

## Mise au point

### Mise au point sur l'utilisation du Plasma Frais Congelé viro-atténué par bleu de méthylène

Depuis le 14 septembre 2007, l'Afssaps autorise le plasma frais congelé issu d'aphérèse, déleucocyté et viro-atténué par bleu de méthylène et exposition photonique (PVA-BM).

Les Recommandations de Bonne Pratique diffusées par l'Afssaps en 2002 (cf [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) – rubrique Publications : Recommandations de Bonne Pratique) n'ont pas été remises en question par ce nouveau plasma thérapeutique, pour lequel néanmoins, il a été jugé utile de préciser les conditions d'utilisation.

La description du PVA-BM est fournie en annexe de ce document, qui sera soumis à une révision dans les prochains mois.

### Contre-indications et précautions particulières d'emploi du PVA-BM

#### > Risque allergique

L'hypothèse d'un risque significatif d'accidents allergiques graves liés au PVA-BM a été évoquée. Au cours du deuxième semestre 2008, consécutivement à la mise en distribution par l'EFS de ce nouveau produit, l'Afssaps a reçu un nombre de déclarations de réactions graves étiquetées « allergiques » plus important qu'avec le plasma frais congelé d'aphérèse déleucocyté sécurisé ou le plasma frais congelé viro-atténué par solvant-détergent (PVA-SD).

Un mécanisme allergique a été mis en évidence dans certaines réactions graves (dosage d'histamine et/ou tryptase positif). Il n'est cependant pas possible d'affirmer que toutes les réactions allergiques graves observées sont en relation avec le PVA-BM transfusé, car tous les cas n'ont pas fait l'objet d'une exploration spécifique.

A ce jour, une allergie au bleu de méthylène a pu être confirmée chez 2 receveurs de PVA-BM (une réaction mineure, une grave) et exclue pour 2 cas de réactions graves.

L'exposition de la population au bleu de méthylène est connue via les colorants, notamment alimentaires et les utilisations médicales (méthémoglobinémie, encéphalopathie à l'iphosphamide, mucites ...) et chirurgicales (recherche de ganglion sentinelle, perméabilité tubaire, recherche de fistules, délimitation des tissus, étanchéité des sutures...). L'allergie au bleu de méthylène peut être croisée avec celle du bleu patenté ou d'autres bleus. Avant de transfuser un patient, il est recommandé de l'interroger sur d'éventuels contacts parentéraux ou réactions allergiques antérieurs.

En cas de suspicion de réaction allergique grave au cours ou au décours immédiat de la transfusion d'un produit sanguin labile (PSL), il est demandé de mettre en œuvre la procédure suivante :

- quel que soit le PSL en cause :
  - prélèvements sanguins immédiats (histamine et tryptase),
  - déclaration de la réaction au correspondant d'hémovigilance avec une description clinique détaillée et une chronologie précise de l'administration des PSL et médicaments entre 6 heures avant et 6 heures après la réaction allergique,

- en cas de réaction associée à une transfusion comportant un PVA-BM : exploration spécifique en suivant le protocole établi par le Groupe de Travail « Allergie » de la Commission Nationale d'Hémovigilance de l'Afssaps ( cf [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) – Hémovigilance –Travaux publiés ou diffusés).

Après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant du PVA-BM, il est recommandé de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PVA-BM, et notamment au bleu de méthylène.

### > Déficit en G6PD

Des cas d'hémolyse suite à l'administration de bleu de méthylène ont été décrits dans la littérature. En l'absence de données sur le risque apporté par le bleu de méthylène résiduel du PVA-BM, un déficit connu ou suspecté en G6PD représente une contre-indication à son utilisation.

### > Microangiopathie thrombotique (MAT)

Dans les MAT, le risque d'intolérance au PVA-BM est majoré du fait de la transfusion de volumes importants, de leur répétition (à court terme et lors de rechutes) et du terrain (état clinique du patient).

Dans le purpura thrombotique thrombocytopénique, l'utilisation de PVA-BM a été associée à une normalisation plus tardive du taux de plaquettes, bien que la réalité de ce phénomène n'ait pas été documentée à ce jour avec le plasma disponible en France.

## En pratique

Les indications du PVA-BM sont les mêmes que celles des autres plasmas (PVA-SD, Plasma frais congelé d'aphérèse déleucocyté traité pour atténuation d'agents pathogènes par Amotosalen).

Il est recommandé que soit mentionnée sur l'ordonnance de PSL, toute information sur le receveur en rapport avec une possible utilisation du PVA-BM, afin que l'établissement de transfusion sanguine (ETS) puisse effectuer une délivrance raisonnée, à savoir :

- les contre-indications :
  - allergie connue au bleu de méthylène
  - réaction allergique antérieure au PVA-BM en l'absence d'explorations excluant sa responsabilité
  - déficit connu ou suspecté en G6PD chez l'adulte ou l'enfant (notamment en cas d'ictère d'étiologie non déterminée)
- les précautions d'emploi :
  - contact parentéral antérieur avec du bleu de méthylène
  - microangiopathies thrombotiques.

### Groupe de travail

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par le Professeur Dan BENHAMOU, anesthésiste-réanimateur (Le Kremlin-Bicêtre) et composé de :

G. Andreu, hémobiologiste (Paris), A. Bazin, correspondant Hémovigilance (Caen), Y. Brossard, hémobiologiste (Paris), A. Bussel, hémobiologiste (Paris), F. Chenais, hémobiologiste (Grenoble), P. Coppo, hématologue (Paris), F. Heshmati, immuno-hématologue (Paris), N. Ifrah, hématologue (Angers), M. Leconte des Floris, correspondant Hémovigilance (Besançon), PA. Lefevre, hémobiologiste (Marseille), PM. Mertes, anesthésiste-réanimateur (Nancy), L. Nguyen, correspondant Hémovigilance (Paris), Y. Ozier, anesthésiste-réanimateur (Paris), M. Puntous, correspondant Hémovigilance (Bordeaux), D. Rebibo, hémobiologiste (Saint-Denis), S. Susen, hémobiologiste (Lille), C. Waller, correspondant Hémovigilance (Strasbourg).

