



Expérience régionale d'organisation de la distribution/délivrance des concentrés de plaquettes

Rémi Courbil
Éric Resch
Annie-Claude Manteau,
Sandrine Van Laer
Solenn Pigny
Pascale Renom
Danièle Lagniez
Sylvie Masson
Fabien Bruwaert
Françoise Hau
Établissement français du sang Hauts-
de-France - Normandie, France

Tirés à part : A-C Manteau
Annie-Claude.manteau@efs.sante.fr

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir
aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Regional experience organising platelet concentrates

Concentrés de plaquettes, délivrance, distribution, transfusion sanguine
Platelet concentrates, delivery, distribution, blood transfusion

Résumé

En matière de transfusion de concentrés de plaquettes (CP), le mélange de CP (MCP) est désormais le produit de référence tant sur le plan médical que sur le plan économique. Le CP d'aphérèse (CPA), quant à lui, répond à des situations médicales et organisationnelles plus restrictives. L'organisation régionale de la chaîne transfusionnelle doit s'adapter à cette réalité pour faire converger au mieux la distribution/délivrance de CP et les besoins des patients. Parmi les indicateurs de surveillance de cette gestion des CP, figurent la quantité de principe actif (QPA), la durée de conservation, le ratio QPA/poids du patient ainsi que le taux de péremption. Cet équilibre entre besoin et offre reste fragile et peut être remis en cause à tout instant.

Abstract

For platelet concentrate (PC) transfusion, platelet concentrate mix (PCM) is reference product both medically and economically. The apheresis platelet concentrate (APC) responds to more restrictive medical and organisational situations. Regional organisation of transfusion chain must adapt to ensure that distribution/delivery of PC and needs of patients converge as much as possible. Indicators for monitoring PC management include the quantity active ingredient (QPA), shelf-life, QPA/patient weight ratio and expiry rate. This balance between need and supply remains can be challenged at any time.

L'Établissement français du sang Hauts-de-France – Normandie (EFS HFNO) couvre un vaste territoire de 61 819 km², comptant plus de 9,3 millions d'habitants avec des densités de population variant de 48 à 452 habitants/km². Ce territoire est constitué de deux régions administratives, les Hauts-de-France et la Normandie, correspondant à dix départements.

Pour citer cet article : Courbil R, Resch É, Manteau AC, Van Laer S, Pigny S, Renom P, Lagniez D, Masson S, Bruwaert F, Hau F. Expérience régionale d'organisation de la distribution/délivrance des concentrés de plaquettes. *Hématologie* 2020 ; 26(5) : 262-280. doi : 10.1684/hma.2020.1574

L'EFS HFNO dispose de 14 sites de délivrance, en regard des 174 établissements de santé (ES) réalisant des transfusions, d'un plateau technique de qualification biologique du don (QBD) et de deux plateaux techniques de préparation des produits sanguins labiles (PSL) au sein desquels sont fabriqués les concentrés de plaquettes (CP).

Ces CP sont préparés à partir de prélèvements soit de sang total, soit d'aphérèse (simple ou mixte). Depuis novembre 2017, tous ces CP, à l'exception notable des CP cryoconservés (CP_{cryo}), bénéficient d'un traitement d'atténuation d'agents pathogènes qui offre un large spectre d'action contre les bactéries, les virus et les parasites, et qui inactive les lymphocytes T.

En 2019, l'EFS HFNO est le deuxième établissement de l'EFS en termes de délivrance de CP, avec 41 468 poches de CP délivrées au bénéfice de 7 607 patients transfusés.

Dans plus de 83 % des cas, il s'agit de mélanges de CP (MCP).

Nous décrivons ici l'organisation régionale mise en place pour répondre quotidiennement aux besoins transfusionnels en CP en illustrant des résultats d'activité de l'année 2019. La gestion de ce PSL est éminemment complexe – du fait, entre autres, de sa brève durée de vie – et implique tous les maillons d'une chaîne transfusionnelle dont la réactivité doit être la qualité première [1].

La délivrance des concentrés de plaquettes

En 2019, 364 591 PSL ont été délivrés à l'EFS HFNO :

- 80,4 % étaient des concentrés de globules rouges,
- 11,4 % des CP,
- 8,2 % des plasmas thérapeutiques.

Les concentrés de plaquettes délivrés

En 2019, 41 468 poches de CP ont été délivrées dont 83,1 % (34 460 poches) de MCP et 16,9 % (7 008 poches) de CP d'aphérèse (CPA). Ceci correspond à 324 422 unités thérapeutiques de plaquettes (une unité thérapeutique de plaquettes équivaut à $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes) ou quantité de principe actif (QPA). Ces cessions sont en légère augmentation (+1,4 %) par rapport à 2018.

Rappelons ici que le choix final du CP délivré revient au site de délivrance de l'EFS HFNO, tenant compte légitimement de son stock de CP disponibles et des facteurs influençant la recirculation plaquettaire [2].

Critères de choix entre les différents types de concentrés de plaquettes

Trois types de CP sont actuellement disponibles : les MCP, les CPA et les CP_{cryo}. D'un point de vue médical, il faut considérer aujourd'hui qu'un patient chez qui une transfusion de CP est prescrite peut recevoir indifféremment un MCP ou un CPA [2]. Du point de vue des économies de santé, le recours préférentiel au MCP paraît actuellement justifié [3] (tableau 1).

Toutefois, deux situations médicales imposent le recours au CPA [2] :

- chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA (pour *human leukocyte antigen*) et/ou HPA (pour *human platelet antigen*) responsables d'un état réfractaire, il est recommandé de rechercher des donneurs de phénotype HLA et/ou HPA identique ou proche de celui du patient, afin de transfuser des CPA les plus compatibles possibles. Ces donneurs sont prélevés par aphérèse pour préparer un CPA (*preuve scientifique établie*),
- quand il y a nécessité d'adapter la dose à transfuser dans le cadre d'une préparation pédiatrique, plus particulièrement chez le petit enfant et en



Tableau 1

Tarification des principaux CP tenant compte de la QPA.

