Alors que la posologie classique en première intention dans la plupart des situations est de 10 à 15 mL.kg⁻¹, pour antagoniser des AVK en urgence, 5 à 8 mL.kg⁻¹ sont en revanche considérés comme suffisants [33]. Ces volumes apparaissent en réalité insuffisants. Makris *et al.* ont constaté qu'avec un volume de 800 mL (environ 10 à 13 mL.kg⁻¹) 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 [102]. De même, dans l'enquête de Beloeil *et al.* pour une médiane de trois PFC transfusés (soit 10 mL.kg⁻¹), l'augmentation du TP a été seulement de 5% [3]. De plus, Boulis *et al.* ont démontré que 2 800 mL de PFC (soit 35 – 45 mL.kg⁻¹) étaient nécessaires pour réduire l'INR à 1,3 chez des patients présentant un surdosage en AVK [103]. 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 du concentré de complexe prothrombinique étaient mal contrôlés. Ces effets indésirables se déclinaient schématiquement en accidents thrombotiques et en maladies transmissibles [104]. Les premiers, observés essentiellement lors de la substitution des hémophiles B [105] ont actuellement pratiquement disparu grâce à la mise en œuvre de procédés de purification plus efficaces (éliminant mieux les facteurs activés) et par une « titration » des doses afin de ne pas conduire à des concentrations trop élevées de facteurs (en particulier ceux qui n'étaient pas déficitaires et également contenus dans le concentré). Les maladies transmissibles, en particulier la transmission d'hépatite virale B [106] ou C [107] semblent également maîtrisées par la sélection précise des donneurs, les tests de détection génomique virale et par les procédés d'inactivation virale.

Les recommandations rapportées ci-dessous sont issues du schéma commun relatif au traitement du surdosage par AVK validé par l'Afssaps [108] et des recommandations de la Conférence Nord-Américaine (ACCP) publiées récemment [109].

La conduite à tenir est fonction de l'INR et des signes hémorragiques éventuels :

- Si l'INR est au-dessus de la zone thérapeutique mais inférieur à 5 et si le patient n'a pas de manifestation hémorragique ou ne nécessite pas une correction rapide de la coagulation avant chirurgie : supprimer la prochaine prise d'AVK, reprendre le traitement à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu. Si l'INR est très voisin de l'INR souhaité, réduire directement la dose quotidienne sans suppression de dose.

- Si l'INR est supérieur à 5 mais inférieur à 9 et que le patient n'a pas de manifestation hémorragique autre que mineure :
 - En l'absence de facteur de risque hémorragique, supprimer une ou deux prises d'AVK, mesurer l'INR plus fréquemment et reprendre l'AVK à dose plus faible dès que l'INR souhaité est obtenu ;
 - Lorsque le patient présente d'autres risques hémorragiques, supprimer une prise et donner de la vitamine K : soit 1 à 2,5 mg par voie orale, soit 0,5 à 1 mg en perfusion lente sur une heure.

- Si l'INR est supérieur à 9, en l'absence de saignement, supprimer une prise et donner de la vitamine K : soit 3 à 5 mg par voie orale, soit 1 à 1,5 mg en perfusion lente sur une heure, ce qui permet une réduction de l'INR en 24 à 48 heures, puis reprendre l'AVK à dose plus faible. Surveiller l'INR et répéter si nécessaire le traitement par vitamine K.

- Si une correction rapide de l'effet anticoagulant est nécessaire en cas de manifestation hémorragique grave ou de surdosage majeur en AVK (par exemple INR > 20), utiliser une dose de 10 mg de vitamine K par voie intraveineuse lente, associée selon l'urgence à du PFC ou au concentré de complexe prothrombinique (20 à 40 UI.kg⁻¹ de Facteur IX selon la valeur de l'INR de départ) qui permet une correction très rapide de l'anomalie de l'hémostase. Une administration intraveineuse rapide (> 25 UI.min⁻¹) doit être limitée aux hémorragies menaçant le pronostic vital et aux 500 – 1 000 premières unités perfusées. Le reste de la dose doit être perfusé lentement (25 UI.min⁻¹). L'efficacité est de courte durée (≤ 12 heures) justifiant l'administration concomitante de vitamine K. L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.
 L'apport de PFC se limite aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité du concentré complexe prothrombinique. Contrairement au concentré de complexe prothrombinique qui apporte les facteurs nécessaires sous un très faible volume (< 100 mL), la correction de l'INR par le PFC nécessite de grands volumes et expose donc au risque de surcharge vasculaire, notamment chez les porteurs de prothèse valvulaire ou d'autres cardiopathies nécessitant le recours aux AVK. Un volume de 5 à 8 mL.kg⁻¹ de PFC est classiquement recommandé pour antagoniser l'effet des AVK [33], mais ce volume semble souvent insuffisant et plusieurs études suggèrent que 30 à 40 mL.kg⁻¹ sont plus souvent nécessaires [102, 103], ce qui renforce encore la nécessité de prudence quant au risque de surcharge vasculaire.