Participants Afssaps : C. Caldani, N. Dumarcet, E. Pouchol, R. Petermann, B. Willaert

---

## ANNEXE

---

### Description technique du PVA-BM

---

En France, le plasma frais congelé viro-atténué par bleu de méthylène « PVA-BM » est un produit unitaire, strictement issu de plasma d'aphérèse. Il est mis à la disposition des cliniciens depuis juin 2008.

#### > Procédé de préparation

Le bleu de méthylène intégré sous la forme d'un comprimé dans la tubulure séparant la poche de prélèvement et la poche d'illumination du plasma, est solubilisé lors du passage du plasma d'aphérèse préalablement déleucocyté.

Le plasma contenant le bleu de méthylène subit une illumination en lumière blanche pendant 20 minutes (590 nm - 180 joules/cm<sup>2</sup>).

Après traitement, le bleu de méthylène est majoritairement éliminé par filtration.

La congélation du plasma est effectuée par refroidissement rapide à - 30 °C ou à une température plus basse au plus tard dans les douze heures qui suivent la fin du prélèvement.

#### > Contrôle qualité

Les contrôles des caractéristiques réglementaires<sup>1</sup> du produit fini portent sur :

- Le volume après traitement par le bleu de méthylène, qui doit être compris entre 200 mL et 300 mL. Les premières données du contrôle qualité sont conformes.
- Le taux de facteur VIII après décongélation, qui doit être supérieur ou égal à 0,7 UI/mL (vérification faite sur un mélange d'au moins 6 plasmas). Les premières données du contrôle qualité font état d'un taux inférieur à 0,7 UI/mL dans 6 % des mélanges contrôlés, avec des extrêmes allant de 0,5 UI/mL à 1,1 UI/mL.
- La concentration en bleu de méthylène résiduel, qui doit être inférieure ou égale à 30 µg/L. Les premières données du contrôle qualité sont conformes.

#### > Informations complémentaires

Dans le cadre de cette nouvelle mise à disposition, l'Afssaps a demandé à l'EFS de fournir ses résultats de contrôle qualité, incluant le dosage du fibrinogène, des 6 premiers mois de préparation du produit. Par ailleurs, l'Afssaps contrôle également ce produit depuis 2007 avant même la mise à disposition du produit par l'EFS (sites préparateurs dans le cadre de l'essai clinique) et ce partiellement (à l'exception du bleu de méthylène) et complètement (y compris le bleu de méthylène) depuis 2008, ces contrôles sont réalisés de façon unitaire.

#### ***Fibrinogène (sources : contrôle de qualité externe des PSL de l'Afssaps et contrôle qualité EFS) :***

Le taux moyen de fibrinogène dans une unité de PVA-BM est autour de 2,3 g/L, soit supérieur à la norme physiologique au moins égale à 2 g/L. Les valeurs extrêmes se situent entre 1,2 et 4,8 g/L (n = 336) pour l'EFS et 1,6 et 3,57 g/L (n = 42) pour l'Afssaps, avec des valeurs inférieures à 2 g/L observées dans environ 17 % des échantillons contrôlés que ce soit par l'EFS ou l'Afssaps.

#### ***Facteur VIII (source : contrôle de qualité externe des PSL de l'Afssaps)***

La moyenne est de 0,82 ± 0,28 UI/mL (n = 42, valeurs extrêmes 0,36 - 1,55 UI/mL). 33,33% des valeurs sont inférieures à 0,7 UI/mL dont 19% sont de groupe sanguin O et 14,3% sont d'autres groupes sanguins.

#### ***Facteur V (source : contrôle de qualité externe des PSL de l'Afssaps)***

La moyenne est de 0,93 ± 0,21 UI/mL (n = 42, valeurs extrêmes 0,46 - 1,57 UI/mL).

#### ***Facteur XI (source : contrôle de qualité externe des PSL de l'Afssaps)***

La moyenne est de 0,81 ± 0,16 UI/mL (n = 33, valeurs extrêmes 0,56 - 1,27 UI/mL).

#### ***Adams13 ou métalloprotéase clivant le facteur von Willebrand (sources : publications scientifiques)***

Cet enzyme n'est pas exploré dans le cadre du contrôle qualité mais a fait l'objet de publications<sup>2,3,4</sup>.

---

## Bibliographie

<sup>1</sup> Arrêté du 19 juillet 2005, modifiant l'arrêté du 29 avril 2003 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles

<sup>2</sup> Del Río-Garma J, Pereira A, Arroyo JL, Mateo J, Alvarez-Larrán A, Martínez C, Muncunill J, Barbolla L. [ADAMTS-13 activity and von Willebrand factor levels in methylene-blue photo-inactivated plasma processed by either the Springe method or an 'in house' system](#). Vox Sang. 2008 Aug;95(2):101-5.

<sup>3</sup> Osselaer JC, Debry C, Goffaux M, Pineau J, Calomme G, Dubuc E, Chatelain B, Vandendaele MC, Hsu J, Rheinschmidt M, Lin L. [Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen](#). Transfusion. 2008 Jan;48(1):108-17

<sup>4</sup> Cardigan R, Allford S, Williamson L. Levels of von Willebrand factor-cleaving protease are normal in methylene blue-treated fresh-frozen plasma. Br J Haematol. 2002 Apr;117(1):253-4