Tranche d'unité thérapeutique de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes	Tarif unitaire au 01/01/2019*	
	MCP	CPA
Tranche $< 1,5 \times 10^{11}$ plaquettes	82,11 €	/
Tranche de $1,5$ à $< 2 \times 10^{11}$ plaquettes	123,17 €	/
Tranche de 2 à $< 2,5 \times 10^{11}$ plaquettes	164,23 €	238,13 €
Tranche de $2,5$ à $< 3 \times 10^{11}$ plaquettes	205,29 €	297,65 €
Tranche de 3 à $< 3,5 \times 10^{11}$ plaquettes	246,35 €	357,17 €
Tranche de $3,5$ à $< 4 \times 10^{11}$ plaquettes	287,41 €	416,69 €
Tranche de 4 à $< 4,5 \times 10^{11}$ plaquettes	328,47 €	476,21 €
Tranche de $4,5$ à $< 5 \times 10^{11}$ plaquettes	369,53 €	535,73 €
Tranche de 5 à $< 5,5 \times 10^{11}$ plaquettes	419,59 €	595,25 €
Tranche de $5,5$ à $< 6 \times 10^{11}$ plaquettes	451,65 €	654,77 €
Tranche de 6 à $< 6,5 \times 10^{11}$ plaquettes	492,71 €	714,29 €
Tranche de $6,5$ à $< 7 \times 10^{11}$ plaquettes	533,77 €	773,81 €
Tranche de 7 à $\leq 7,5 \times 10^{11}$ plaquettes	/	833,33 €
Tranche $> 7,5 \times 10^{11}$ plaquettes	/	893,85 €

* à cette tarification par tranche, doit être ajoutée la majoration pour transformation « cryoconservé » qui s'élève à 129,47 € pour un CP cryoconservé.

néonatalogie, la seule possibilité, en accord avec la réglementation, est de prendre une fraction de CPA (*accord d'experts*).

Ainsi, en 2019, 348 CPA phénotypés HLA ont été délivrés (soit 0,84 % des CP délivrés et 5 % des CPA) et, pour une préparation pédiatrique, 940 fractions de CPA-unités pédiatriques (UP) ont été délivrées (soit 2,2 % des CP délivrés et 13,4 % des CPA).

Outre ces deux situations médicales bien connues des prescripteurs, trois autres situations « organisationnelles » peuvent nécessiter le recours au CPA :

- la fabrication des CP_{cryo} préparés aujourd'hui exclusivement à partir de CPA (même si, réglementairement, cette transformation est aussi applicable aux MCP),
- l'anticipation de périodes d'approvisionnement difficiles en MCP (collectes de sang total moins performantes, notamment lors des périodes de grands ponts avec un recours massif aux prélèvements de CPA),
- la nécessité de maintenir une pratique de prélèvement de CPA (habilitation des personnels) en cas de problème sur la filière MCP (plan de continuité d'activité).

Il est recommandé d'utiliser des CP_{cryo} dans les situations suivantes [2] :

- la mise à disposition des plaquettes ayant un phénotype HPA et, éventuellement, HLA rare (*présomption scientifique*),
- l'utilisation exceptionnelle dans le but de répondre à une difficulté majeure d'approvisionnement (*accord d'experts*).

Ainsi l'EFS HFNO dispose de deux zones de stockage de CP_{cryo} : l'une est située à Lille et l'autre à Bois-Guillaume.

En 2019, 34 CP_{cryo} ont été délivrés (soit 0,08 % des CP délivrés et 0,5 % des CPA délivrés) dans le cadre de prescriptions de CPA phénotypés HPA (huit, soit 0,1 % des CPA délivrés) et de difficultés majeures d'approvisionnement (26, soit 0,4 % des CPA délivrés).

À noter qu'à l'EFS HFNO, nous disposons de quelques unités cryoconservées HPA-1a et HPA-5b négatives. Ceci nous permet de délivrer, en cas de thrombopénie néonatale sévère suspecte d'allo-immunisation *et en cours de bilan*, une unité potentiellement compatible dans plus de 95 % des cas.

Facteurs liés aux produits influençant la recirculation plaquettaire

Quatre principaux facteurs sont à prendre en compte dans le choix du CP délivré [2] :

- la QPA,
- la transformation associée,
- la durée de conservation,
- la compatibilité ABO.

La quantité de principe actif

La QPA contenue dans le CP transfusé est un élément important, à étudier en corrélation avec le poids du patient, pour tendre au plus près des recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) et de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [2].

En 2019, la QPA moyenne par type de produit était de :

- $3,54 \times 10^{11}$ pour les MCP,
- $4,39 \times 10^{11}$ pour les CPA.

La transformation associée

La transformation par cryoconservation, précédemment abordée, n'est jamais prescrite en tant que telle. Les transformations de déplasmatisation et de réduction de volume entraînent une diminution de la recirculation des plaquettes. Ces transformations sont rarement prescrites ; pour autant, elles le sont très généralement à bon escient.

En 2019, 118 transformations pour déplasmatisation ont été réalisées sur des CP délivrés (56 MCP et 62 CPA) et 129 transformations pour réduction de volume (59 MCP et 70 CPA). L'ensemble, soit 247 transformations, correspond à 0,6 % des CP délivrés, ce qui représente un pourcentage faible.

La durée de conservation

La durée de conservation des CP est un facteur très étudié par les prescripteurs. En effet, la recirculation plaquettaire diminue progressivement au cours de la conservation pour aboutir, après cinq jours de conservation, à une valeur comprise entre 70 et 80 % de la valeur attendue au premier jour de conservation. Désormais, avec une durée de conservation des CP autorisée à sept jours du fait du traitement



Tableau 2

Âge des CP lors de leur délivrance.								
CP délivrés	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Total
N	13	4 270	11 381	12 431	9 758	2 886	729	41 468
%	0 %	10 %	27 %	30 %	24 %	7 %	2 %	100 %

d'atténuation d'agents pathogènes [4] (technique qui entraîne une libération habituelle des CP plus tardive et plutôt à partir de J2), l'âge des CP lors de leur délivrance est un indicateur suivi de près.

En 2019, les pourcentages de délivrance des CP entre J1 et J7 étaient tels qu'indiqué dans le *tableau 2*.

La compatibilité ABO

Il est possible de transfuser des CP dans toutes les combinaisons de groupes sanguins ABO et ce, en l'absence d'hémolyse (titre élevé d'anticorps anti-A ou anti-B immuns présent dans le CP). Il est en revanche préférable, autant que faire se peut, de transfuser des CP antigéniquement compatibles avec le receveur dans le système ABO (*présomption scientifique*) [2].

En 2019, 167 CP ont été transfusés en incompatibilité ABO (0,4 % des CP délivrés) du fait de l'indisponibilité, sur site, de CP ABO identique ou compatible.

