

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 38

BONNES PRATIQUES DE PREPARATION
DES PRODUITS SANGUINS LABILES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Safae ELACHHAB

Né le 20 Septembre 1989 à Ait Belkacem-Khemisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Produits sanguins labiles – Préparation – Bonnes pratiques.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <u>Doyen de la FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRA OUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <u>Dir. du Centre National PV</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid

Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan

Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*

Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne

Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia

Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique

Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne

Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

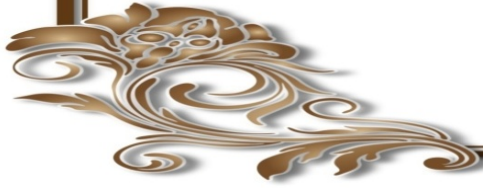
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse :

A mon très cher Père Ahmed ELACHHAB

Permetts-moi de couler une larme de bonheur pour te dire merci papa. Ton souci majeur a demeuré le bonheur et la réussite de tes enfants. Ton docteur est enfin là. Tes prières, tes conseils nuit et jour, ta rigueur dans notre éducation, ton amour du travail bien fait, ton honnêteté, ta discrétion, et tous les sacrifices consentis pour notre éducation m'ont guidé chaque jour de ma vie. Tu nous as enseigné la droiture mais aussi à éviter les solutions de facilité. Ton souci pour ma soutenance depuis tant d'années est devenu réalité. Merci pour ce que tu as fait et tout ce que tu feras encore pour moi.

Que Dieu t'accorde santé et longévité et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers toi. Si toutes les fois je n'ai pas toujours su m'exprimer en ces termes, aujourd'hui j'ai envie de te dire... je t'aime papa. Merci de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.

Merci d'avoir toujours été là pour moi.

J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie de ma reconnaissance éternelle.

Je t'aime





A ma très chère mère Mennana HRIMECH

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire pour moi depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Aujourd'hui j'aimerais t'offrir la récompense de tes efforts en te disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de t'avoir comme maman chérie... Sois rassurée chère maman de mon indéfectible attachement.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime





*A ma chère sœur Ilham ELACHHAB,
son mari Mohammed HARRA et leur enfant Jihad*

*Vous étiez toujours présent aux moments
les plus difficiles et cela force mon respect.
Votre présence, Vos conseils et votre confiance
en moi m'ont été d'une grande aide.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour
et de l'affection que je porte pour vous.*

*En reconnaissance de votre soutien incontestable et de votre
encouragement, je vous dédie ce travail avec
tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*Que Dieu vous bénisse et vous accorde la santé,
La prospérité et une vie heureuse.*





*A mes adorables frères :
Mohammed ELACHHAB, son épouse Sara,
et leurs enfants Ziyad et Diyae
Chafik ELACHHAB et son épouse Hanae*

*J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail
soit un témoignage de mes sentiments les plus chers
que j'ai pour vous.*

*Vous avez toujours été pour moi un exemple de sérieux
de sagesse et d'intégrité.*

*Votre présence a toujours été un réel réconfort
et a suscité beaucoup d'espoir pour moi.*

Merci pour votre soutien et votre confiance en moi.

*Que Dieu vous bénisse et vous accorde la santé,
La prospérité et une vie heureuse.*



A ma meilleure amie Hind RBIGUI

A la plus merveilleuse de toutes les amies.

*Tu es pour moi non seulement une amie, mais aussi une sœur.
J'ai toujours été éblouie par ton grand cœur. Toujours prête pour
nous faire plaisir. Ta joie de vivre, ton sens de l'humour
et surtout ton esprit du partage sont des qualités
qui font de toi quelqu'un hors norme.*

*J'ai eu le privilège de faire ta connaissance et je remercie
Dieu de m'avoir fait cet honneur car tu es un être particulier, doté
d'énormes qualités qui n'ont d'égal à mes yeux que mon admiration.
Tu as été mon oreille quand j'ai eu besoin d'être écouté et un épaule
quand j'ai eu besoin d'être épaulé.*

*Merci de m'avoir toujours ouvert les bras, merci pour ton soutien et
que Dieu nous aide à épanouir davantage cette magnifique amitié
qui nous unit, qu'il t'assiste dans tes projets et te garde
sous sa protection.*

*Je te souhaite beaucoup de réussite dans tout
ce que tu entreprends et plein de bonheur
dans ta vie.*





A Toute mes très chères amies

Soukaina, Imane, Hayat, Faiza, Meryem, Fadwa, Rajaa, Laila...

Du Début à la fin vous avez été présent.

*Vous m'avez accueillie avec sincérité, Et j'ai eu le privilège
de trouver une deuxième famille à vos côtés.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

A mes confrères et consœurs

*Pour tout ce que nous avons partagé et partagerons encore. Que le
tout Puissant guide vos pas afin que vous finissiez vite et bien.*

Bonne carrière et heureux ménage à vous.



Remerciements





A notre Maître et Président de thèse,

Mr. MASRAR Azlarab

Professeur d'Hématologie biologique

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir
à la présidence de ce jury malgré vos multiples responsabilités.*

*Votre rigueur scientifique et vos qualités humaines font de vous
un maître estimé de tous.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre
admiration et l'assurance de nos sentiments
les plus distingués.*





A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Mme. NAZIH Mona

Professeur d'Hématologie biologique

*Votre dévouement au travail, votre modestie
et votre gentillesse imposent le respect et représentent
le model que nous serons toujours heureux de suivre.*

*Mais au-delà de tous les mots
de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions
louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.
Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité
à l'amélioration de ce travail, qu'il puisse être à la hauteur
de la confiance que vous nous avez accordée.*





A notre Maître et juge de thèse ;

Mme TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

*Votre culture scientifique, votre compétence
et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande
admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Nous vous remercions de la bienveillance que vous m'avez réservée
en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime
et notre profond respect.*





A notre Maître et Juge de thèse,

Mme. BENKIRANE Souad

Professeur Agrégé d'Hématologie biologique

*Nous sommes très honorés par la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail,
nous vous en remercions.*

*Votre compétence scientifique et pédagogique fait de vous l'un des
enseignants les plus remarquables qu'on puisse rencontrer
au cours de notre cursus universitaire.*

*Veillez trouver, chère Maître, dans ce travail,
l'expression de notre sincère reconnaissance
et de notre profond respect.*



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	4
I- HISTORIQUE	5
II- DEFINITIONS.....	10
1-Produits sanguins labiles	10
2-Produits sanguins labiles homologues	11
3-Produits sanguins labiles autologues	11
III-TYPE DE DON	12
1-Don de sang total	13
2- Don par aphérèse	14
2-1 Don par aphérèse simple de plasma	15
2-2 Don par aphérèse simple de plaquettes.....	16
2-3 Don par aphérèse simple de granulocytes	16
2-4 Don par aphérèse simple de globules rouges.....	16
2-5 Don par aphérèse combinée	17
IV- DIFFERENTS TYPES DE PSL.....	18
V- INDICATIONS.....	19
1-Indications des concentrés globulaires	19
2-Indications des concentrés plaquettaires.....	21
3-Indications de plasma frais congelé.....	23
4-Indications des concentrés de granulocytes d'aphérèse.....	23
VI-Aspect réglementaire de la préparation des produits sanguins labiles.....	24

DEUXIEME PARTIE : TECHNIQUES DE PREPARATION PRIMAIRE DES	
PSL	31
I-REGLES DE FONCTIONNEMENT DE L'UNITE DE PREPARATION	32
1-Personnels	32
a-Principes	32
b-Formation	33
c- Hygiene et sécurité du personnel.....	34
2-Locaux	35
a-Principes	35
b-Zones de stockage.....	37
c-Zones de laboratoire.....	37
d- Zones annexes	38
3-Matériels	38
II-PRODUITS ISSUS DE PRELEVEMENT	41
III TECHNIQUES DE PREPARATION PRIMAIRE DES PSL	43
1- Réception.....	43
2- Centrifugation.....	44
3- Séparation	46
4- Pesée.....	47
5- Déleucocytation	48
6- Soudure.....	51
7-Connexion stérile	51
8- Congélation.....	52
9- Décongélation.....	52

TROISIEME PARTIE : LA PREPARATION SECONDAIRE DES PSL	53
I- PRODUITS ERYTHROCYTAIRES	55
1- Principaux produits érythrocytaires homologues	55
1-1 Sang total	55
1-1-1 Définition	55
1-1-2 Caractéristiques	55
1-2 Concentré des globules rouges	56
1-2-1 Définition	56
1-2-2 Caractéristiques	56
1-3 Concentré des globules rouges d'aphérèse homologue	57
1-3-1 Définition	57
1-3-2 Caractéristiques	58
2- Principaux produits érythrocytaires autologues	58
3- Transformations applicables aux concentrés érythrocytaires	60
3-1 Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide	60
3-2 Déplasmatisation	63
3-3 Cryoconservation	65
3-4 Irradiation par les rayonnements ionisants	66
3-5 Préparation pédiatrique	68
3-6 Réduction de volume	68
3-7 Reconstitution du sang total à usage pédiatrique	69
II- CONCENTRES PLAQUETTAIRES	70
1- Concentrés plaquettaires d'aphérèse homologues	71
1-1 Définition	71

1-2 Caractéristiques	71
2- Mélange de concentrés plaquettaires	72
2-1 Définition.....	72
2-2 Caractéristiques	72
3- Concentrés plaquettaires d'aphérèse autologues.....	73
4-Transformations applicables aux concentrés plaquettaires	74
4-1 Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide.....	74
4-2 Irradiation	76
4-3 Déplasmatisation.....	76
4-4 Réduction de volume	77
4-5 Préparation pédiatrique	78
4-6 Cryoconservation.....	79
4-7 Viroatténuation	80
III- PLASMA FRAIS CONGELE.....	82
1-Plasma homologue.....	83
1-1 Origine et méthode de préparation des différents plasmas homologues	
1-1-1 Plasma frais congelé traité par solvant détergent PFC-SD.....	84
1-1-2 Plasma frais congelé traité par amotosalen PFC-IA	85
1-1-3 Plasma sécurisé par quarantaine PFC-Se	86
1-1-4 Plasma lyophilisé préparé à partir de PFC-IA : PLYO.....	86
1-2 Composition des différents plasmas homologues	87
1-3 Caractéristiques des différents plasmas homologues	90
2-Plasma autologue.....	91
2-1 Définition.....	91

