



Notice d'utilisation pour PS09R/PS89R

Concentré unitaire de plaquettes d'aphérèse, en solution additive de conservation, déleucocyté, avec étape d'inactivation des pathogènes par le système INTERCEPT™

Utilisation soumise à ordonnance médicale

Composition :

Concentré unitaire en solution additive de conservation (T-PAS+) de plaquettes humaines (thrombocytes), déleucocyté pendant le prélèvement par aphérèse et provenant d'un seul donneur de sang bénévole. Selon le contenu plaquettaire, il peut être divisé en deux produits (PS09R et PS89R) ou non divisé (PS09R).

Il subit une étape supplémentaire d'inactivation des pathogènes par le système INTERCEPT™ de la société Cerus. Une information professionnelle détaillée au sujet du système INTERCEPT™ est disponible au Centre de Transfusion de la Croix-Rouge Luxembourgeoise.

Suspension en solution additive pour injection transfusion intraveineuse

Groupes sanguins disponibles :

A RhD+ (RH :1), A RhD- (RH :-1), O RhD+ (RH :1), O RhD- (RH :-1), B RhD+ (RH :1), B RhD- (RH :-1)

Contenu en plaquettes : $\geq 2,0 \times 10^{11}$ /unité

Teneur résiduelle en leucocytes : $< 1,0 \times 10^6$ /unité

Le contenu en plaquettes et le volume de la poche sont mentionnés sur l'étiquette.

Autres composants :

- solution anticoagulante : ACD-A (Pharm. Eur.) : acide citrique, citrate de sodium, dextrose
- solution additive de conservation T-PAS+, composition :
 - *0.030% Chlorure de Magnésium hexahydraté
 - *0.037% Chlorure de Potassium
 - *0.105% Dihydrogénophosphate de Sodium dihydraté
 - *0.318% Citrate de Sodium dihydraté
 - *0.405% Chlorure de Sodium
 - *0.442% Acétate de Sodium trihydraté
 - *0.769% Hydrogénophosphate de Sodium dodecahydraté

Actions, propriétés pharmacologiques :

Les substances actives des PS09R/PS89R sont des plaquettes intactes du point de vue morphologique et fonctionnel qui jouent un rôle important dans l'hémostase. Pendant la conservation, leurs fonctions se dégradent progressivement, des substances internes sont libérées.

La déleucocytation, par centrifugation pendant l'aphérèse, réduit la teneur résiduelle en leucocytes à $< 1,0 \times 10^6$ par unité de PS09R/PS89R, permettant ainsi d'améliorer la tolérance transfusionnelle, de prévenir les réactions fébriles non hémolytiques (RFNH), de réduire sensiblement le risque d'allo-immunisation contre les antigènes leucocytaires et de prévenir la transmission de certains agents infectieux (comme par exemple le CMV).

L'intérêt de la solution additive de conservation est de réduire le volume de plasma résiduel (ratio [plasma/volume total] d'environ 40%) dans le but de diminuer l'incidence des effets secondaires de type allergique et les TRALI.

L'inactivation des pathogènes consiste en une étape supplémentaire de traitement des PS09R/PS89R par le système INTERCEPT™ de la société Cerus. Le dispositif utilise l'amotosalen (un composé de psoralène synthétique photoactif) et l'illumination par des rayons ultraviolets (UVA) à faible énergie afin de traiter les composants plaquettaires de manière photochimique.

Pendant le traitement, lors de l'illumination par rayons UVA de 320 à 400 nm, l'amotosalen forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques, empêchant leur fonctionnement et leur réplication. Ainsi ce traitement réduit la charge ou inactive des virus, des bactéries et certains parasites. Il inactive également les lymphocytes T résiduels, permettant de prévenir une réaction greffon contre hôte liée à la transfusion et donc de s'affranchir d'une irradiation de ces produits.

Indications :

Les thrombopénies d'origine centrale (insuffisances médullaires) ou périphériques (saignements, consommation, destruction) et les thrombopathies (constitutionnelles ou acquises). Avant de traiter une diathèse hémorragique, leur étiologie doit être élucidée dans la mesure du possible.