Les établissements de santé transfuseurs

Parmi les 174 ES réalisant des transfusions de PSL à l'EFS HFNO, 133 ont transfusé des CP en 2019.

Ces ES peuvent être répartis en trois catégories (*figure 1*) :

- les ES réalisant entre 1 000 et 10 000 transfusions annuelles de CP : ils sont au nombre de huit, totalisant 73,6 % des CP délivrés, soit 30 511 CP,
- les ES effectuant de 200 à 1 000 transfusions annuelles de CP : ils sont 15, délivrant 16 % des CP (6 643),
- les ES réalisant moins de 200 transfusions annuelles de CP : il y en a 110, représentant 10,4 % des CP délivrés, soit 4 314 CP.

Il est à noter que 38 ES (28,6 % des ES transfuseurs de plaquettes) sont situés dans la même ville que l'un des 14 sites d'immunohématologie et délivrance (IH/DEL) de l'EFS HFNO et représentent à eux seuls 85,4 % des CP délivrés (soit 35 398 CP). La proximité des 14 sites d'IH/DEL auprès des principaux ES transfuseurs de CP présente l'intérêt de limiter les lieux de stockage des CP. Cette limitation de la dispersion des stocks de CP permet ainsi de faciliter leur gestion, tenant compte des différents critères de choix, et de maîtriser leur péremption.

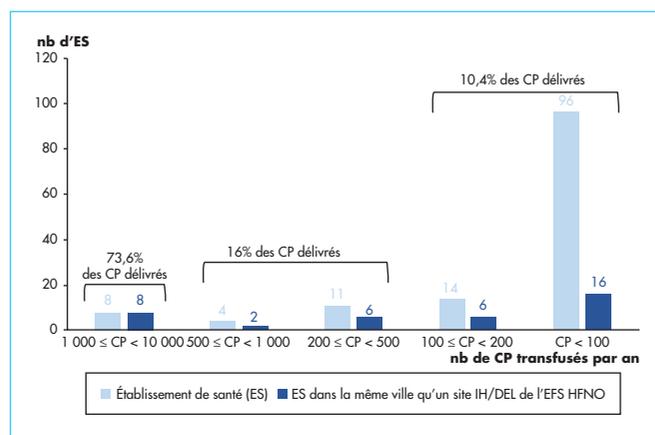
Les patients transfusés

En 2019, 66 159 patients ont été transfusés dans les 174 ES du territoire de l'EFS HFNO.

Parmi ceux-ci, 7 607 (11,5 %) ont bénéficié des 41 468 CP délivrés, ce qui correspond à une QPA moyenne de $21,3 \times 10^{11}$ par patient sur l'année.

La posologie habituelle [2], en transfusion prophylactique et curative de CP, est de $0,5$ à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids du patient (*accord d'experts*).

FIGURE 1



Nombre de CP transfusés par ES.

À noter que chez le sujet obèse, des valeurs situées dans la partie basse de la précédente fourchette sont acceptables en raison d'un ratio volume circulant/poids diminué.

En situation néonatale, la posologie souhaitée est de $0,1$ à $0,2 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids de l'enfant, soit 15 mL/kg – sans dépasser 20 mL/kg.

Ainsi, en 2019, les pourcentages de délivrance des CP tenant compte des recommandations HAS/ANSM [2], dans le ratio QPA du CP délivré/poids du patient, sont tels qu'indiqué dans le [tableau 3](#).

Si 19 656 CP sont délivrés avec un ratio QPA du CP/poids du patient en conformité avec les recommandations, il est important de s'interroger sur les conséquences des deux autres situations.

Concernant un ratio QPA du CP/poids du patient supérieur aux recommandations, nous savons que d'un point de vue médical, cela n'a pas de conséquence défavorable pour le patient.

Concernant un ratio QPA du CP/poids du patient inférieur aux recommandations, nous ne savons pas, d'un point de vue médical, si cela a un impact sur un risque hémorragique et la prévention de sa survenue.

L'organisation de la production et de la distribution/délivrance des concentrés de plaquettes

L'organisation de la production et de la mise à disposition des CP implique l'ensemble des maillons de la chaîne transfusionnelle.

À cet effet, à l'EFS HFNO, une réunion bimensuelle associe les principaux acteurs (prélèvement, préparation, distribution, délivrance, direction médicale, etc.) pour :

- définir le stock cible régional de CP (quantité et qualité) ;
- définir les stocks cibles pour chaque site d'IH/délivrance ;
- assurer le suivi des stocks de CP en fonction de l'évolution des prélèvements et des péremptions.

Nous décrivons ici les principaux maillons de cette chaîne ([figure 2](#)).

Le prélèvement

Le prélèvement, soit de sang total, soit d'aphérèse (cytaphérèse ou aphaérèse mixte) permet la fabrication des CP.



Tableau 3

Ratio QPA du CP délivré/poids du patient.				
CP délivrés	Ratio inférieur aux recommandations	Ratio conforme aux recommandations	Ratio supérieur aux recommandations	Total
N	12 233	19 656	9 579	41 468
%	29,5 %	47,4 %	23,1 %	100 %

Lieux de prélèvements

Le prélèvement de sang total est réalisé soit en collectes mobiles, soit en maisons du don (MDD), à l'aide d'un dispositif médical unique (DMU) dit quintuple.

En 2019, 4 183 collectes mobiles ont été organisées, du lundi au dimanche, sur l'ensemble du territoire régional. Soixante-quatre pour cent (64 %) des DMU utilisés pour le prélèvement de sang total sont des poches quintuples permettant ainsi la fabrication de MCP. Ceci découle, bien en amont, d'un travail collaboratif mensuel entre la responsable régionale de la distribution et de la gestion des stocks et l'ordonnanceur régional des prélèvements.

Les cytophèreses, quant à elles, sont réalisées dans quatre de nos dix MDD à l'aide de deux types de séparateurs : Terumo et Fresenius.

En 2019, 2 687 donneurs ont été sollicités pour des aphaèreses plaquettaires dans ces quatre MDD.

Critères de sélection des donneurs

Les critères de sélection des donneurs de sang sont définis réglementairement [5]. Les principaux, selon le type de don, sont rappelés dans le [tableau 4](#).