2-2 Caractéristiques	91
3-Transformations	92
3-1 Mélanges de plasma frais congelés sécurisés	92
3-2 Reconstitution du sang total à usage pédiatrique	93
3-3 Préparations pédiatriques	94
3-4 Cryoconservation	94
3-5 Viroatténuation	94
IV- CONCENTRES DE GRANULOCYTES D'APHERESE	96
1- Définition.....	96
2- Caractéristiques	96
3- Transformations	97
3-1 Irradiations par le rayonnement.....	97
3-2 Déplasmatisation.....	97
3-3 Réduction de volume	98
3-4 Préparation pédiatrique	98
QUATRIEME PARTIE : ASSURANCE ET CONTROLE DE LA QUALITE, ETIQUETAGE ET CONSERVATION DES PSL	99
I- ASSURANCE ET CONTROLE DE LA QUALITE DES PSL.....	100
1- Définitions	100
1-1 Assurance de la qualité.....	100
1-2 Contrôle de la qualité.....	100
2- Champs d'application et objectifs du contrôle qualité	101
3- Organisation des contrôles	101
4- Différents types de contrôle qualité.....	102

4-1	Contrôle des matières premières à l'exclusion des produits issus du prélèvement.....	102
4-2	Contrôles d'entrée des produits issus du prélèvement	103
4-3	Contrôles en cours de préparation des PSL.....	104
4-4	Contrôles des produits finis	104
4-4-1	Contrôles statistiques	104
4-4-2	Contrôles de conformité.....	105
5-	Echantillonnage	107
5-1	Définition de l'échantillonnage	107
5-2	Objectifs de l'échantillonnage.....	108
5-3	Différentes modalités d'échantillonnage	109
5-3-1	Echantillonnage par stripping d'une tubulure.....	109
5-3-2	Echantillonnage dans une poche vide de capacité réduite	110
5-3-3	Echantillonnage destructif	110
5-4	Etapes critiques de l'échantillonnage	111
6-	Gestion de la qualité	112
6-1	Formation et information	112
6-2	Contrôles des performances	113
6-3	Optimisation des procédures	114
7-	Influence de l'automatisation de la préparation des PSL sur le contrôle qualité	115
7-1	Bénéfices de l'automatisation des services de préparation	116
7-2	Situation actuelle de l'automatisation de la préparation des PSL.....	117

II- ETIQUETAGE ET CONSERVATION DES PSL.....	122
1- Etiquetage des PSL	122
1-1 Procédures d'étiquetage.....	123
1-2 Etiquette de fond de poche	124
1-3 Etiquette apposée par l'établissement de transfusion sanguine	125
2- Conservation des produits sanguins labiles	130
2-1 Conditions et durée de conservation du sang total.....	130
2-2 Conditions et durée de conservation des concentrés de globules rouges	131
2-3 Conditions et durée de conservation des concentrés plaquettaires ...	134
2-4 Conditions et durée de conservation du plasma frais congelé.....	136
2-5 Conditions et durée de conservation des concentrés de granulocytes d'aphérèse	138
CONCLUSION	140
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

ABREVIATIONS :

ACD	: Acide Citrique Dextrose
ANSM	: Agence National de Sécurité des Médicaments
CGR	: Concentré des Globules Rouges
CGrA	: Concentré de Granulocyte d'Aphérèse
CLP	: Couche Leuco-Plaquettaire
CMV	: Cytomégalovirus
CP	: Concentrés Plaquettaires
CPA	: Concentré de Plaquettes d'Aphérèse
CPD	: Citrate Phosphate Dextrose
DAC	: Dons par Aphérèse Combinée
DAS	: Dons par Aphérèse Simple
DMSO	: Diméthyl-sulfoxyde
EFS	: Etablissement Français du Sang
GVH	: Versus-Host post « Réaction du greffon contre l'hôte »
HAS	: Haute Autorité de Santé
HPA	: Human Platelet Antigen
MCPSD	: Mélange des Concentrés Plaquettaires Standards
PFC	: Plasma frais congelé
PLYO	: Plasma Lyophilisée
PSL	: Produit Sanguin Labile
SAG	: Saline Adénine Glucose
SAGM	: Saline Adénine Glucose Mannitol
SSP	: Storage Solution for Platelets
TnBP	: Tri-n Butyl Phosphate
TRALI	: Transfusion-Related Acute Lung Injury « syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel »
T-Sol	: Thrombocyte Solution
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

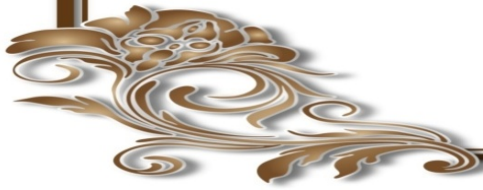
LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les différentes parties d'un séparateur de cellules et de plasma	15
Figure 2: La centrifugation du sang total.....	45
Figure 3: Séparation du sang total centrifugé par un automate de séparation	46
Figure 4 : Mécanisme d'action du processus de viro-inactivation par l'amotosalen sur les acides nucléiques	85
Figure5: Etiquetage d'un CGR	123
Figure 6: Etiquette apposée par l'établissement de transfusion sanguine	126
Figure 7: Concentré des globules rouges	132
Figure8: Plasma frais congelé	137

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : les principales transformations appliquées aux produits sanguins labiles	54
Tableau II : Spécifications des principaux produits érythrocytaires autologues.....	59
Tableau III : Caractéristiques des concentrés de globules rouges additionnés d'une solution de conservation de Saline-Adénine-Glucose Mannitol (SAGM).	63
Tableau IV : Tableau récapitulatif de la composition des différents plasmas sécurisés homologues.....	89
Tableau V : Principales caractéristiques du plasma thérapeutiques homologues.....	90
Tableau VI : Avantages et inconvénients de chaque méthode d'échantillonnage. ...	109
Tableau VII : Automates utilisés pour la préparation des MCPSD.....	119
Tableau VIII : Nouveaux automates pour la séparation du sang total.....	120
Tableau IX : Dispositions particulières de conservation des CGR.....	133

Introduction



La transfusion sanguine est très sécuritaire et peut, dans certains cas, être la seule façon de sauver une vie. Les mesures utilisées pour vérifier la qualité des produits sanguins sont de plus en plus sûres. Le choix des donneurs est basé sur des critères stricts et tous les dons de sang sont soumis à des tests à la pointe de la technologie pour détecter les maladies et les virus connus. Toutes ces mesures ont permis de réduire les risques de transmission de maladies à des taux très bas. La santé et la sécurité des patients ont toujours été au centre des préoccupations.

La préparation des PSL est une des composantes du cœur de métier de la transfusion sanguine. Industrie de process situé en aval du prélèvement et en amont de la distribution, Elle regroupe l'ensemble des opérations de transformation de la matière première en produits plus établies. La nature des PSL et les techniques permettant de les obtenir sont beaucoup plus évoluées au cours du temps.

Cette préparation est l'un des maillons de la chaîne transfusionnelle. Elle nécessite précision et rigueur de la part du personnel, qui doit effectuer une multiplicité de gestes pour obtenir des produits sanguins conformes aux exigences de la sécurité transfusionnelle. Une évolution vers l'automatisation de certaines tâches est attendue de façon à améliorer les conditions de travail, la qualité des produits à mieux standardiser la production pour répondre aux besoins exprimés par les prescripteurs pour le traitement des patients à transfuser.

L'objectif de notre étude est de mettre le point à travers une revue de la littérature, sur les bonnes pratiques de préparation des PSL en s'intéressant aux différentes opérations de préparation primaire et secondaire, le contrôle qualité, l'étiquetage et la conservation qui sont effectués au sein des plateaux techniques de préparation dans les centres de transfusion sanguine.

Première partie:

Généralités



I- HISTORIQUE

Pour la médecine, le sang à d'abord été considéré comme devant être éliminé, et la saignée fait partie de l'arsenal thérapeutique des médecines développées de manière indépendante en Europe, au Moyen-Orient ou en Asie.

Le concept d'injecter du sang dans un objectif de soin est en revanche beaucoup plus récent, et s'est heurté à de grandes difficultés qui n'ont pas été seulement d'ordre technique. C'est cette histoire dont nous allons présenter quelques étapes déterminantes [30].

Les grandes étapes du développement de la transfusion sanguine [1,2, 30] :

•17 ème siècles : Précurseurs et premières tentatives

- Découverte de la circulation sanguine : Par William Harvey dans ses travaux débutés en 1616.
- Mise au point de techniques d'abord vasculaires : Christofer Wren qui a développé des outils opérationnels, testés sur des animaux, qui seront utilisés pour les premières transfusions sanguines.
- Première transfusion chez l'Homme : réalisée par Jean Baptiste le 15 juin 1667.
- Découverte du globule rouge : Par Van Leeuwenhoeck en 1674.

•18 ème siècles : De nombreux travaux, mais pas d'avance conceptuel

- Tout au long du 18ème siècle, on peut trouver des essais de transfusion de sang d'animal à l'Homme, réalisés dans de nombreux pays européens, sauf en France. Si les techniques de voie d'abord progressent, il n'en est pas de même pour les indications de la transfusion sanguine, qui restent en règle totalement en dehors de ce que nous concevons aujourd'hui.
- 19 ème siècles : Les débuts de la démarche médicale moderne
- Premières transfusions de sang humain : En 1818, James Blundell publie dans la revue « The Lancet » les premières transfusions de sang humain.
- Les autres tentatives pendant le 19ème siècle : Les travaux de
- James Blundell offrent globalement un résultat très encourageant, mais ils sont relativement peu suivis.
- Le 19ème siècle verra le développement de nombreux appareillages.
- 1900 : Une découverte majeure
- La découverte du groupe sanguin ABO : En 1900 par Karl Landsteiner qui est aussi à l'origine de la découverte de nombreux systèmes de groupes sanguins, y compris le système RH. Il obtient le prix Nobel de médecine en 1930.
- Les transfusions de 1900 à 1914 : A cette époque, la transfusion sanguine reste un acte chirurgical nécessitant la dénudation de vaisseaux du donneur et du receveur, toujours une veine pour le receveur, mais parfois une artère pour le donneur. Ce n'est donc pas un acte anodin.