Les transfusions de plaquettes trouvent leur indication majeure dans le traitement et – dans certaines conditions – dans la prévention des hémorragies liées aux troubles de la production et aux troubles fonctionnels congénitaux. Dans les troubles

fonctionnels acquis et dans les troubles de consommation, les transfusions de plaquettes ne constituent généralement que des interventions d'urgence et un compromis thérapeutique.

Transfusions prophylactiques : En ce qui concerne la numération plaquettaire, il n'existe pas de seuil universel régissant la transfusion de plaquettes. Toutefois et à titre indicatif, il existe des préconisations (*Haute autorité de santé (France) – Recommandation de bonne pratique - Transfusion de plaquettes : produits, indications – Octobre 2015 : www.has-sante.fr*) :

- < 10 G/L en l'absence de facteur de risque hémorragique
- < 20 G/L en cas de fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, infection, HTA, mucite de grade ≥ 2 , lésion potentiellement hémorragique, décroissance rapide de la numération plaquettaire en 72h ;
- < 50 G/L si geste invasif (dont la ponction lombaire ou la rachianesthésie) ou intervention chirurgicale programmée, ou en cas de CIVD-fibrinolyse ;
- < 80 G/L si anesthésie péridurale ;
- < 100 G/L en cas d'intervention chirurgicale sur le système nerveux central.

Ces seuils sont à pondérer par l'existence de circonstances cliniques potentialisant le risque hémorragique. Ces facteurs sont les suivants :

- Pathologie de l'hémostase associée, notamment en cas de CIVD ;
- Altérations des fonctions plaquettaires induites par des médicaments ou des pathologies associées : hémopathies (gammopathies monoclonales, myélodysplasies), pathologies rénales ;
- Hypothermie ;
- Anémie ;
- Etat de choc persistant ;
- Sepsis ;
- Hypersplénisme.

Transfusions curatives (contextes hémorragiques importants ou transfusion massive), pour contrôler le syndrome hémorragique en association aux CGR et au plasma, selon les recommandations en vigueur.

Pour les indications particulières, se référer aux recommandations en vigueur, notamment pour les indications en obstétrique, néonatalogie, neurochirurgie, transplantation hépatique, chirurgie cardiaque.

CIVD : La transfusion plaquettaire n'est pas un traitement de première intention, sauf lorsque la thrombopénie et les manifestations hémorragiques sont au premier plan et ne se corrigent pas rapidement malgré la mise en œuvre d'un traitement étiologique. Les CIVD au cours des leucémies aiguës, en particulier pro-myélocytaires constituent des cas particuliers pour lesquels la transfusion plaquettaire est recommandée s'il existe des signes hémorragiques ou pour maintenir un taux de plaquettes > 50 G/L.

Dans les situations suivantes, la transfusion de plaquettes est inutile ou contre-indiquée, sauf en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital :

- HELLP Syndrome
- Purpura thrombopénique idiopathique
- Hypersplénisme
- Purpura thrombopénique auto-immune
- Thrombopénies médicamenteuses
- Thrombopénie induite par l'héparine (augmentation du risque thrombotique)
- Micro-angiopathies thrombotiques
- Purpura post-transfusionnel hémorragique

Contre-indications :

Des réactions allergiques du receveur contre des substances plasmatiques ou des solutés ajoutés (anticoagulant et solution de conservation, amotosalen ou psoralènes) doivent être prises en compte.

Les concentrés plaquettaires traités par INTERCEPT™ ne doivent pas être prescrits aux nouveau-nés qui suivent un traitement de photothérapie utilisant des appareils émettant une longueur d'onde dont le pic est inférieur à 425 nm, et/ou dont la limite inférieure de la largeur de la bande d'émission est inférieure à 375 nm, en raison du risque d'érythème lié à une interaction potentielle entre les rayons ultraviolets (inférieurs à 400 nm) et l'amotosalen résiduel.

La grossesse et l'allaitement ne sont pas des contre-indications.

Mesures de précaution pour l'utilisation :

- Il convient de sélectionner dans la mesure du possible, un PS09R/PS89R de même groupe ABO que le receveur (transfusion iso-groupe).