4. INDICATIONS DE LA TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGÈLE AUTOLOGUE

Il n'existe aucune étude permettant de répondre précisément à cette question. D'une façon générale, la transfusion autologue est mise en œuvre lorsque l'intervention chirurgicale programmée expose à des pertes sanguines prévues comme étant modérées (1 000 – 1 500 mL), et donc *a priori* compensables par cette technique. Or des pertes sanguines modérées ne justifient pas l'apport de facteurs de la coagulation dont les concentrations s'abaissent lorsque la transfusion devient massive (pertes généralement supérieures à une masse sanguine) ce qui revient à estimer le besoin de PFC autologues comme peu probable. Cette situation est parfaitement adaptée à la collecte de sang autologue par érythrocytaphérèse puisqu'elle ne fournit pas de PFC autologue.

L'indication résiduelle potentielle de la transfusion de PFC autologue serait l'hypovolémie car les PFC sont d'excellents produits de remplissage vasculaire. Le recours au PFC autologue plutôt qu'aux cristalloïdes ou aux colloïdes doit alors être pesé au cas par cas en tenant compte des risques relatifs de chacune des techniques et en particulier :

- risque de survenue d'effets indésirables (et en particulier allergiques des colloïdes estimés à 5/10 000 pour les amidons et à 35/10 000 pour les gélatines) [110] ;
- risque d'erreur d'attribution ou d'identité qui ont été estimés respectivement à 0,6/10 000 et à 47/10 000 [111].

En raison de l'absence de différence de fréquence des risques respectifs (notamment, risque allergique avec les colloïdes et risque d'erreur d'attribution ou d'identité avec les PFC autologues), l'emploi systématique de PFC autologues comme produits de remplissage ne peut être recommandé. Chaque praticien devra juger au cas par cas de la pertinence du choix du soluté de remplissage le plus adéquat.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Recommandations pour la Pratique Clinique. Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles.
Paris : ANAES ; 1997.
- 2- Ministère de la Santé. Arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé.
Journal Officiel 1991 ; 12 décembre : 16217.
- 3- Belœil H, Brosseau M, Benhamou D. Transfusion de plasma frais congelé (PFC) : audit des prescriptions.
Ann Fr Anesth Reanim 2001 ; 20 : 686-92.
- 4- Pinon F, Jullien AM. Le plasma frais congelé: sa place actuelle dans les thérapeutiques transfusionnelles.
Réan Soins Intens Med Urg 1993 ; 9 : 9-14.
- 5- Thomson A, Contreras M, Knowles S. Blood component treatment: a retrospective audit in five major London hospitals.
J Clin Pathol 1991 ; 44 : 734-7.
- 6- Marconi M, Almini D, Pizzi MN, Riccardi D, Bergamaschi W, Giovanetti AM, Rebulli P, Sirchia G. Quality assurance of clinical transfusion practice by implementation of the privilege of blood prescription and computerized prospective audit of blood requests.
Transfusion Medicine 1996 ; 6 : 11-9.
- 7- Jones HP, Jones J, Napier JAF, Al-Ismaïl S. Clinical use of FFP: results of a retrospective process and outcome audit.
Transfusion Medicine 1998 ; 8 : 37-41.
- 8- McClelland DBL. Fresh frozen plasma-opinion and evidence.
Transfusion Medicine 1992 ; 2 : 97-8.
- 9- Thomson A, Napier JAF, Wood JK. Use and abuse of fresh frozen plasma.
Br J Anaesth 1992 ; 68 : 237-8.
- 10- Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville. Arrêté du 22 décembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de prélèvement et pris en application de l'article L.666-3 du code de la santé publique.
Journal Officiel 1993 ; 8 octobre : 3993-4000.
- 11- 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 : Afssaps ; 2000. Disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr>, dans « Documentation et publications ».
- 12- Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville. Arrêté du 5 avril 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et modifiant l'arrêté du 15 novembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique.
Journal officiel 1994 ; 8 mai : 6733-48.
- 13- Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville. Arrêté du 23 septembre 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles pris en application de l'article L.666-8 du code de la santé publique et modifiant les arrêtés du 27 septembre 1993, du 15 novembre 1993, du 5 avril 1994 et du 4 août 1994 portant homologation de règlements de l'Agence française du sang.
Journal Officiel 1994 ; 15 octobre : 14620-31.
- 14- Arrêté du 30 mars 1998 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 5 avril 1994 modifié portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles.
Journal Officiel 1998 ; 5 avril : 5331-3.
- 15- Arrêté du 1^{er} septembre 1998 modifiant l'arrêté du 30 mars 1998 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles.
Journal Officiel 1998 ; 5 septembre : 13569.