- La première description d'une maladie transmissible par transfusion sanguine : En 1910, Georges Woolsey décrit le premier cas de maladie transmise par transfusion : le paludisme

•1914-1918 : Les applications militaires et la révolution de l'anti-coagulation

Les premières techniques consistent à prélever le sang en présence de citrate, dont les propriétés anticoagulantes ont été pour la première fois appliquées à la transfusion par un médecin belge, Albert Hustin en 1914.

•Entre les deux guerres mondiales

Pendant cette période, coexistent la transfusion historique, de bras à bras, et les débuts de la transfusion moderne.

Dans le domaine de la transfusion de bras à bras, les avancées technologiques concernent la meilleure maîtrise du volume de sang transfusé. Deux illustrations en sont fournies par l'appareil de Tzanck de 1925, et la pompe à galets de Bakey de 1935, qui a été utilisée.

- En 1949 : Naissance de la Fédération Française pour le Don de Sang Bénévole.

-En 1951 : Naissance de la Fédération Internationale des Organisations de Donneurs de Sang.

La première réserve de sang conservé est mise en place à la Mayo Clinic aux USA en 1935, mais le terme de « banque de sang » est créé par Bernard Fantus, du Cook County Hospital. Très actif dans tous les domaines thérapeutiques, Bernard Fantus avait tout d'abord développé la fabrication de solutés pour injection intraveineuse, avant de créer le 15 mars 1937 une authentique « banque de sang ». La conservation du sang s'y faisant en flacons scellés, dont le principe a été appliqué dans le monde entier pendant plus de 30 ans, le sang total pouvait alors être conservé jusqu'à 10 jours au maximum.

• La deuxième guerre mondiale et l'immédiat après-guerre

Cette période est vraiment à l'origine de la transfusion moderne, par trois développements majeurs : fractionnement du plasma, mise au point d'une solution de conservation du sang, et introduction des poches en plastique en remplacement des flacons de verre.

a- Le fractionnement du plasma: En 1940, aux Etats-Unis, Edwin Cohn met au point une technique de fractionnement du plasma en ses différentes protéines, permettant ainsi la préparation d'albumine, stockée, transportée et utilisée facilement sur le théâtre des opérations. Le fractionnement du plasma est né, et la technique de base d'Edwin Cohn reste encore employée de nos jours. De surcroît, l'adaptation du système utilisé par Edwin Cohn donnera naissance à des séparateurs de cellules dont les utilisations sont devenues essentielles en transfusion sanguine.

b- La conservation prolongée du sang : Travaillant également en Grande-Bretagne dans le cadre de l'effort de guerre, Loutit et Mollison mettent au point la solution de conservation, solution dite « ACD » pour Acide citrique, Citrate et Dextrose, qui permet de conserver le sang total pendant 21 jours. De nos jours, cette solution ACD est encore très largement utilisée dans la pratique transfusionnelle.

c- L'utilisation des matières plastiques : L'après-guerre voit une autre étape décisive pour le développement de la transfusion sanguine franchie en 1952, avec le travail de Walter et Murphy, qui décrivent la première poche à sang en matière plastique. Cette technologie révolutionnaire à l'époque mettra plus de 20 ans à prendre sa place, mais aujourd'hui, on ne pourrait pas imaginer de transfusion sans elle.

• **Les autres étapes-clés de la recherche d'amélioration de la qualité des PSL :**

a- Les progrès technologiques de la préparation des PSL :

- **1963** : concentrés de plaquettes (méthode dite « PRP : Plasmas riches en plaquettes »).
- **1973** : séparation de cellules sanguines par aphérèse (granulocytes, puis plaquettes).
- **1978** : solution additive pour concentrés de globules rouges (solution Saline Adénine Glucose).
- **1986** : concentrés de plaquettes (méthode dite « couche leuco plaquettaire »).

b-L'amélioration de la sécurité transfusionnelle par la préparation des PSL :

-**1992** : Première technique de réduction des agents pathogènes disponible en France pour le plasma.

-**1998** : Déleucocytation universelle de tous les produits sanguins labiles.

-**2005** : Première technique de réduction des pathogènes disponible en France pour les concentrés de plaquettes.

II- DEFINITIONS

1-Produits sanguins labiles

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) définit les produits sanguins labiles comme des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine. Parmi ces produits on distingue les produits autologues, destinés au donneur lui-même, des produits homologues, destinés à une autre personne que le donneur.

La liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles pouvant être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques est fixée par décision de l'ANSM après avis de l'Etablissement français du sang. L'inscription d'un nouveau produit sanguin labile se fait à l'issue d'une évaluation menée par l'ANSM sur demande de l'EFS, du Centre de transfusion sanguine des armées, de tout établissement de transfusion sanguine des Etats membres de l'Union européenne ou de tout fabricant de dispositifs médicaux concerné qui communiquera

notamment à l'Agence des informations quant à l'efficacité et à la sécurité du produit afin de procéder à son enregistrement. Les produits sanguins labiles se distinguent des produits sanguins stables. En effet, ils ne sont pas régis par les mêmes règles puisque les produits sanguins stables sont considérés comme des médicaments.

2-Produits sanguins labiles homologues

Les PSL homologues sont des produits d'origine humaine issue du don de sang d'un volontaire, bénévole et anonyme. Ils sont dits labiles du fait de leurs conditions de conservation spécifique et limitée dans le temps et aussi du risque résiduel de transmission infectieuse et notamment virale. Ils se répartissent en produits cellulaires (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) et des produits plasmatiques (plasma frais congelé) [3].

3-Produits sanguins labiles autologues

Le sang autologue est un sang veineux prélevé aseptiquement sur prescription médicale et après décision du médecin responsable des prélèvements, chez un patient. Il est recueilli dans un récipient autorisé, clos, contenant un volume approprié de solution anticoagulante et de conservation, stérile et apyrogène [26].

Son utilisation fait l'objet d'une décision conjointe du médecin prescripteur et du médecin responsable des prélèvements, en fonction de l'intérêt du patient.

Le patient est informé, signe le questionnaire à l'issue de l'entretien.

Les produits sanguins labiles autologues sont :

- Prélévés et préparés selon les mêmes procédés que les PSL homologues mais sont étiquetés de façon particulière et suivent des circuits séparés (mais le don est qualifié dans le respect de disposition particulière).
- Délivrés séparément et par un site de délivrance EFS (ou un dépôt relais).
- Tracés.

Les PSL autologues ne peuvent pas être assimilés à des produits homologues et font l'objet de caractéristiques spécifiques, ils sont strictement réservés au patient prélevé et ne peuvent en aucun cas être utilisés pour d'autres patients ou à d'autres fins [4].

III-TYPE DE DON

La transfusion sanguine commence par le don, le don de sang total ou don plus spécifique par technique d'aphérèse. Le nombre nécessaire de dons est conditionné par les besoins de malades.

Les règles éthiques appliquées au don de sang relèvent de quatre principes :

- **le bénévolat** : Le don du sang est gratuit et ne peut donner lieu au profit du donneur à aucune rémunération de quelque nature que ce soit.
- **le volontariat** : Le don du sang doit, en toute circonstance, être volontaire. Aucune pression d'aucune sorte ne doit être exercée sur le donneur qui doit exprimer son consentement au don en toute liberté et conscience.
- **l'anonymat** : doit être respecté entre le donneur et le receveur sauf en cas de nécessité thérapeutique.
- **l'absence de profit** : les prix de cession des PSL sont administrés et représentent uniquement le prix de revient des opérations de collecte, préparation, contrôle et distribution.

L'application de ces règles éthiques répond au principe de non commercialisation du corps humain et conduit à ne prélever dans ce cadre que des donneurs ayant atteint leur majorité légale et disposant de toute leur responsabilité civile [5].

On distingue deux types de dons :

1-Don de sang total

Le don du sang total correspond au prélèvement aseptique de 400 à 500 ml de sang veineux effectué sur une solution d'anticoagulant. Une fois le sang prélevé, ses différents constituants sont séparés. Cette séparation rendue possible par l'utilisation de poches plastiques, s'effectue en circuit fermé et stérile. Elle permet la préparation d'un concentré de globules rouges, d'une unité de plasma destiné au fractionnement, et éventuellement d'un concentré de plaquettes standard.

Le don de sang total est autorisé de 18 à 65ans révolus. Un poids minimum de 50kg est requis, et le volume prélevé ne doit pas excéder 13% du volume sanguin total estimé chez le donneur à partir de son poids.

Le nombre de dons de sang total sur une année ne doit pas dépasser cinq pour les hommes et trois chez les femmes, en raison notamment des pertes de fer liées aux menstruations [6].

2- Don par aphérèse

Le prélèvement de sang par aphérèse permet d'obtenir un produit sanguin à l'aide d'un séparateur de cellules sanguines (figure1). Ces machines sont des appareils qui permettent d'obtenir des produits purifiés adaptés aux indications transfusionnelles spécifiques (plaquettes, plasma, globules rouges), qui ont des caractéristiques précises liées à une standardisation des procédures.

Ces appareils utilisent majoritairement la centrifugation comme principe de séparation mais aussi la filtration (membrane rotative). L'utilisation de séparateurs cellulaires automatisés permet de prélever un produit par aphérèse simple ou deux produits différents par aphérèse combiné [7,31].