Par ailleurs, il existe un risque d'inefficacité du CP en cas de prise, par le donneur, de médicament inhibiteur de la fonction plaquettaire. Ainsi, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens entraîne, spécifiquement pour la production de CP, une contre-indication de 24 h après l'arrêt du traitement et celle d'acide acétylsalicylique une contre-indication de cinq jours après l'arrêt du traitement. Enfin, depuis 2011, dans l'objectif de réduire le risque de syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) immunologique, et sans que cela ne soit inscrit dans la réglementation, les CPA proviennent de donneurs masculins, de femmes nullipares/nulligestes ou de femmes ayant eu des enfants mais dont le test de recherche d'anticorps anti-HLA de classes I et II est négatif (ce dépistage n'est pas systématique : il est réalisé chez les femmes, déjà donneuses régulières d'aphérèse, ayant présenté une grossesse).

Concentrés de plaquettes d'aphérèse HLA et/ou HPA-compatibles

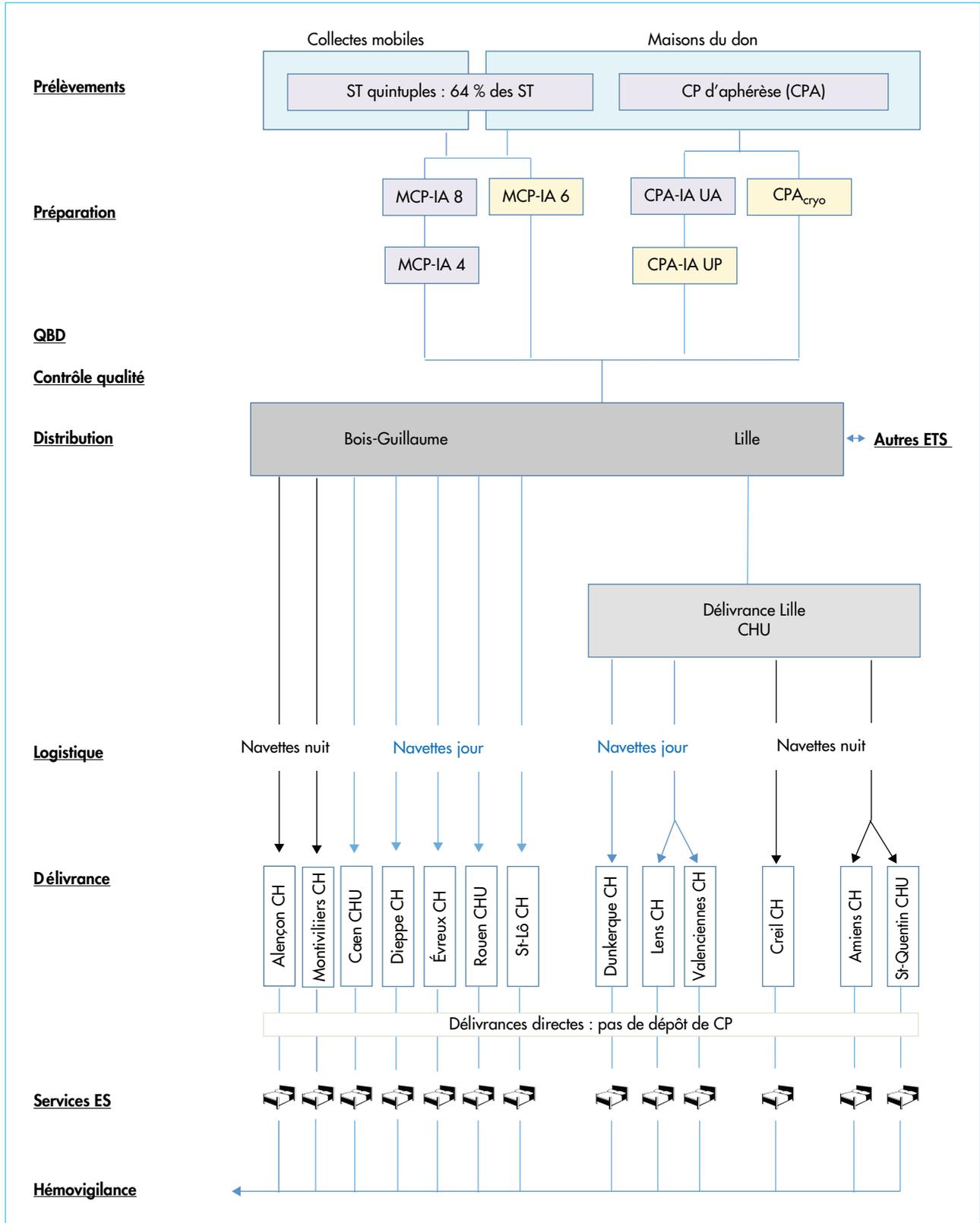
Sept mille huit (7 008) CPA ont été délivrés en 2019, dont 348 pour des prescriptions de produits phénotypés HLA (5 %) et huit pour des prescriptions de produits phénotypés HPA (0,1 %). Les besoins régionaux en CPA phénotypés sont largement couverts.

Par ailleurs, 14 CPA phénotypés HLA ont été distribués à d'autres établissements de transfusion sanguine (ETS), dans le cadre de la solidarité nationale.

Le nombre de CPA indispensables pour assurer les besoins annuels des patients en transfusion de plaquettes HLA ou HPA compatibles, tant au niveau régional que pour répondre aux sollicitations nationales, peut ainsi être estimé, avec une marge de sécurité suffisante, entre 500 et 1 000, soit 1,2 à 2,4 % des CP délivrés.



FIGURE 2



Chaîne transfusionnelle : des prélèvements à la délivrance de concentrés de plaquettes.



Tableau 4

Critères de sélection des donneurs de sang selon le type de don.

Critères de sélection	Aphérèse plaquettaire	Sang total
Limite d'âge	18-65 ans	18-70 ans
Intervalle entre deux dons	4 semaines (entre un don de plaquettes et tout don cellulaire)	8 semaines (entre un don de sang total et tout don de CGR)
Fréquence des dons	♀ et ♂ : ≤ 12 dons/an	♂ : ≤ 6 dons/an ♀ : ≤ 4 dons/an
Volume de prélèvement	≤ 13 % du VST estimé (max : 650 mL)	≤ 13 % du VST estimé (max : 500 mL)
Caractéristiques biologiques	Numération de plaquettes ≥ 150 G/L	♂ : Hb ≥ 130 g/L ♀ : Hb ≥ 120 g/L

Cela nécessite toutefois de disposer en amont d'un fichier de donneurs de cytophérèse typés HLA et/ou HPA.