- 16- 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 ; 79 : 826-31.
- 17- Arrêté du 11 septembre 1998 modifiant l'arrêté du 23 septembre 1994 et l'arrêté du 5 avril 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique.
Journal Officiel 1998 ; 18 septembre : 14226-7.
- 18- Arrêté du 21 juillet 2000 modifiant l'arrêté du 23 septembre 1994 et l'arrêté du 11 septembre 1998 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 1221.8 du code de la santé publique.
Journal Officiel 2000 ; 27 août : 13203-4.
- 19- Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville. Arrêté du 3 janvier 1995 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques des produits sanguins labiles pris en application de l'article L.666-8 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 27 septembre 1993 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles.
Journal Officiel 1995 ; 28 janvier : 1526-35.
- 20- Wieding JU, Vehmeyer K, Dittman J, Hiddemann W, Kohler M, Lanzer G. Contamination of fresh-frozen plasma with viable white cells and proliferable stem cells.
Transfusion 1994 ; 34 : 185-6.
- 21- Tegtmeier GE, Henderson SE, Blosser JK, Drew WL, Miner R, Busch MP. CMV DNA in plasma of seroconverting and anti-CMV seroprevalent blood donors.
Transfusion 1999 ; 39 Suppl : 116S.
- 22- Dumont LJ, Luka J, VandenBroeke T, Whitley P, Ambruso DR, Elfath D. The effect of leukocyte-reduction method on the amount of human cytomegalovirus in blood products: a comparison of apheresis and filtration methods.
Blood 2001 ; 97 : 3640-7.
- 23- Ching EP, Poon MC, Neurath D, Ruether BA. Red blood cell alloimmunization complicating plasma transfusion.
Am J Clin Pathol 1991; 96: 201-2.
- 24- De la Rubia J, Garcia R, Arriaga F, Guinot M, Lopez F, Marty ML. Anti-D immunization after transfusion of 4 units of fresh frozen plasma.
Vox Sang 1994 ; 66 : 297-8.
- 25- Williamson LM, Llewelyn CA, Fisher 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 ; 39 : 1227-34.
- 26- 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.
- 27- 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 : 251-6.
- 28- Harrison CN, Lawrie AS, Iqbal A, Hunter A, Machin SJ. Plasma exchange with solvent/detergent plasma of resistant thrombotic thrombocytopenic purpura.
Br J Haematol 1996 ; 94 : 756-8.
- 29- Guidelines for the blood transfusion service. 2nd ed.
London : HMSO ; 1994.
- 30- 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.

- 31- Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. *Transf Med Rev* 1999 ; 13 : 177-186.
- 32- Hippala ST. Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998 ; 74 Suppl 2 : 399-407.
- 33- Practice Guidelines for Blood Component Therapy: a Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996 ; 84: 732-47.
- 34- 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.
- 35- Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1105-9.
- 36- Ashenoune K, Ould T, Samii K, Smail N. Morbidité post-traumatique : intérêt de l'administration précoce de vasopresseurs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 19 Suppl : R149 (abstract).
- 37- Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 1996 ; 131: 923-8.
- 38- 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.
- 39- 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.
- 40- Vigué B, Ract C, Benayed M, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B. Early SjvO₂ monitoring in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 445-51.
- 41- 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.
- 42- Goodnough LT, Johnston MFN, Toy PTYC. Transfusion Medicine Academic Award Group. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *JAMA* 1991 ; 265 : 86-90.
- 43- Stover EP, Siegel LC, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT, Spiess BD. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines. A 24-institution study. Institution of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 327-33.
- 44- Kytölä L, Nuutinen L, Myllylä G. Transfusion policies in coronary artery bypass: a nationwide survey in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 ; 42 : 178-83.
- 45- Spiess BD, Gillies BSA, Chandler WL, 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 : 168-73.
- 46- 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.
- 47- Ellisson N, Jobes DR. Effective hemostasis in cardiac surgery. Philadelphia : WB Saunders ; 1998. p. 75-6.