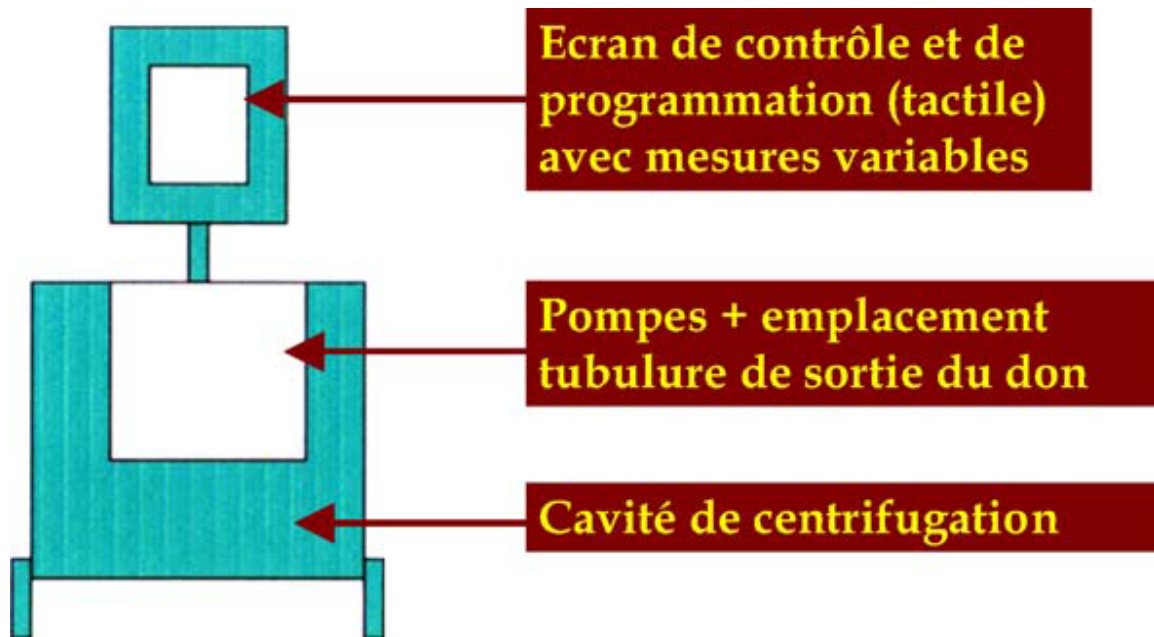


Figure1: Les différentes parties d'un séparateur de cellules et de plasma [31].

2-1 Don par aphérèse simple de plasma

Le don par aphérèse simple de plasma permet de prélever sélectivement 600ml de plasma. Les autres constituants du sang étant restitués au donneur au moment du don. Selon la réglementation française, le DAS de plasma peut être réalisé chez des donneurs âgés de 18ans a 65ans révolus, le volume prélevé ne doit pas excéder 600mL, solutions adjuvantes et contenu des tubes échantillons exclus. La fréquence des prélèvements ne doit pas être supérieure à 20 par an. L'intervalle minimum entre deux dons est de 14jours [7].

2-2 Don par aphérèse simple de plaquettes

Le don par aphérèse simple (DAS) de plaquettes peut être réalisé chez des sujets âgés de 18 à 65ans révolus, avec une fréquence qui ne doit pas être inférieure à cinq fois par an, et un intervalle entre deux prélèvements qui doit être au moins égal à 4 semaines. La programmation des séparateurs doit permettre de préserver une concentration plaquettaire minimale de 100g/l en fin de prélèvement chez le donneur [7].

2-3 Don par aphérèse simple de granulocytes

Le DAS de granulocytes peut être effectué chez des sujets âgés de 18 à 50ans révolus. Il nécessite l'administration préalable de corticoïdes destinée à la démarginalisation des granuleux. En dehors de circonstances exceptionnelles autorisant une dérogation, la fréquence des prélèvements ne doit pas être supérieure à deux fois par an. L'intervalle entre deux dons est au moins égal à 4 semaines [7].

2-4 Don par aphérèse simple de globules rouges

Le DAS de globules rouges peut être effectué chez des sujets âgés de 18 à 60ans révolus, dont la taille est au moins 165 cm, et le poids corporel au minimum 65ans kg. Le taux d'hémoglobine, vérifié avant chaque don, doit être supérieur à 13,5g/dL. Le volume de globules rouges prélevé ne doit pas excéder 450mL. L'intervalle entre deux dons est au moins de huit semaines si le don précédent est un don de sang total ou un don par aphérèse combinée contenant un concentré de globules rouges. Après un DAS de GR, l'intervalle est au moins

de 16 semaines pour le prélèvement d'un nouveau don aboutissant à la préparation d'un CGR [7].

2-5 Don par aphérèse combinée

Les dons par aphérèse combinée permettent de prélever deux produits sanguins différents.

- ✓ Le DAC plaquettes-plasma répond aux mêmes règles que le DAS plaquettes. Il permet d'obtenir un concentré de plaquettes d'aphérèse et un poche de plasma d'environ 200ml .lorsqu'une solution de conservation est ajoutée au CPA, le volume de plasma prélevé est compris entre 400 et 500mL.
- ✓ Le DAC plaquettes-globules rouges et le DAC globules rouges-plasma répondent aux mêmes règles que le don de sang total. Ils permettent respectivement d'obtenir un CGR et un CPA, ou un CGR et deux unités de plasma de 200ml [7].

IV- DIFFERENTS TYPES DE PSL:

Les PSL sont des produits d'extraction directe des dons de sang, soit au cours même du don (les produits d'aphérèse) soit secondairement à partir d'un don de sang total. On distingue :

- ***Les produits cellulaires*** : Concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes, concentrés de granulocytes pour ne citer que les plus fréquents, dont la conservation est limitée par la capacité de conserver les fonctions physiologiques des cellules qui les composent (transport d'oxygène, fonction hémostatique, phagocytose).
- ***Les produits plasmatiques*** : Ils sont séparés en deux groupes, les plasmas thérapeutiques essentiellement représentés par les plasmas frais congelés déleucocytés destinés à être injectés directement au patient, et les plasmas pour fractionnement, véritable matière vouée à l'industrie pharmaceutique.

Les PSL se différencient :

- Selon le principe actif qu'ils contiennent : concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes, concentrés de granulocytes, plasma frais congelé.
- Selon les caractéristiques du donneur : PSL autologues ou homologues.
- Selon la présentation : unités adultes, formes pédiatriques.
- Selon les transformations supplémentaires appliquées : PSL avec addition d'une solution de conservation, cryoconservés, irradiés, déplasmatisés, inactivation virale, ect.
- Selon les qualifications complémentaires apportés : PSL phénotypés, comptabilisés, CMV négatifs [7].

V- INDICATIONS

1-Indications des concentrés globulaires

La nécessité de transfusion de globules rouges repose sur le besoin d'augmenter le transport artériel de l'oxygène aux tissus.

➤ Au cours des hémopathies malignes et des aplasies médullaires

Au cours des aplasies thérapeutiques, l'objectif du soutien transfusionnel est de maintenir une concentration d'hémoglobine supérieure à 8 g/dl, seuil préconisé par le Collège français des hématologistes à partir de l'étude des publications scientifiques .Il garantit, pour la majorité des patients, une bonne oxygénation viscérale et permet de ne pas allonger démesurément le temps de saignement (par la seule diminution de l'hématocrite) dans une situation où une thrombopénie est fréquemment associée. Chez des patients plus âgés, insuffisants respiratoires ou coronariens, ou en cas de sepsis sévère, un seuil transfusionnel plus élevé peut être préconisé, adapté au cas par cas en fonction de la tolérance. Particulièrement chez des patients âgés et/ou en fin de vie, où les complications liées à une hémochromatose post-transfusionnelle ne se poseront pas, le seuil transfusionnel peut être porté à 10 grammes si nécessaire.

Au cours des myélodysplasies ou des aplasies médullaires acquises à l'origine d'une anémie chronique, la transfusion de concentrés de globules rouges est souvent le seul recours thérapeutique. Là encore, le seuil de 8 g/dl est souvent préconisé [8,9].

➤ **Au cours des hémoglobinopathies**

S'agissant de patients candidats à des transfusions répétées, l'emploi de concentrés de globules rouges phénotypés et déleucocytés est préconisé.

- **Drépanocytose homozygote :**

La plupart des patients drépanocytaires homozygotes ont spontanément une concentration d'hémoglobine voisine de 8 g/dl. De tels sujets ne sont pas inscrits à des programmes transfusionnels réguliers car cette hémoglobinémie est compatible avec une croissance normale. De plus, la transfusion peut être dangereuse en augmentant l'hyperviscosité liée à la présence d'hémoglobine S et le risque thrombotique [8].

- **Thalassémie homozygote :**

Pour les formes sévères de thalassémie, à l'inverse de la drépanocytose, un programme transfusionnel prophylactique doit être établi chez l'enfant, afin de maintenir une concentration d'hémoglobine supérieure à 10 g/dl, pour concourir à une croissance normale et éviter les déformations osseuses résultant de l'hyperactivité érythroïde. Chez l'adulte, le seuil de 8 g/dl est discuté.

Les formes intermédiaires de thalassémies homozygotes (pour lesquelles la concentration spontanée d'hémoglobine varie de 8 à 10 g/dl) ne seront transfusées qu'en cas de retard de croissance ou psychomoteur et de dysmorphie osseuse [8,9].

➤ **Au cours des anémies hémolytiques acquises**

La transfusion de concentrés de globules rouges lors d'une anémie hémolytique acquise dépend du degré d'urgence et, surtout, du mécanisme de l'anémie.

Les anémies hémolytiques auto-immunes peuvent poser des problèmes difficiles. Les auto-anticorps peuvent masquer la présence d'allo-anticorps anti-érythrocytaires et rendent leur identification délicate. Dans l'urgence, la décision de transfusion pourra être prise sans attendre les résultats de dépistage d'agglutinines irrégulières. Les anémies immuno-allergiques peuvent relever des mêmes difficultés que les anémies hémolytiques auto-immunes [8,9].

2-Indications des concentrés plaquettaires

On tend actuellement à privilégier l'emploi des concentrés plaquettaires d'aphérèse, afin de réduire le risque de transmission de maladies virales et d'allo immunisation leuco-plaquettaire, à l'origine d'inefficacité ou d'intolérance transfusionnelle [8].

➤ **Thrombopénies chimio-induites**

Plusieurs séries publiées confirment que le risque hémorragique est en corrélation inverse avec le nombre des plaquettes et le seuil transfusionnel.

Le concept de seuil, en termes de transfusion plaquettaire, demeure un problème incomplètement résolu car il doit tenir compte de nombreux éléments individuels ainsi que d'une prise de risque acceptable.

Au total, un seuil de 10 à $20 \times 10^9/l$ paraît raisonnable à recommander chez un patient stable. En revanche, en cas de fièvre et de sepsis, le seuil minimal de $20 \times 10^9/l$ doit être impérativement respecté. En cas d'acte invasif (ponction lombaire, pose de cathéter veineux central, biopsie ganglionnaire...), de saignement évolutif et/ou d'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée, le seuil de plaquettes généralement requis doit être de $50 \times 10^9/l$.