Actuellement, dans notre fichier régional, plus de 1 000 donneurs actifs de cytophérèse sont typés HLA et 16 sont typés HPA.

Notre procédure régionale prévoit un typage HLA systématique du donneur dès son troisième don en cytophérèse. Cela permet de bénéficier d'un fichier constamment enrichi. Ainsi, en 2019, le nombre de typages HLA réalisés chez ces donneurs est de 244.

Quant au typage HPA, il est réalisé pour des donneurs actifs typés HLA à des périodes déterminées et selon un choix à l'aveugle. Ainsi, en 2019, quatre de ces donneurs ont pu être identifiés HPA-1a négatif et HPA-5a négatif.

Il est à noter que la majoration facturée pour le phénotypage HLA, et/ou HPA, de ces CPA est de 16,43 €, tarif qui ne prend pas en compte, outre la réalisation de l'analyse, tout le travail à façon pour la recherche et la convocation du donneur *ad hoc* puis pour la délivrance ciblée de ce produit très spécifique.

La préparation

L'EFS HFNO bénéficie de deux plateaux techniques de préparation des PSL.

Les CP y sont préparés, soit à partir des poches quintuples de sang total, soit à partir des poches d'aphérèses plaquettaires.

Depuis novembre 2017, tous les CP préparés bénéficient d'un traitement d'atténuation d'agents pathogènes par le procédé dit Intercept (IA : illumination du CP aux ultraviolets A en présence d'amotosalen).

Rappelons que ce traitement n'est pas appliqué aux CPA qui seront cryoconservés. Tous les CP sont conservés en solution de conservation. La teneur en plasma résiduel est comprise entre 32 et 47 % [6,7].

Les mélanges de concentrés de plaquettes

Le mélange de CP est constitué à partir de plusieurs dons de sang total homologues (12 au maximum) et de même groupe ABO. La dénomination abrégée est : MCP-IA. Afin de réduire le risque de TRALI immunologique, et sans que cela ne soit inscrit dans la réglementation, depuis 2010, les dons issus de femmes ayant des anticorps anti-HLA sont contre-indiqués à la fabrication de MCP. Depuis 2014, les MCP sont préparés à partir de donneurs masculins, de femmes nullipares/nulligestes et de

femmes ayant eu des enfants mais ces MCP ne doivent pas contenir plus de deux couches leucoplaquettaires (CLP) provenant de femmes non nullipares non testées pour les anticorps anti-HLA (sans que cette mesure ait prouvé son efficacité).
En 2019, 36 107 MCP-IA ont été préparés :

- 29 356 MCP-IA unités divisées (UD), constitués de quatre CLP (QPA moyenne $3,1 \times 10^{11}$) issus de la division de huit CLP,
- 3 671 MCP-IA DS, constitués de huit CLP (QPA moyenne $5,7 \times 10^{11}$) dans des poches dites *double storage*,
- 2 593 MCP-IA LV, constitués de six CLP (QPA moyenne $4,6 \times 10^{11}$) dans des poches dites *large volume*,
- 307 MCP-IA SV, constitués de six CLP (QPA moyenne $4,5 \times 10^{11}$) dans des poches dites *small volume*.

Les concentrés de plaquettes d'aphérèse

Le CP d'aphérèse est une suspension de plaquettes obtenue aseptiquement par aphérèse. La dénomination abrégée est : CPA-IA.

En 2019, 6 156 CPA-IA ont été préparés et plus précisément des CPA-IA unités adultes (UA). À partir de ceux-ci, 974 unités pédiatriques ont été réalisées, il s'agit donc là de CPA-IA UP.

Les concentrés de plaquettes cryoconservés

Les CP_{cryo} sont conservés aseptiquement en présence d'un cryoprotecteur. La congélation intervient dès que possible et au plus tard dans les 24 h après la fin du prélèvement. Cette contrainte réglementaire, liée au délai, est la raison pour laquelle ces CP ne bénéficient pas de la technique d'atténuation d'agents pathogènes. Ainsi, dans les exceptionnelles suspicions d'allergie à l'amotosalen, ces CP_{cryo} peuvent trouver une indication (deux patients concernés dans notre expérience régionale).

En 2019, 34 CPA ont été congelés, avec une durée de conservation de deux ans à une température située entre -85 et -60 °C.

La qualification biologique du don

Le plateau technique de QBD Nord est un des quatre plateaux présents en métropole.

La QBD Nord traite les échantillons venant de l'EFS Ile-de-France (EFS IDF) et de l'EFS HFNO.

La QBD Nord traite en moyenne 2 500 échantillons par jour.

Priorisation des échantillons

Actuellement, les échantillons issus des dons servant à la préparation des CP sont analysés en priorité. Ils sont identifiés par un liseré rouge sur l'étiquette du numéro de don.

Analyses réalisées

Il faut distinguer les analyses obligatoires – définies par le Code de la santé publique – et non obligatoires :

- les analyses obligatoires sont présentées dans le *tableau 5*.
- les analyses non obligatoires sont : dépistage génomique viral du parvovirus B19, de l'hépatite A et de l'hépatite E.

Une proportion importante de CP contenant des hémolysines (titre élevé d'anticorps anti-A ou anti-B présents dans le CP) entraîne une contrainte supplémentaire dans la gestion des CP. En effet, dans ces conditions, la notion de



Tableau 5

Les analyses de QBD obligatoires.	
Qualification immunohématologique	Dépistage des maladies transmissibles
Groupage ABO-RH1 Phénotypage RH-KEL1 Recherche d'anticorps antiérythrocytaires Détection d'anti-A et anti-B immuns > 64 Numération	Syphilis Hépatite B (antigène HBs, anticorps anti-HBc et DGV) VIH (anticorps anti-VIH1 et 2 et DGV) Hépatite C (anticorps anti-VHC et DGV)
Non systématique – Protides – Phénotype étendu	Selon réponse au questionnaire médical – HTLV – Paludisme – Chagas

transfusion isogroupe est indiquée sur l'étiquette du CP pour délivrer ce produit uniquement en vue d'une transfusion à un receveur du même groupe sanguin ABO (verrou sécuritaire informatique).

Le contrôle qualité

Le contrôle qualité (CQ) réalise les contrôles statistiques des CP préparés et qualifiés.