- 48- Trimble AS, Osborn JJ, Kerth GW, Gerbode F. The prophylactic use of fresh frozen plasma after extracorporeal circulation. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 1964 ; 48 : 314-6.
- 49- Kasper SM, Giesecke T, Limpers P, Sabatowski R, Melhorn U, Diefenbach C. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 81-6.
- 50- Bick RL. Hemostatic defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1985 ; 11 : 249-80.
- 51- Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, Ereth MH. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 773-81.
- 52- Harker LA. Bleeding after cardio pulmonary bypass. *N Eng J Med* 1986 ; 314 : 1446-8.
- 53- Despotis GJ. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operations. *JTCS* 1994 ; 107 : 271-9.
- 54- Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Arisan Ergin M. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 312-9.
- 55- Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 275-7.
- 56- Camann WR, Datta S. Red cell use during cesarean delivery. *Transfusion* 1991 ; 31 : 12-5.
- 57- Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 69-76.
- 58- Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 77-82.
- 59- 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.
- 60- Levi M, de Jonge E, Van Der Poll T, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 695-705.
- 61- Pita-Ramirez L, Cabrera Carbajal BE, Ortega Zavala C. [Reasons for fresh frozen plasma transfusion in a general hospital]. *Español. Revista de Investigacion Clinica* 1999 ; 51 : 89-92.
- 62- Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventive strategies. *Blood Reviews* 2000 ; 14 : 94-110.
- 63- Vamvakas EC. Risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion of blood, plasma, and plasma derivatives. *J Clin Apheresis* 1999 ; 14 : 135-43.
- 64- Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 1998 ; 38 : 810-6.
- 65- Häberle J, Kehrel B, Ritter J, Jurgens H, Lammler B, Furlan M. New strategies in diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: case report and review. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : 883-7.

- 66- Mocan H, Mocan MZ. Postpartum hemolytic uremic syndrome with a more severe liver involvement. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 319-20.
- 67- Mocan H, Mocan MZ, Kaynar K. Haemolytic-uraemic syndrome following a scorpion sting. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2639-40.
- 68- Maes P, Brichard B, Vermynen C, Ninane J, Cornu G. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: three case reports and update of the pathogenesis and therapeutic modalities. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 468-72.
- 69- 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 Apheresis* 2000 ; 15 : 169-172.
- 70- 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 : 157-62.
- 71- Roeckel IE. Long-term maintenance of immunity in patients with common variable immune deficiency by plasma transfusion. *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1998 ; 28 : 163-6.
- 72- Eddy VA, Morris JA Jr, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surgical Clinics of North America* 2000 ; 80 : 845-54.
- 73- Ando Y, Yamashita T, Nakamura M, Tanaka Y, Hashimoto M, Tashima K, Suhr O, Uemura Y, Obayashi K, Terazaki H, Suga M, Uchino M, Ando M. Down regulation of a harmful variant protein by replacement of its normal protein. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997 ; 1362 : 39-46.
- 74- Webb IJ, Soiffer RJ, Andersen JW, Cohen CA, Freeman A, Sugrue M, Ritz J, Anderson KC. *In vivo* adsorption of isoagglutinins with fresh frozen plasma in major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *BB&MT* 1997 ; 3 : 267-72.
- 75- Raphaël JC *et al.* Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre syndrome : role of replacement fluids. French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain Barre syndrome. *Ann Neurol* 1987 Dec ; 22 : 753-61.
- 76- Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P and the French Registry Study Group. Apheresis registry in France: indications, techniques and complications. *Ther Apher* 2000 ; 4 : 207-10.
- 77- Korach JM, Petitpas D, Poirion L, Vincent N, Berger P, Chillet P, and the French Registry Study Group. Fourteen years of therapeutic plasma exchange in France. *Transf Apher Science* 2001 ; 25 : 73-7.
- 78- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA and the Canadian Apheresis Study Group. Comparison of plasma exchange with infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 393-7.
- 79- Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 398-403.
- 80- Byrnes JJ, Moake JL, Klug P, Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1990 ; 34 : 169-74.
- 81- Rock GA, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996 ; 94 : 383-6.