➤ **Thrombopénies centrales non chimio-induites**

• **Myélodysplasies acquises :**

Un patient thrombopénique chronique, sans espoir d'amélioration, ne sera transfusé que face à un syndrome hémorragique. Une attitude prophylactique est peu envisageable au long cours même devant une thrombopénie profonde.

• **Thrombopénies centrales congénitales (chroniques) :**

Ce sont des affections rares pour lesquelles il n'y a pas de données réellement exploitables dans la littérature médicale. Les transfusions de concentrés plaquettaires doivent être réservées aux manifestations hémorragiques sérieuses.

➤ **Thrombopénies périphériques**

Dans le purpura thrombopénique auto-immun, les plaquettes transfusées sont très rapidement détruites comme les plaquettes du patient. De ce fait, il n'y a pas d'indication à transfuser des plaquettes chez ces patients, en dehors d'urgences hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital [32]. Le purpura thrombopénique post-transfusionnel constitue une entité rare de mécanisme physiopathologique complexe.

Il réalise une destruction périphérique des plaquettes autologues associée à l'apparition d'un allo-anticorps (le plus souvent anti-HPA1a) résultant d'une allo-immunisation antérieure. Les transfusions plaquettaires sont réservées aux manifestations hémorragiques graves et doivent être phéno-compatibles [8].

3- Indications de plasma frais congelé

La transfusion de plasma frais congelé est encadrée par voie réglementaire depuis l'arrêté du 3 décembre 1991 qui stipule que l'utilisation à des fins thérapeutiques de PFC est strictement réservée à des situations qui l'exigent de façon indiscutable [10]:

- ✓ Coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation.
- ✓ Hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation.
- ✓ Déficits complexes rares en facteur de coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

A ces indications, les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en 2002 ont ajouté le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique de l'adulte.

4-Indications des concentrés de granulocytes d'aphérèse

Ces produits sont rarement utilisés. Il s'agit d'une procédure lourde et coûteuse réservée à des infections sévères non contrôlées par les antibiotiques chez des patients profondément neutropéniques.

La transfusion de concentrés de granulocytes d'aphérèse doit respecter la compatibilité ABO et le statut sérologique vis-à-vis du cytomégalovirus [10].

VI-ASPECT REGLEMENTAIRE DE LA PREPARATION DES PRODUITS SANGUINS LABILES

- **Au Maroc :**

La loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain.

C'est la loi principale qui régit et encadre les activités en relation avec la transfusion sanguine au Maroc, et à partir de laquelle découlent de nombreuses décrets et arrêtés ministériels prises pour l'application de cette loi.

1-Préparation, conservation, étiquetage et dépôt des produits sanguins:

➤ **Dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416 (18 juillet 1995) portant promulgation de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, tel qu'il a été modifié et complété par le dahir n°1-05-81 portant promulgation de la loi n°23-04 du 20 chaoual 1426 (23 novembre 2005).**

✓ *Chapitre II : De l'utilisation de sang.*

Article11 : La préparation, la cession des dérivés du sang labiles tels que le plasma, les culots globulaires et les culots plaquettaires issus de la séparation du sang total ne peuvent être effectuées que dans les services relevant de l'Etat [5,11].

➤ **Décret n° 2-94-20 (22 jourmada II 1416) 16 novembre 1995 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain.**

✓ *Chapitre II : De la transfusion du sang.*

Article 14 : Le prélèvement, la préparation [5,11], la conservation et la distribution des dérivés sanguins, destinés à une transfusion autologue, sont de la compétence des centres de transfusion sanguine relevant du ministère de la santé publique.

✓ *Chapitre III : De la préparation, de la conservation, de l'étiquetage, du dépôt des produits sanguins et des règles d'hémovigilance.*

Article 17 : Sous réserve des dispositions prévues à l'article 8 de la loi précitée n° 03-94, les produits sanguins d'origine humaine à usage thérapeutique sont préparés à partir de sang prélevé sur des sujets sains dont l'aptitude à subir un prélèvement a été reconnue par un acte médical, conformément à l'article 2 ci-dessus.

Article 18 : (modifié, Décret n° 2-96-421 du 20 novembre 1996) La préparation du sang humain et des dérivés du sang labiles tels que les culots globulaires, le plasma et les culots plaquettaires ne peut être effectuée que par un docteur en médecine ou un pharmacien ou sous leur direction et uniquement dans les services de transfusion du ministère de la santé publique et les services de transfusion relevant de l'inspection de santé militaire.

Article 19 : Le sang humain et les dérivés du sang labiles sont déposés dans les formations sanitaires désignées par le ministre de la santé publique et le cas échéant, dans les services organisés à cet effet, relevant des formations hospitalières de l'administration de la défense nationale ou des cliniques privées.

Article 20 : Aux fins d'identification, une étiquette est collée sur chaque poche de sang ou flacon contenant ses dérivés. Cette étiquette mentionne le numéro de série et la date de péremption du produit.

Article 21 : Le sang total et les culots globulaires sont conservés à la température de 4 à 6°C dans une chambre froide ou un réfrigérateur. Le délai de conservation varie selon le type d'anticoagulant utilisé.

Article 22 : Le plasma congelé peut être conservé durant 12 mois à moins 30 centigrades. **Article 23 :** Les culots plaquettaires sont conservés, durant 5 jours, à 18°C sous agitation continue.

Article 24 : Les produits sanguins périmés, contaminés ou ne répondant pas aux normes de qualité définies par les dispositions de la loi précitée n° 03-94 et du présent décret, sont détruits par incinération sous la responsabilité d'un médecin.

Article 25 : Conformément aux dispositions de l'article 12 de la loi n° 03-94 susvisée, le Centre national de transfusion sanguine et d'hématologie relevant du ministère de la santé publique effectue le contrôle préalable de qualité sur le plasma devant servir à la préparation des dérivés stables du sang [5,11].

- **En France :**

En France, la transfusion sanguine relève du service public, et son organisation réglementaire a été mise en place en 1952[12].

1/ Collecte, préparation et conservation du sang, de ses composants et des produits sanguins labiles

Article L1221-8 : Modifié par Loi n°2014-1554 du 22 décembre 2014 - art.71

Peuvent être préparés à partir du sang ou de ses composants [13] :

1/ Des produits sanguins labiles, comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine. A l'exception des produits sanguins labiles destinés à des recherches biomédicales, seuls peuvent être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques, les produits sanguins labiles dont la liste et les caractéristiques sont fixées par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Etablissement français du sang, et publiée au Journal officiel de la République française.

2/ Des pâtes plasmatiques.

3/ Des produits stables préparés industriellement, qui constituent des médicaments dérivés du sang et qui sont régis par les dispositions du livre I de la partie V.

4/ Des réactifs de laboratoire dont les conditions de mise sur le marché sont fixées par le titre II du livre II de la cinquième partie.

5/ Des produits cellulaires à finalité thérapeutique mentionnés à l'article L.12431.

6/ Des produits thérapeutiques annexes tels que définis à l'article L.1261-1.

7/ Des excipients à usage pharmaceutique et des substances utilisées lors de la fabrication d'un médicament mais n'entrant pas dans sa composition.

2/ Préparation, étiquetage, stockage, transformations des produits sanguins labiles

Article R-1222-25: Modifié par décret n°2014-1042 du 12 septembre 2014 - art. 7

La fonction de préparation, d'étiquetage et de stockage des produits sanguins labiles ne peut être exercée, sous la surveillance des personnels d'encadrement mentionnés au II de l'article R. 1222-27, que par une personne titulaire au moins d'un diplôme sanctionnant le premier cycle d'études secondaires [13].

Article R-1222-26 : Modifié par décret n°2014-1042 du 12 septembre 2014 - art. 7

Les activités de transformation des produits sanguins labiles ne peuvent être exercées que par une personne titulaire d'un diplôme sanctionnant le premier cycle des études secondaires.

Article R-1222-27 : Modifié par décret n°2014-1042 du 12 septembre 2014 - art. 7

I- La fonction de responsable de l'activité de préparation, conservation, étiquetage et transformation des produits sanguins labiles ne peut être exercée que par un médecin ou un pharmacien ou une personne possédant un diplôme d'ingénieur ou un diplôme national de troisième cycle de l'enseignement supérieur en sciences de la vie, chimie ou physique.

II- La fonction d'encadrement des personnels assurant les opérations de préparation, conservation, étiquetage et transformation des produits sanguins labiles ne peut être exercée, sous la responsabilité de l'une des personnes mentionnée à l'alinéa précédent, que par [13]:

1. Les infirmiers et infirmières.
2. Les personnes remplissant les conditions pour être employées en qualité de technicien de laboratoire médical mentionnées aux articles L. 4352-2 à L. 4352 3-2
3. Les personnes titulaires d'une licence de biologie.

Ces personnes doivent, en outre, justifier d'une formation à l'encadrement.

3/Assurance et contrôle de qualité

Article R.1222-28 : Modifié par décret n°2014-1042 du 12 septembre 2014 - art. 7

I - La fonction de responsable du management des risques et de la qualité comporte la mise en place, l'évaluation et l'actualisation du système de management des risques et de la qualité de l'établissement de transfusion sanguine.

II - Cette fonction est exercée par un médecin, un pharmacien ou une personne qui possède un diplôme d'ingénieur ou un diplôme national de troisième cycle de l'enseignement supérieur en sciences de la vie, en chimie, en physique ou en qualité, et qui, d'autre part, justifie de conditions de formation et d'expérience professionnelle déterminées par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre de la défense. Cet arrêté précise, pour ce qui est de l'expérience, les secteurs et les activités concernés ainsi que la durée requise. Il précise également les modalités de la formation requise en fonction de la nature de l'expérience qui est justifiée [14].

Article R.1222-29 : Modifié par décret n°2014-1042 du 12 septembre 2014 - art. 7

- I- La fonction de responsable du contrôle de la qualité de l'établissement de transfusion sanguine comporte la vérification de la conformité des produits sanguins labiles, des dispositifs médicaux et des matériels à des normes ou à des spécifications préétablies.
- II- Cette fonction est exercée par un médecin, un pharmacien ou une personne qui possède un diplôme d'ingénieur ou un diplôme national de troisième cycle de l'enseignement supérieur en sciences de la vie, chimie ou physique, et qui, d'autre part, justifie de conditions d'expérience professionnelle déterminées par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre de la défense.
- III- Les tests de contrôle de la qualité ne peuvent être effectués, sous la responsabilité de l'une des personnes mentionnées à l'alinéa précédent, que par les techniciens de laboratoire mentionnés aux articles L. 4352-2 et L. 4352-3, les personnes exerçant les fonctions de technicien de laboratoire médical mentionnées aux articles L. 4352-3-1 et L. 4352-3-2 ou par des personnes justifiant d'une expérience de deux ans dans cette activité [14].