L'objectif principal est de confronter les résultats des procédés de fabrication de chaque type de CP aux seuils de conformité réglementairement définis :

- CQ des MCP-IA 8 CLP : [tableau 6](#),
- CQ des MCP-IA 6 CLP : [tableau 7](#),
- CQ des CPA-IA prélevés sur Terumo BCT : [tableau 8](#),
- CQ des CPA-IA prélevés sur Fresenius : [tableau 9](#).

La distribution

La distribution est la fourniture de PSL, ici des CP, entre différents sites d'un même ETS et à d'autres ETS.

Dans notre organisation régionale, le service distribution est par ailleurs en charge du suivi des principaux indicateurs de la gestion régionale des plaquettes.

Distribution aux différents sites

La distribution régionale approvisionne en CP les 14 sites d'IH/DEL de l'EFS HFNO, tenant compte des stocks idéal et minimal préalablement définis pour chaque site. Cet approvisionnement se fait via un réseau de navettes quotidiennes.

Distribution à d'autres établissements de transfusion sanguine

La distribution de CP à d'autres ETS se fait dans les deux sens : en export et en import.

En 2019, 376 CP ont été cédés à d'autres ETS, au premier rang desquels l'EFS IDF (17 CPA HLA compatibles et 359 MCP). Durant la même période, 83 CP (deux CPA HLA compatibles et 81 MCP) nous ont été envoyés par d'autres ETS, au premier rang desquels l'EFS IDF, grande région à proximité.

Il est intéressant de noter que même une région transfusionnelle dite « autosuffisante », comme celle de l'EFS HFNO, connaît des tensions en termes

Tableau 6

CQ MCP-IA 8 CLP.					
	Volume (mL)	Concentration plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Contenu plaquettaire ($\times 10^{11}$)	Concentration en amotosalen (μM)	pH à péremption (I7)
Seuil de conformité	Volume ≥ 100	Cc Plt ≥ 600	PLT $\geq 2,00$	[IA] $\leq 2,00$	pH $\geq 6,4$
Moyenne	385	1 584	6,10	0,43	7,09
Écart-type	13	145	0,55	0,23	0,10
Médiane	385	1 581	6,08	0,34	7,10
Minimum	347	964	3,80	0,18	6,80
Maximum	434	2 034	7,43	2,03	7,29
Effectif	224	224	224	222	80
Effectif NC	0	0	0	1	0
% NC	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,45 %	0,00 %
NQO	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,250 %
NQL	0 %	0 %	0 %	≤ 5 %	≤ 5 %
Conformité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Commentaires					

Conclusion : procédé conforme.

NC : non conforme, NQO : niveau de qualité observé, NQL : niveau de qualité limite

de distribution de CP. Ainsi, à cinq reprises durant l'année 2019, des approvisionnements venant d'autres ETS, soit qualitatifs (CPA HLA compatibles), soit quantitatifs (MCP), ont été nécessaires.

Suivi des péremptions

Parmi les indicateurs suivis par le service distribution, le taux de péremption des CP est analysé chaque semaine.

L'EFS HFNO a la chance de bénéficier d'un service dit « produits à usage de laboratoire d'enseignement et de recherche » (PLER), particulièrement actif dans la recherche de clients industriels.

En effet, les laboratoires sont régulièrement à la recherche de CP. Dès lors, le service PLER prend contact avec le service distribution pour récupérer, durant les périodes de surstocks, des CP en limite de péremption dépassée. Cette démarche de valorisation permet de limiter fortement le nombre de CP périmés.

En 2019, le bilan est de 43 CPA périmés (neuf CPA UA et 34 CPA UP), soit 0,7 % des CPA préparés, et 1 048 MCP périmés, soit 2,9 % des MCP préparés.

La logistique

Dans un territoire aussi vaste que celui couvert par l'EFS HFNO, la logistique nécessaire à l'acheminement de CP est un maillon essentiel – l'intendance étant souvent le nerf de la guerre !



Tableau 7

CQ MCP-IA 6 CLP.					
	Volume (mL)	Concentration plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Contenu plaquettaire ($\times 10^{11}$)	Concentration en amotosalen (μM)	pH à péremption (J7)
Seuil de conformité	Volume ≥ 100	Cc Plt ≥ 600	PLT $\geq 2,00$	[IA] $\leq 2,00$	pH $\geq 6,4$
Moyenne	310	1 502	4,64	0,31	6,93
Écart-type	31	1 659	0,44	0,18	0,08
Médiane	305	1 511	4,61	0,25	6,93
Minimum	252	1 191	3,43	0,19	6,83
Maximum	345	1 974	5,94	0,97	7,01
Effectif	29	29	29	29	4
Effectif NC	0	0	0	0	0
% NC	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
NQO	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
NQL	0 %	0 %	0 %	≤ 5 %	≤ 5 %
Conformité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Commentaires					

Conclusion : procédé conforme.

La logistique intervient à la fois dans le transport des matières premières (sang total et aphaèreses) depuis les lieux de collecte vers les plateaux techniques de préparation et de qualification, mais aussi dans le transport des produits finis depuis les plateaux de préparation et de distribution vers les sites d'immunohématologie et de délivrance (IH/DEL). C'est ce dernier aspect que nous abordons ici.

La logistique anticipée

Le transport intrarégional utilise la route. Les points de départ sont les services de distribution et des *hubs* intermédiaires peuvent être utilisés avant l'arrivée sur l'un des 14 sites d'IH/DEL (*figure 1*). Ces transports sont très majoritairement internalisés.

Compte tenu de la durée de vie très courte des CP et afin d'arriver dans les plus brefs délais en fonction de la mise à disposition des produits, les transports sont programmés aussi bien de jour que de nuit.

La logistique urgente

Avec un PSL comme le CP, les dépannages intersites restent fréquents, notamment les week-ends et jours fériés.

Pour ce faire, les services d'IH/DEL font appel à des prestataires externes contractualisés permettant de disposer à tout instant, mais au prix fort, d'un transport urgent.