Si des unités ABO iso-groupes ne sont pas disponibles, il y a lieu de procéder en première intention à des transfusions ABO-compatibles en respectant les règles de Landsteiner (les mêmes que pour les concentrés érythrocytaires), sinon à des transfusions incompatibles. Une transfusion ABO incompatible peut altérer le rendement transfusionnel.



- Un PS09R/PS89R contenant des hémolysines anti-A et/ou anti-B ne doit pas être transfusé à un patient porteur du ou des antigènes correspondants. Dans ce cas, l'étiquette de la poche mentionne le(les) groupe(s) ABO autorisé(s) chez le receveur.
- Les femmes pas encore ou déjà en âge de procréer, de phénotype Rhésus D négatif (Rh D- ou RH : -1), doivent recevoir si possible des PS09R/PS89R Rh D- (à cause des hématies résiduelles présentes dans la poche); dans le cas contraire le prescripteur doit envisager le recours aux immunoglobulines anti-RhD pour prévenir une allo-immunisation anti-D dans les 72 heures.
- Toute transfusion doit être réalisée dans un environnement permettant la surveillance du patient.
- Juste avant la transfusion sanguine, le PS09R/PS89R doit être soumis à un contrôle visuel : intégralité de la poche, couleur jaune, absence de particules (agrégats), présence d'un tournoiement (swirling); en cas d'anomalie apparente le PS09R/PS89R ne doit pas être transfusé.
- Les PS09R/PS89R sont administrés par voie intraveineuse avec une trousse de perfusion standard comportant un filtre intégré de 170-200 µm.
- Quand la trousse de perfusion est insérée dans la poche, le PS09R/PS89R doit être transfusé sans délai.
- La vitesse de transfusion doit être adaptée à l'état clinique du patient. A titre indicatif, chez l'adulte à compétence cardiaque normale, le débit est de 10 à 15 ml/min. (2 à 5 ml/min les 15 premières minutes).

Interactions et incompatibilités :

Des interactions avec d'autres substances ne sont pas connues. Des solutés hypotoniques peuvent induire des lésions des plaquettes, des solutés contenant du calcium peuvent provoquer des caillots : pour cette raison ces substances doivent être administrées par voie séparée. L'addition de médicaments dans la poche PS09R/PS89R ou dans la voie veineuse est proscrite.

Posologie et voie d'administration :

Elle est variable, suivant la gravité du déficit (quantitatif et/ou qualitatif) plaquettaire.

En général, les doses et les débits préconisés sont :

- adulte : 0,5 à 0,7 10^{11} / 10 kg de poids
- en pédiatrie : 0,7. 10^{11} / 10 kg de poids
- en néonatalogie : 0,1 à 0,2. 10^{11} /kg ou 15 ml/kg sans dépasser 20 ml/kg

Chez les patients avec saignements actifs la posologie doit être adaptée en fonction de l'hémorragie.

Dans tous les cas, il est nécessaire de déterminer l'efficacité transfusionnelle chez le patient :

- Cliniquement : arrêt de l'hémorragie (traitement curatif), absence de signe hémorragique (traitement prophylactique) ;
- Biologiquement : par la détermination de la numération plaquettaire AVANT la transfusion et 24 heures APRES la transfusion et par le calcul d'un des 2 rapports suivants :

- **Rendement transfusionnel plaquettaire ou pourcentage de récupération**

$$RTP = \frac{NP \text{ post-transf. (G/l)} - NP \text{ pré-transf. (G/l)} \times \text{poids (kg)} \times 0,075}{\text{Nb de plaquettes transfusées } (.10^{11})}$$

RTP normal : ≥ 0.2

- **Corrected count increment**

$$CCI = \frac{NP \text{ post-transf. (G/l)} - NP \text{ pré-transf. (G/l)} \times \text{surface corp (m}^2\text{)} \times 100}{\text{Nb de plaquettes transfusées } (.10^{11})}$$

CCI normal : ≥ 7

*Surface corporelle : $0,00718 \times \text{taille (m)}^{0,725} \times \text{poids (kg)}^{0,524}$ (Dubois et Dubois)

On parle d'inefficacité transfusionnelle quand 24 heures après une seconde transfusion d'une quantité de plaquettes adaptée au poids du patient, ABO compatible, et conservée depuis moins de 72 heures, on constate un RTP < 0,2 ou un CCI < 7.