*Deuxième partie :
Techniques de préparation
primaire des PSL*



I-REGLES DE FONCTIONNEMENT DE L'UNITE DE PREPARATION :

Les règles de bonnes pratiques de préparation fournissent un cadre à l'organisation générale de préparation des produits sanguins et s'appliquent de la réception des produits issus du prélèvement au stockage de produits sanguins pour distribution.

Les méthodes utilisées pour la préparation et la conservation doivent permettre d'obtenir des produits sanguins conformes aux normes nationales et internationales et aux exigences de la sécurité transfusionnelle.

Certaines opérations de préparation peuvent être réalisées dans des secteurs de prélèvement ou de distribution. Elles peuvent alors être placées sous la responsabilité des personnes en charges de ces secteurs qui doivent appliquer les dispositions définies dans le règlement [15].

1-Personnels

a-Principes

- 1- les centres de transfusion sanguine doivent disposer, sur chaque site et pour chaque activité transfusionnelle, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Il importe d'en assurer la formation et de lui donner les instructions en rapport avec les activités de préparation des produits sanguins labiles.
- 2- Les missions et fonctions individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. L'étendue des fonctions et missions conférées à une seule personne ne doit pas entraîner de risque pour la bonne exécution de celles-ci.

- 3- Un organigramme nominatif de l'établissement et de chaque site détaillant les différentes activités doit être établi. Il met en évidence les postes à responsabilité, sans lacune ni double emploi inexplicé. Il garantit l'indépendance des postes de responsabilité concernant la qualité et évite les conflits d'objectifs, en particulier, pour ce qui concerne le contrôle de la qualité et la préparation.
- 4- Un document, régulièrement mis à jour, définit précisément les domaines de compétence et de responsabilité de chaque personne.
- 5- Les membres du personnel qui occupent des postes à responsabilité doivent être investis de l'autorité nécessaire pour les exercer. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés et possédant les qualifications adéquates.

Ils doivent, notamment organiser les activités exercées sur le site, s'assurer du respect des règles d'hygiène et de sécurité, organiser l'information et la formation du personnel, connaître et mettre en application les bonnes pratiques, procédures ou modes opératoires liés à leur activité.

- 6- L'ensemble des membres du personnel est soumis au secret professionnel [16,17].

b-Formation

- 1- Les personnels d'encadrement s'assurent de la qualification requise et de la formation initiale du personnel. Le personnel reçoit une formation théorique et pratique d'adaptation à l'emploi lui permettant d'être

habilité aux tâches qui lui sont confiées. Cette formation doit notamment porter sur les bonnes pratiques, la qualité et sur les mesures d'hygiène et de sécurité concernant le personnel, les produits et l'environnement.

- 2- Une formation continue doit être assurée et son efficacité périodiquement évaluée.
- 3- Le plan de formation de l'établissement français du sang doit être disponible et approuvé par le directeur de l'ETS. Les documents attestant des formations suivies par le personnel doivent être tenus à disposition.
- 4- Les responsables des différentes activités doivent se tenir informés régulièrement des développements technologiques concernant leur domaine d'activité [16,17].

c-Hygiène et sécurité du personnel

1. Des mesures d'hygiène, de sécurité, d'habillement du personnel et d'élimination des déchets doivent être mises en œuvre dans chaque secteur de l'établissement. Elles doivent être comprises et respectées par l'ensemble du personnel.
2. Toute personne pénétrant dans une zone d'accès contrôlé doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.

3. Le personnel non autorisé et les visiteurs ne peuvent accéder qu'aux zones d'accueil de prélèvement et de distribution.

L'accès aux autres zones, lorsque cela est nécessaire, impose que ces personnes soient accompagnées et que les mesures d'hygiène et de protection appropriées soient respectées.

4. Il convient d'évaluer les risques de contamination des produits sanguins labiles du fait d'une personne souffrant d'une maladie contagieuse ou présentant une plaie ouverte et de mettre en œuvre les mesures adaptées.

5. Dans les zones d'activités transfusionnelles, il est interdit au personnel, de manger, de boire, de garder de la nourriture ou des boissons à usage du personnel, de mâcher ou de fumer. Toute pratique non hygiénique doit être prohibée [16,17].

2-Locaux

a-Principes

- 1- Les locaux doivent respecter la réglementation en vigueur en fonction de leur destination et de l'utilisation qui en est faite. Ils doivent être situés, conçus, construits, adaptés, entretenus et nettoyés de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Ils doivent respecter la séparation des zones de circulation et des zones d'activité.
- 2- Leur environnement, leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces.

Les locaux et les matériels destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits sanguins doivent avoir fait l'objet d'une qualification. Elle sera préalable à leur utilisation pour les nouveaux locaux.

- 3- Les locaux et les installations fixes doivent être entretenus soigneusement, les réparations ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits. Les locaux doivent être nettoyés et le cas échéant désinfectés selon des procédures écrites.
- 4- L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les produits durant leur préparation et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel, ni les résultats des analyses réalisées sur les échantillons.
- 5- L'intrusion des insectes et des autres animaux est limitée par des mesures appropriées aux activités exercées. Les végétaux sont interdits sauf dans les zones d'accueil et administratives.
- 6- Les locaux doivent être disposés selon l'ordre logique des opérations de traitements des produits sanguins labiles et des échantillons et selon les niveaux de propreté appropriée.
- 7- La documentation doit être rangée dans des zones réservées et accessibles.
- 8- Les tuyaux et les robinets inamovibles doivent être clairement identifiés pour indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens du courant.
- 9- Les installations d'eau distillée et désionisée doivent être entretenues et contrôlées conformément à des procédures [16].

b-Zones de stockage

- 1- Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné et séparé des différentes catégories de produits: matières premières, réactifs, produits intermédiaires; produits en quarantaine, produits finis, produits non conformes et produits en attente de destruction.
- 2- Les zones de stockage doivent être conçues en vue d'assurer de bonnes conditions de conservation. En particulier, elles doivent être propres, nettoyées selon des procédures écrites et maintenues dans les limites de températures pour la conservation des différents produits. Les conditions spécifiques de stockage doivent être respectées, mesurées et contrôlées régulièrement. Les zones concernées sont placées sous alarme efficace.
- 3- Une zone distincte est réservée à la quarantaine, elle doit en porter clairement la mention et son accès doit être limité au personnel autorisé. Tout autre système remplaçant cette zone de quarantaine doit présenter le même niveau de sécurité [16].

c-Zones de laboratoire

- 1- Les zones réservées aux activités de laboratoire doivent être situées dans un espace individualisé de toute zone d'activité transfusionnelle, et dans un environnement compatible avec l'activité d'analyse biologique.
- 2- Une zone de stockage doit être prévue pour les échantillons biologiques [16].

d- Zones annexes

- 1- Les zones de repos et de restauration du personnel doivent être séparées des autres zones.
- 2- Les vestiaires et sanitaires du personnel doivent être facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent pas communiquer directement avec les zones de préparation ou de stockage.
- 3- Les ateliers de maintenance doivent être séparés des zones d'activités transfusionnelles.
- 4- Les animaleries doivent être séparées des autres zones, avec un accès distinct pour les animaux et une installation individuelle de traitement d'air [16].

3-Matériels

- 1- La qualité et l'emplacement du matériel doivent être adaptés aux méthodes de préparation des produits sanguins labiles à usage thérapeutique.
- 2- Les balances, les pesons et le matériel de mesure tels que les enregistreurs de température doivent être de portée et de précision appropriées aux opérations de préparation des produits sanguins labiles.
- 3- Tout matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle, doit être étalonné et contrôlé régulièrement.

- 4- Le matériel doit être conçu, installé, maintenu, entretenu et nettoyé en fonction de son utilisation et en vue de minimiser les risques. Il répond aux normes de sécurité et de protection du personnel. Son nettoyage fait l'objet de modes opératoires.
- 5- Chaque ETS établit et tient à disposition une liste pertinente des matériels nécessitant une qualification.
- 6- La qualification du matériel consiste à démontrer qu'il fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Ainsi, elle consiste à vérifier que le matériel répond au cahier des charges ou aux exigences de l'utilisateur, ainsi qu'aux spécifications du fournisseur. Elle est obligatoire dans trois circonstances :
 - Lors de l'installation d'un nouvel équipement.
 - Après toute réparation ou adaptation pouvant modifier le fonctionnement ou la destination du matériel.
 - S'il y a doute au sujet du fonctionnement correct de l'appareil.

Le dossier de qualification d'un matériel comprend, en particulier :

- Le cahier des charges ou les exigences de l'utilisateur.
- Les données obtenues par le protocole de qualification.
- Le compte rendu de qualification.
- La conclusion précisant les conditions d'utilisation du matériel montrant que celui correspond à l'usage pour lequel il est prévu.

Ce document est daté, signé et tenu à disposition. Il est conservé pendant 3 ans après la fin de l'utilisation du matériel.

- 7- Le contrôle de la qualité participe à la qualification des appareils et automates entrant dans les activités de prélèvement, production, stockage et transport des PSL. La conclusion de conformité est prise conjointement avec le responsable de l'activité concernée.
- 8- Pour chaque matériel, un carnet de vie comprend, en particulier, les éléments relatifs à l'identification, l'entretien et aux maintenances.
- 9- En cas de panne d'un matériel critique, le fonctionnement en mode dégradé est défini dans une procédure.
- 10- Le matériel et les produits de nettoyage, de désinfection et de décontamination doivent être adaptés aux surfaces à traiter, choisis et utilisés de façon à ne pas être une source de contamination.
- 11- Le matériel de mesure doit être de portée et de précision appropriée aux activités.
- 12- Selon des intervalles définis, le matériel de mesure et de contrôle doit être étalonné et le matériel d'enregistrement vérifié par des méthodes appropriées.
- 13- Le matériel défectueux ou non utilisé doit être retiré des zones d'activités transfusionnelles ou être étiqueté en tant que tel.
- 14- Lorsque des pièces détachées et des outils sont conservés dans les zones d'activités transfusionnelles, ils doivent être rangés dans des zones réservées à cet effet [16,18].