Tableau 8

CQ CPA-IA TERUMO BCT.					
CPA + PLASMA					
	Volume (mL)	Concentration plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Contenu plaquettaire ($\times 10^{11}$)	Concentration en amotosalen (μM)	pH à péremption (I7)
Seuil de conformité	Volume ≥ 100	Cc Plt ≥ 600	PLT $\geq 2,00$	[IA] $\leq 2,00$	pH $\geq 6,4$
Moyenne	342	1 383	4,75	0,33	6,86
Écart-type	26	212	0,87	0,13	0,07
Médiane	351	1 399	4,90	0,30	6,86
Minimum	243	770	1,87	0,12	6,77
Maximum	458	2 027	7,45	1,07	7,01
Effectif	227	227	227	227	8
Effectif NC	0	0	1	0	0
% NC	0,00 %	0,00 %	0,44 %	0,00 %	0,00 %
NQO	0,00 %	0,00 %	0,44 %	0,00 %	0,00 %
NQL	0 %	0 %	0 %	≤ 5 %	≤ 5 %
Conformité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Commentaires					
Conclusion : procédé conforme.					

La délivrance

L'EFS HFNO dispose de 14 sites d'IH/DEL de volume d'activité de délivrance de CP très différent, allant de quatre CP par semaine à plus de 220. Ainsi, la délivrance annuelle de CP par site est-elle variable (*figure 3*).

Ces 14 sites ont délivré, en 2019, 41 468 poches de CP à 133 ES au bénéfice de 7 607 patients.

Ils sont autant de zones de stockage de CP. Leurs niveaux de stock sont en corrélation avec leurs niveaux de cession. Pour autant, la limitation du nombre de zones de stockage reste un des éléments majeurs d'une bonne gestion des CP. La délivrance des CP se fait en conformité avec la réglementation en vigueur [8].

Conservation des mélanges de concentrés de plaquettes et des concentrés de plaquettes d'aphérèse

Les MCP et les CPA doivent être conservés à une température comprise entre +20 et +24 °C sous agitation lente et continue.

Durant la phase de transport, la température doit être maintenue entre +18 et +26 °C ou à température ambiante si la transfusion est immédiate, dès réception. Du fait de la mise en place du traitement d'atténuation des agents pathogènes, la durée de conservation des CP est désormais de sept jours [6,7]. Ce changement a permis d'améliorer la gestion des CP et de réduire notablement leur taux de péremption (passage de 3,8 à 2,5 %).



Tableau 9

CQ CPA-IA FRESENIUS.

CPA + PLASMA					
	Volume (mL)	Concentration plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Contenu plaquettaire ($\times 10^{11}$)	Concentration en amotosalen (μM)	pH à péremption (I7)
Seuil de conformité	Volume ≥ 100	Cc PIt ≥ 600	PLT $\geq 2,00$	[IA] $\leq 2,00$	pH $\geq 6,4$
Moyenne	329	1 408	4,57	0,33	-
Écart-type	46	221	0,62	0,10	-
Médiane	331	1 363	4,47	0,30	-
Minimum	234	1 091	3,47	0,22	-
Maximum	382	1 813	5,49	0,55	-
Effectif	12	12	12	12	-
Effectif NC	0	0	0	0	-
% NC	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	-
NQO	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	-
NQL	0 %	0 %	0 %	≤ 5 %	≤ 5 %
Conformité	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	-

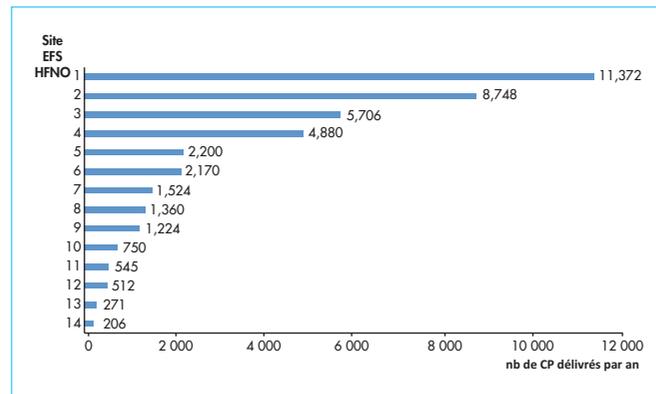
Commentaires

Conclusion : procédé conforme.

Conservation des concentrés de plaquettes cryoconservés

Les CP congelés doivent être conservés, soit à une température inférieure à -130 °C (leur durée de conservation est alors au maximum de trois ans), soit à une température comprise entre -85 et -60 °C (leur durée de conservation est alors au maximum de deux ans).

FIGURE 3



Volume annuel de délivrance de concentrés de plaquettes par site d'IH/DEL.

Leur décongélation est effectuée au bain-marie à 37 ± 2 °C ou par toute autre méthode approuvée par l'ANSM. La décongélation peut être suivie d'une soustraction du cryoprotecteur.
Le délai maximal entre la décongélation et l'utilisation est de 6 h.

L'hémovigilance

Parmi les 1 279 effets indésirables receveurs (EIR) déclarés en 2019 à l'EFS HFNO, 246 étaient associés à la transfusion de CP, soit 19,2 %.
Les quatre principaux EIR liés à la transfusion sanguine sont :

- l'allergie,
- l'allo-immunisation isolée,
- la réaction fébrile non hémolytique (RFNH),
- l'incompatibilité immunologique.

Ces quatre principaux EIR sont retrouvés classiquement dans la transfusion de CP [9, 10].

L'allergie

C'est l'EIR le plus fréquemment déclaré suite à des transfusions de CP, notamment celles des CPA.
En 2019, 55 EIR pour allergie lors de la transfusion de CP ont été déclarés, soit 22,4 % des EIR liés à une transfusion de CP.
Ces EIR sont à relier aux 118 transformations prescrites pour déplasmatisation.

L'allo-immunisation isolée

L'allo-immunisation isolée est la première cause d'EIR liée à la transfusion de PSL.
Lors de la transfusion de CP, elle est plus fréquemment associée à la transfusion de MCP.
En 2019, 44 EIR pour allo-immunisation isolée lors de la transfusion de CP ont été déclarés, soit 17,9 % des EIR liés à une transfusion de CP.

La réaction fébrile non hémolytique

Il s'agit avant tout d'un diagnostic d'exclusion. La RFNH est due à la présence de cytokines dans le CP.
En 2019, 41 EIR pour RFNH lors de transfusion de CP ont été déclarés, soit 16,7 % des EIR liés à une transfusion de CP.

L'incompatibilité immunologique

Plus fréquente avec les CPA, elle est en règle générale de type non érythrocytaire (anticorps anti-HLA) et parfois de type érythrocytaire (ABO ou non ABO).
En 2019, 32 EIR pour incompatibilité immunologique lors de la transfusion de CP ont été déclarés, soit 13 % des EIR liés à une transfusion de CP.