- 82- Sanders KF, Jones HG, Brecher ME, Bandarenko N. Comparison of allergic reactions with FFP and CPP as replacement for treatment of TTP. Abstracts of the 21st annual meeting of the ASFA.
J Clin Apheresis 2000 ; 15 : 208.
- 83- Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, Bodensteiner D, Silver B, Kramer RE ; the North American TTP Group. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).
J Clin Apheresis 2001 ; 16 : 19-22.
- 84- Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies.
Am Rev Respir Dis 1983 ; 128 : 185-9.
- 85- Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury.
Transfusion 2001 ; 41 : 1244-8.
- 86- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury.
Transfusion 1985 ; 25 : 573-7.
- 87- Seeger W, Schneider U, Kreusler B, von Witzleben E, Walmrath D, Grimminger F, Neppert J. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model.
Blood 1990 ; 76 : 1438-44.
- 88- Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous?
Transfusion 2001 ; 41 : 317-22.
- 89- Beverley DW, Chance GW, Inwood MJ, Schaus M, O'Keefe B. Intraventricular haemorrhage and haemostasis defects.
Arch Dis Child 1984 ; 59 : 444-8.
- 90- Amato M, Fauchere JC, Hermann U Jr. Coagulation abnormalities in low birth weight infants with peri-intraventricular hemorrhage.
Neuropediatrics 1988 ; 19 : 154-7.
- 91- Setzer ES, Webb IB, Wassenaar JW, Reeder JD, Mehta PS, Eitzman DV. Platelet dysfunction and coagulopathy in intraventricular hemorrhage in the premature infant.
J Pediatr 1982 ; 100 : 599-605.
- 92- Chalmers EA, Gibson BE. Clinical aspects of paediatric and perinatal transfusion: plasma products.
Vox Sang 1994 ; 67 Suppl 5 : 54-8.
- 93- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia.
N Engl J Med 2001 ; 344 : 581-90.
- 94- Soulié JC, Larsen M, Andreu G, Berry M, Gabai A, Galiay JC, Genho-Hreiche G, deLachaux V, Lattes F, Malvoisin A, Maynier M, Pernot F, Sender A, Brossard Y. Retrospective study of exchange transfusion for newborn infants with reconstituted blood. Review of 60 exchanges.
Transfus Clin Biol 1999 ; 6 : 166-73.
- 95- Petäjä J, Johansson C, Andersson S, Heikinheimo M. Neonatal exchange transfusion with heparinised whole blood or citrated composite blood: a prospective study.
Eur J Pediatr 2000 ; 159 : 552-3.
- 96- Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns.
Pediatrics 1997 ; 99: E7.
- 97- McManus ML, Kevy SV, Bower LK, Hickey PR. Coagulation factor deficiencies during initiation of extracorporeal membrane oxygenation.
J Pediatr 1995 ; 126 : 900-4.

- 98- Acunas BA, Peakman M, Liossis G, Davies ET, Bakoleas B, Costalos C, Gamsu HR, Vergani D. Effect of fresh frozen plasma and gammaglobulin on humoral immunity in neonatal sepsis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994 ; 70 : F182-7.
- 99- Krediet TG, Beurskens FJ, van Dijk H, Gerards LJ, Fleer A. Antibody responses and opsonic activity in sera of preterm neonates with coagulase-negative staphylococcal septicemia and the effect of the administration of fresh frozen plasma. Pediatr Res 1998 ; 43 : 645-51.
- 100- The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. Eur J Pediatr 1996 ; 155 : 580-8.
- 101- Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. Lancet 1996 ; 348 : 229-32.
- 102- 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.
- 103- Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999 ; 45 : 1113-8.
- 104- 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.
- 105- Sié P. Indications des produits sanguins stables : PPSB.. Méd thérap 1997 ; 3 : 829-31.
- 106- Soulier JP, Steinbuch M. La fraction coagulante P.P.S.B.. Nouv Presse Med 1975 ; 25 : 2581-4.
- 107- 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.
- 108- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Schéma commun des antivitamines K (AVK). Saint-Denis : Afssaps ; 2000. Disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr>, dans « Sécurité sanitaire et vigilances ».
- 109- Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2001 ; 119 : 22S-38S.
- 110- Laxenaire MC. Epidémiologie des réactions anaphylactiques per-anesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). Ann Fr Anesth Réanim 1999 ; 18 : 796-809.
- 111- Goldman M, Remy-Prince S, Trepanier A, Decary F. Autologous donation error rates in Canada. Transfusion 1997 ; 37 : 523-7.