II-PRODUITS ISSUS DE PRELEVEMENT

Les produits sanguins labiles sont préparés soit à partir de sang total, soit en cours de prélèvement en recourant à la technique de l'aphérèse.

La préparation et le devenir des PSL dépendent notamment du volume recueilli, de la durée du prélèvement, du délai et des températures de transport et de conservation entre le prélèvement et la préparation.

Certaines des opérations de préparation nécessitent, selon leur nature, un matériel et un environnement adéquats.

La matière première réceptionnée au niveau des plateaux techniques de préparation varie selon la modalité de prélèvement utilisée. Le prélèvement de sang total constitue la matière première majoritaire, à partir de laquelle, après plusieurs étapes de préparation, il est possible d'obtenir deux ou trois produits en fonction du dispositif de prélèvement utilisé [33].

Le sang total, durant les vingt-quatre premières heures après le prélèvement, peut être stocké à température comprise entre +18°C et +24°C. Dans ces conditions, il peut être utilisé pour la préparation de plaquettes. Passé ce délai et pendant un maximum de trois jours après le prélèvement, il doit être stocké à température comprise entre +2°C et +6°C.

Le sang total matière première peut être transporté à température comprise entre +18°C et +24°C s'il n'a pas été au préalable stocké à température comprise entre +2°C et +6°C.

Passé le délai de vingt-quatre heures, il doit être transporté à température comprise entre +2°C et +10°C, la température de +6°C ne pouvant pas être dépassée plus de vingt-quatre heures.

Les produits sanguins obtenus à partir d'un prélèvement par aphérèse doivent être préparés conformément aux bonnes pratiques de prélèvement [15].

III TECHNIQUES DE PREPARATION PRIMAIRE DES PSL

La préparation primaire des produits sanguins labiles est par définition, constituée de l'ensemble des opérations obligatoirement appliquées à toutes les poches de sang, le sang total en ses composants de base que sont les globules rouges, les plaquettes et le plasma. Seuls les leucocytes ne peuvent pas être préparés à partir de cette source en raison de leur faible quantité dans la poche du sang total. Elle fait suite aux prélèvements effectués selon deux modalités : le prélèvement de sang total et le prélèvement de composants sanguins spécifiques à l'aide d'une machine d'aphérèse. Ces modalités déterminent le type de matière première qui sera traité lors de la préparation et les catégories de PSL qui en résulteront : elles conditionnent donc l'ensemble du processus qui va être appliqué lors de la préparation [26].

Certaines opérations sont devenues obligatoires pour des raisons de sécurité : il en va ainsi de la déleucocytation systématique des PSL depuis 1998 et de la viroatténuation des plasmas frais congelés à usage thérapeutiques depuis septembre 2008.

1- Réception

La réception est la première opération réalisée au niveau du plateau technique de la préparation. Tous les produits collectés par un établissement de transfusion sanguine doivent passer par ce service, en dehors de quelques exceptions selon des modes de locaux de fonctionnement. A réception de la matière première, on associe à un code produit les informations suivantes : le poids du PSL, le numéro du lot du contenant et le numéro du prélèvement.

Une fois tous les produits réceptionnés, un contrôle de cohérence sera réalisé entre ces données enregistrées et celles transmises par le service des prélèvements. Cela permettra de vérifier qu'aucun produit n'a été oublié. Toute discordance entrainera immédiatement une enquête pour en rechercher la cause.

Un contrôle unitaire des produits sanguins afin de s'assurer de leur conformité avec les spécificités établies pour la préparation. Une fois cette opération réalisée, la préparation des PSL peut être lancée [19].

2- Centrifugation

La centrifugation permet d'accélérer la séparation des cellules sanguines en fonction de leur densité, de leur forme et de leur masse.

La centrifugation du sang total permet la séparation physique de ses constituants:

- Les globules rouges dans la partie inférieure.
- Le plasma dans la partie supérieure et éventuellement la couche leuco-plaquettaire intermédiaire.

Le déroulement de la centrifugation (figure2) nécessite le respect des étapes suivantes :

- ✓ la mise en pots des poches à centrifuger doit permettre un tassement identique et éviter toute dégradation des produits.
- ✓ l'équilibre ne doit pas provoquer de déformation et/ou de détérioration des poches.

- ✓ le chargement de la centrifugeuse respecte l'étape précédente. Il est vérifié qu'aucun obstacle ne vienne gêner l'oscillation libre des pots. Il ne doit pas y avoir de détérioration des poches, des étiquettes et des tubulures durant la centrifugeuse.
- ✓ Le déchargement est réalisé sans heurter les poches afin de ne pas déstabiliser la zone de séparation entre le plasma et les éléments cellulaires sédimentés [4,15, 17].



Figure 2: La centrifugation du sang total [28].

3- Séparation

La séparation peut être réalisée, soit lors du don du sang par des automates (aphérèse) qui prélèvent exclusivement les éléments du sang souhaités lors du don (plasma, plaquettes, globules rouges) et réinjectent les autres constituants au donneur; soit lors d'un don de sang total, plus rapide que le don par aphérèse, dont les constituants seront séparés par le service de préparation [24].

Elle consiste à recueillir les différents composants séparés lors de la centrifugation dans des poches de transfert sous l'action d'une presse. La séparation des différents composants du sang peut être effectuée à l'aide de dispositifs manuels, semi-automatiques ou automatiques (figure 3). Les différents programmes des dispositifs automatiques de séparation doivent avoir fait l'objet de validation.

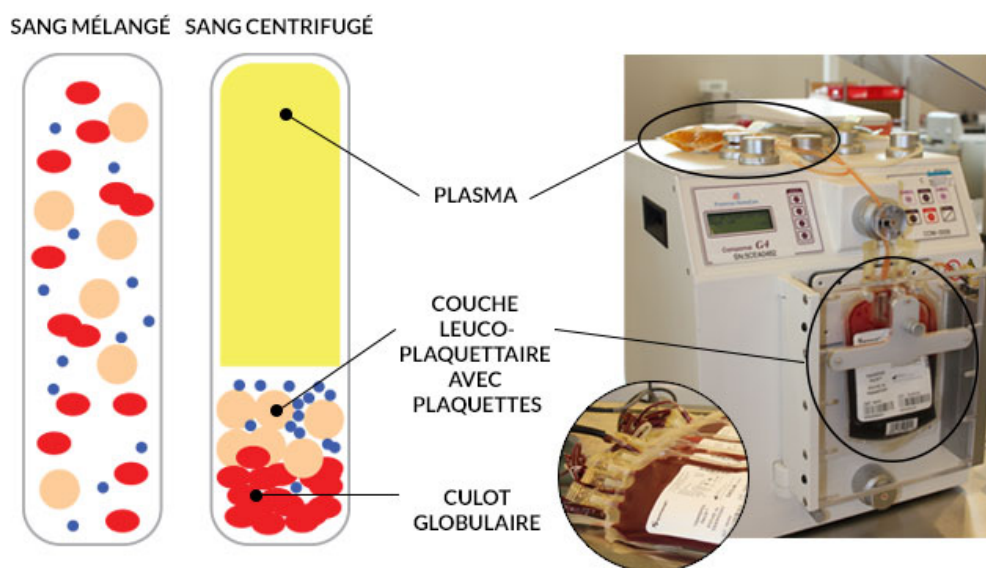


Figure 3: Séparation du sang total centrifugé par un automate de séparation [28].

Le déroulement de ce procédé impose le respect des étapes suivantes :

- ✓ Le transfert et la mise en place des poches dans la presse ne doivent pas provoquer de remise en suspension de l'interface plasma et différents éléments cellulaires sédimentés.
- ✓ La sédimentation des différentes couches doit être vérifiée visuellement et adaptée à la vitesse d'écoulement choisie.
- ✓ Durant la séparation, la pression exercée sur la poche peut être variable ou constante ; elle doit être maîtrisée et adaptée à la vitesse d'écoulement choisie.
- ✓ Le déchargement des presses doit être effectué avec précaution afin d'éviter toute détérioration du récipient [16,17, 24].

4- Pesée

La pesée des produits sanguins labiles intervient aux différentes étapes de la production et doit faire l'objet d'une validation.

Elle inclut les opérations suivantes :

- Les balances sont de portée et de précision appropriées aux opérations de production. Le calibrage est effectué avant chaque série de mesures.
- Les poches sont placées au centre du plateau en évitant toute traction. Les tares et les densités utilisées pour le calcul des volumes sont précisées [17].

5- Déleucocytation

Les produits sanguins labiles cellulaires standards contiennent une quantité importante de leucocytes : 2000 à 5000 millions de leucocytes dans le cas des concentrés de globules rouges, et jusqu'à 600 millions dans les cas des concentrés plaquettaires d'aphérèse. Les CGR et les CPA déleucocytés contiennent moins de 1 millions de leucocytes. En fait, les procédés actuels de déleucocytation, par filtration ou par des dispositifs spéciaux de prélèvement par apherèse, permettent déjà d'obtenir un taux résiduels encore plus bas, de l'ordre de 10^5 voire même 10^4 [29].

La déleucocytation est obligatoire en France depuis le premier avril 1998 pour les concentrés globulaires rouges et les concentrés plaquettaires, et depuis le 15 avril 2001 pour le plasma frais congelé.

Cette étape consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes d'un produit sanguin homologue sans en dénaturer les autres composants. Elle peut être effectuée de manière concomitante au prélèvement par la machine (plasmaphérèse, cytaphérèse) ou, dans un second temps, sur le plateau technique de préparation. Dans ce cas, la déleucocytation est réalisée par filtration dans les 24 heures suivant le prélèvement. Différents types de filtres ont été développés permettant soit la déleucocytation du sang total soit la déleucocytation séparée de chaque composant sanguin (concentré de globules rouges, plasma, plaquettes).

La déleucocytation du sang totale est délicate et nécessite de maîtriser différentes paramètres tels que :

- **le délai entre le prélèvement et la filtration** : la filtration ne peut être trop précoce afin de permettre la phagocytose des micro-organismes, éventuellement présents, par les macrophages (2 à 3heures). Passé ce

délai. la filtration est d'autant plus efficace qu'elle intervient le plus rapidement possible, idéalement dans les 24 heures.