Les objectifs réalisés et les axes d'amélioration de cette organisation

Les indicateurs de surveillance

La surveillance de cette organisation régionale repose sur un certain nombre d'indicateurs.
Il s'agit notamment :

- d'un suivi quotidien :
 - notre « météo plaquettes » affiche le stock réel de CP comparé au stock cible, ainsi qu'un prévisionnel des stocks de CP à cinq jours, tenant compte du



prévisionnel des prélèvements (en collectes mobiles et maisons de don) et des cessions. Elle présente également la répartition du stock des CP en fonction de leur âge (J1 à J7),

- de la répartition du stock de CP en fonction du stock cible de chaque site d'IH/DEL,
- du nombre et de la nature (MCP, CPA et CP_{cryo}) :
 - des CP préparés,
 - des CP délivrés,
 - des CP distribués (en export et en import),
 - d'un suivi hebdomadaire :
- de la QPA moyenne des CP préparés (MCP et CPA),
- de l'âge moyen des CP délivrés (MCP et CPA),
- du ratio QPA du CP délivré/poids du patient,
- du taux de péremption des CP (MCP/CPA).

Les objectifs réalisés

La mission d'autosuffisance régionale en concentrés de plaquettes est atteinte

L'EFS HFNO a su répondre, en 2019, aux besoins des patients à transfuser en CP. Il est important de rappeler que cette autosuffisance régionale a pu être réalisée grâce, en grande partie, à la réactivité de la chaîne transfusionnelle, mais aussi grâce à la solidarité nationale inter-ETS et au recours à nos stocks de CP_{cryo}.

Les différents types de concentrés de plaquettes délivrés répondent aux situations transfusionnelles

Le MCP-IA est désormais le CP de référence, du fait de ses qualités intrinsèques et de son moindre coût, comparé au CPA-IA.

Le ratio de production MCP-IA/CPA-IA doit permettre de couvrir l'ensemble des situations transfusionnelles. À l'EFS HFNO, la cible est d'atteindre un ratio de 90/10. Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des situations transfusionnelles sont couvertes par les MCP-IA. Pour notre établissement, cela correspond à une cible de production aux alentours de 38 000 MCP-IA par an.

Dix pour cent (10 %) de la production doivent être maintenus en CPA-IA, ce qui couvre très largement la réponse aux cinq indications médicales et organisationnelles précédemment décrites. Pour notre établissement, cela correspond à une cible de production aux alentours de 4 000 CPA-IA par an, permettant aussi de produire des CPA cryoconservés.

Le taux de péremption des concentrés de plaquettes est maîtrisé

Le taux global de péremption de CP est relativement bas, avec 2,6 % des CP préparés.

Cette maîtrise de la péremption est facilitée, en période de surstocks, par la distribution à d'autres ETS ou à destination des industriels.

Un élément constitutif d'une gestion maîtrisée du taux de péremption de CP est un nombre réduit de zones de stockage de CP. Un travail de diminution du nombre de sites est à entreprendre.

Les axes d'amélioration

– **La QPA des CP délivrés doit augmenter.** La proportion de MCP-IA constitués de quatre CLP reste trop importante. Elle doit donc diminuer au bénéfice d'une augmentation de la proportion de MCP-IA constitués de huit CLP : la cible est d'atteindre 30 % (sur les 38 000 MCP-IA préparés, 70 % seront des MCP-IA à quatre CLP et 30 % seront des MCP-IA à huit CLP). La conséquence en sera un

moindre recours à la délivrance de deux MCP, telle que pratiquée actuellement dans l'objectif de répondre aux recommandations de l'HAS/ANSM, mais qui alourdit la procédure transfusionnelle dans le service de soins.

– **La durée de conservation des CP délivrés doit diminuer.** L'objectif régional est une diminution significative de la durée de conservation des CP pour limiter les délivrances de CP entre J6 et J7. En priorité, les CPA (typés HLA ou non) doivent tous être délivrés avant J6.

– **Le rapport QPA du CP délivré/poids du patient doit mieux respecter les recommandations de l'HAS/ANSM.** Ce ratio est inférieur aux recommandations pour près d'un tiers des patients transfusés. La mise à disposition d'une proportion plus importante de MCP-IA constitués de huit CLP doit, là encore, permettre de mieux respecter les recommandations de l'HAS/ANSM.

Conclusion

Les CP sont par essence même des produits rares et précieux. Notre chirurgie et notre médecine, au premier rang desquelles nos services d'oncohématologie, disposent désormais de CP en quantité et en qualité satisfaisantes, apanage des systèmes de santé modernes.

Or, cet équilibre entre besoin et offre reste fragile et constitue un challenge qui peut être remis en cause à tout instant.

Si l'aspect quantitatif (absence de rupture d'approvisionnement en tout point du territoire, témoin d'une autosuffisance nationale, accompagnée d'une péremption maîtrisée) est une exigence sociétale forte et renvoie à la mission première de l'EFS, l'aspect qualitatif (type de CP disponible, QPA contenu dans le CP, durée de conservation, compatibilité ABO, CPA phénotypé HLA et/ou HPA, etc.) reste un objectif constamment perfectible pour lequel l'ensemble des maillons de la chaîne transfusionnelle se mobilise à travers une remise en question permanente.

Références

[1] Les métiers de la transfusion. L'expérience de l'Établissement français du sang Hauts-de-France - Normandie. Coordonné par le Dr Rémi Courbil. Silvana Editoriale, Décembre 2018.

[2] Transfusions de plaquettes : produits, indications. Haute autorité de santé/ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Recommandations, Octobre 2015.

[3] Arrêté du 26 décembre 2018 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles.

[4] Décision du 3 mai 2018 modifiant la décision du 8 février 2018 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

[5] Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang.

[6] Décision du 1^{er} avril 2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

[7] Courbil R., Dernis D. Produits sanguins labiles. EMC-Anesthésie - Réanimation 2019 ; 0 (0) : 1-11.

[8] Décision du 10 juillet 2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du Code de la santé publique.

[9] 16^e rapport national d'hémovigilance. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Août 2019.

[10] Courbil R, Manteau AC. Règles de compatibilité et accidents immunologiques de la transfusion sanguine. *EMC-Anesthésie - Réanimation* 2020 ; 40 : 1-9.