Dans ce cas, il convient de calculer les rendements transfusionnels 1h et 24h après la transfusion. Un rendement transfusionnel (RTP) > 0,2 une heure après la transfusion, mais inférieur à ce taux après 24 heures, peut être un argument évoquant une cause non immunologique d'inefficacité transfusionnelle liée au patient (*Le conseil transfusionnel : de la thérapeutique consensuelle aux alternatives adaptées*, R. Courbil, P. Fabrigli, D. Legrand et F. Roubinet, Etablissement Français du Sang, John Libbey Eurotext).

Effets secondaires :

Une réaction transfusionnelle indésirable peut survenir pendant ou au décours de la transfusion :

- Incidents immunologiques :
 - o allo-immunisation anti-HLA (moins fréquente depuis la déleucocytation systématique), responsable d'un syndrome frisson-hyperthermie et parfois d'une inefficacité transfusionnelle ;
 - o allo-immunisation anti-HPA, responsable d'une inefficacité transfusionnelle ;
 - o allo-immunisation anti-érythrocytaire, en raison des hématies résiduelles présentes dans la poche ;
 - o réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) chez les patients ayant une immunodépression sévère (la prévention consiste à délivrer des produits irradiés ou ayant subi un traitement type INTERCEPT™) ;
 - o purpura thrombopénique hémorragique post-transfusionnelle ;
 - o hémolyse due à la présence d'anticorps ABO à titre élevé.
 - Réactions allergiques (pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique), liées à la présence d'anticorps anti-IgA chez les patients déficients en IgA, ou d'anticorps d'autres spécificités (dirigés contre des protéines sériques, des médicaments, des toxiques, ...) ;
 - Réaction fébrile non-hémolytique (RFNH), malgré la déleucocytation, liée à l'accumulation de cytokines pyrogéniques exogènes dans le PS09R/89R pendant le stockage ;
 - Réaction pulmonaire aiguë (TRALI, transfusion related acute lung injury) ;
 - Surcharge volémique (TACO, transfusion associated circulatory overload) ;
 - Risques microbiologiques :
 - o infections bactériennes transmises par la transfusion (IBTT), pouvant aller jusqu'au choc septique
 - o transmission d'agents infectieux inconnus ou dont l'absence n'est pas systématiquement contrôlée (virus, parasites ...)
 - o transmission exceptionnelle de maladies infectieuses virales, liée à la fenêtre diagnostique : HIV, HBV, HCV
- Les risques microbiologiques liés au produit sont extrêmement faibles, du fait de la sélection des donneurs (bénévoles, en bonne santé), de la technique de prélèvement, des tests de qualification biologique des dons (sérologies HIV1/2, HCV, HBV, Syphilis et PCR HIV-1/2, HCV, HBV, HAV, Parvovirus B19 et HEV), des procédés de fabrication (déleucocytation systématique) et des conditions de conservation.

Dans le cadre de l'hémovigilance, le médecin traitant doit notifier à l'autorité de tutelle toute réaction transfusionnelle ou effet secondaire indésirable, à l'aide du formulaire réglementaire émis par le ministère de la Santé.

Mesures d'urgence :

En cas d'effet indésirable immédiat, la transfusion sanguine doit être interrompue de suite ; l'accès veineux doit être conservé et les mesures adéquates d'urgence administrées.

Durée de conservation et règles de conservation :

- Le PS09R/PS89R traité par le système INTERCEPT™ se conserve jusqu'au 7^{ème} jour, à compter du prélèvement, à une température de +20° à +24° C, sous agitation douce et continue ;
- Après la date de péremption (indiquée sur l'étiquette du produit), le PS09R/PS89R ne doit plus être utilisé.
- L'hôpital doit assurer un transport interne dans des conditions garantissant l'intégrité du produit.

Autres précautions :

Pour les indications des qualificatifs et des transformations disponibles pour ce produit, se référer aux recommandations en vigueur.