- **la température du sang total** : doit être validée pour le procédé, au moment de la déleucocytation.
- **le dénivelé de filtration** : plus la hauteur de filtration est grande, plus le flux est rapide dans le filtre et l'efficacité moindre.

Toutes les conditions de déleucocytation doivent être définies et validés au préalable en intégrant les points critiques et leurs limites. Le procédé ainsi délimité permet d'obtenir des résultats de déleucocytation conformes et reproductibles [22].

Un concentré de globules rouges standard contient approximativement de 2 à 5×10^9 leucocytes et un concentré plaquettaire d'aphérèse jusqu'à 6×10^8 leucocytes.

Pour les PSL homologues déleucocytés, le terme « déleucocyté » n'apparaît pas dans les caractéristiques. En revanche, pour les PSL homologues non déleucocytés, le terme « non déleucocyté » apparaît dans les caractéristiques du produit.

Le contenu maximal en leucocytes résiduels est de 1×10^6 par unité pour les PSL homologues cellulaires déleucocytés et les produits issus de leurs transformations (sang total, concentré de globules rouges, concentré de plaquettes d'aphérèse et mélange de concentrés de plaquettes standard), de $0,1 \times 10^6$ par unité pour les concentrés de plaquettes standard déleucocytés et les produits issus de leurs transformations et de 1×10^4 par litre pour les plasmas homologues à usage thérapeutique déleucocytés, inscrits sur la liste des PSL, et les produits issus de leurs transformations.

Les contrôles des leucocytes résiduels dans les PSL sont effectués dans un délai maximal de 24 heures après la déleucocytation. De plus, les contrôles de chaque type de PSL, dans chaque établissement de transfusion sanguine, doivent montrer que, pour un calcul fait avec un degré de confiance de 95 % et en utilisant un plan d'échantillonnage adapté, les contenus ci-dessus doivent être respectés au minimum dans : 97 % de la production des PSL cellulaires déleucocytés et 95 % de la production des plasmas à usage thérapeutique déleucocytés [20].

Intérêts de la déleucocytation :

- La déleucocytation réduit le risque de transmission d'agents pathogène intra-leucocytaires stricts : viraux comme le cytomégalovirus, bactériens et peut être d'agents transmissible non conventionnels (type prion).
- Elle diminue l'apparition d'une allo-immunisation dirigée contre les antigènes HLA de classe 1.
- Elle prévient l'accumulation de cytokines dans les dérivés cellulaires et réduit ainsi la fréquence des réactions fébriles non hémolytiques.
- Elle améliore de façon significative, la qualité fonctionnelle des PSL conservés à plus ou moins long terme [21].

6- Soudure

La soudure est utilisée dès qu'une opération de transfert est nécessaire. Il convient d'éviter par des moyens appropriés le risque de mauvaise étanchéité de la soudure pouvant entraîner une contamination du produit.

Son utilisation doit respecter les étapes suivantes :

- ✓ Avant toute utilisation, la propreté des mâchoires et des éléments de soudure doit être vérifiée.
- ✓ La tubulure doit être soudée perpendiculairement aux mâchoires, sans exercer de tension afin d'obtenir une obturation nette et étanche.
- ✓ L'étanchéité est vérifiée par pression manuelle sur la poche en amont et en aval de la soudure réalisée [15,17].

7-Connexion stérile

Au cours de toutes ces techniques supplémentaires faisant suite à la séparation des composants, la stérilité des produits doit être préservée même s'il faut ouvrir les poches. Habituellement, on ouvre et on connecte la poche sous une hotte laminaire et ceci entraîne une limite de la date de péremption de 6 à 24 heures après la manipulation. Une autre façon de préserver la stérilité lors de la production des produits et d'utiliser la technique de connexion stérile [3].

Elle met en œuvre un dispositif permettant dans des conditions précisées et contrôlées, de connecter de façon stérile une tubulure à une autre. Ce procédé respecte les recommandations du fournisseur.

Des moyens appropriés sont mis en œuvre pour s'assurer de l'état et de la propreté des éléments déterminant la qualité de la connexion stérile.

Il convient d'éviter par des moyens appropriés le risque de défaut d'étanchéité des soudures [17].

8- Congélation

La congélation met en œuvre un matériel qui doit être adapté à la nature, au nombre et au volume des produits sanguins à traiter [15].

La congélation des PSL s'effectue selon les exigences détaillées dans les caractéristiques réglementaires.

La congélation du plasma est effectuée par refroidissement rapide à -30 °C ou à une température plus basse dès que possible et au plus tard dans les 24 heures qui suivent la fin du prélèvement d'une façon générale.

9- Décongélation

Les modalités et le matériel de décongélation sont adaptés au nombre de poches, à la présence ou non d'un cryoconservateur et aux caractéristiques du PSL concerné [17].

*Troisième partie :
la préparation secondaire
des PSL*



On entend par préparation secondaire, toutes les manipulations physiques, chimiques ou physicochimiques que l'on fait subir aux PSL. Le terme transformation est parfois utilisé. Les manipulations prévues dans les caractéristiques du PSL sont [19]: la déleucocytation, l'adjonction d'une solution supplémentaire de conservation, l'irradiation par le rayonnement ionisants, la déplasmatisation, la réduction de volume, le mélange, la préparation pédiatrique, la reconstitution du sang total à l'usage pédiatrique, la viroatténuation et la cryoconservation (Tableau I).

Tableau I : les principales transformations appliquées aux produits sanguins labiles [19].

Transformations	Types de PSL de la préparation primaire			
	Concentré de globules rouges	Plasma	Concentré de plaquettes	Concentré de granulocytes
Déleucocytation	X	X	X	
Adjonction solution de conservation	X		X	
Irradiation	X		X	X
Déplasmatisation	X		X	
Réduction de volume	X		X	
Mélange		X	X	
Préparation pédiatrique	X		CPA*	
Reconstitution ST** usage pédiatrique	X			
Cryoconservation	X	X	X	
Viroatténuation		X	X	

*Concentré plaquettaire d'aphérèse

**Sang total

I- PRODUITS ERYTHROCYTAIRES

1- Principaux produits érythrocytaires homologues

1-1 Sang total

1-1-1 Définition

Le sang total à usage transfusionnel est du sang prélevé chez un donneur sélectionné et recueilli avec un anticoagulant, dans un dispositif stérile et apyrogène. Le sang total est principalement utilisé comme matière première pour la préparation des composants sanguins [34].

Il a été le produit très majoritairement utilisé jusqu'à la généralisation de l'emploi des matériels plastiques de prélèvement. Par la suite, il aurait pu être considéré comme le produit sanguin labile idéal, notamment en cas d'anémie aiguë par saignement. Néanmoins, ses indications sont à présent très limitées pour de nombreuses raisons, parmi lesquelles nous ne retiendrons que celles liées à la qualité et à la disponibilité du produit [32].

1-1-2 Caractéristiques

Le sang total fraîchement prélevé ne garde toutes ses propriétés que pendant une durée limitée. L'altération rapide du facteur VIII, des leucocytes et des plaquettes le rend inapte au traitement des troubles hémostatiques lorsqu'il est conservé plus de 24 heures après le prélèvement. Si, passé ce délai, il continue à être conservé à l'état liquide, un certain nombre de modifications se produisent, par exemple l'accroissement de l'affinité pour l'oxygène et la perte de viabilité des globules rouges, la perte d'activité de facteur de coagulation

(facteurs VIII et V), la perte de viabilité et de plaquettes, la formation de micro-agrégats, la libération des composants intracellulaires tels que le potassium et les protéases leucocytaires ainsi que l'activation de facteurs plasmatiques comme la kallikréine[34].

Le contenu minimal en hémoglobine de l'unité adulte est de 40 g, pour l'unité enfant il est compris entre 22g et 40g. Le volume minimal de l'unité adulte est de 350 ml, pour l'unité enfant il est de 190 ml sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.

A la fin de la durée de conservation, le taux d'hémolyse dans le produit est inférieur à 0,8 % de la quantité d'hémoglobine totale [20,35].

1-2 Concentré des globules rouges

1-2-1 Définition

Un concentré de globules rouges est une suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total. Il contient une quantité résiduelle de plasma, qui peut aller jusqu'à 100 ml, ainsi que des plaquettes (quantité résiduelle non standardisée) et des leucocytes ($< 5 \times 10^9$).

Les globules rouges ainsi préparés sont en suspension dans une solution anticoagulante et de conservation sans adénine, le CGR a une durée de conservation de 21 jours, calculée à partir de la fin du prélèvement [36,32].

1-2-2 Caractéristiques

- l'Hématocrite compris entre 60 et 80% pour l'unité adulte et l'unité enfant.

- Le contenu minimal en hémoglobines pour l'unité adulte est de 40g, pour l'unité enfant il est compris entre 22 et 40g.

- Le volume minimal de l'unité adulte est de 140 ml, pour l'unité enfant il est de 85 ml sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.

- A la fin de la durée de conservation, le taux d'hémolyse dans le produit est inférieur à 0,8 % de la quantité d'hémoglobine totale.

-La durée de conservation est de 21 ou de 35 jours, selon que la solution de conservation ne contient pas ou contient de l'adénine [35,20].

1-3 Concentré des globules rouges d'aphérèse homologue

1-3-1 Définition

Le concentré de globules rouges d'aphérèse est obtenu par séparation des globules rouges et du plasma à l'aide d'un séparateur de cellules. Il est possible d'obtenir simultanément par ce moyen deux CGR issus d'un même donneur, sous réserve du respect de critères restrictifs d'éligibilité au don.

Ce CGR est en tout point comparable au CGR issu de sang total, et peut subir les mêmes transformations. Il n'est donc pas utilisé tel quel, mais toujours après être transformé par déleucocytation et ajout d'une solution supplémentaire de conservation.

La possibilité de préparer simultanément deux CGR issus d'un même donneur permet de réduire l'exposition de patients transfusés itératifs. Ce type de CGR peut donc être envisagé pour la prise en charge de certains transfusés itératifs, tels les patients porteurs de thalassémie majeure [32].

1-3-2 Caractéristiques

- Le contenu minimal en hémoglobine est de 40 g.
- L'hématocrite est compris entre 60 % et 80 %.
- A la fin de la durée de conservation, le taux d'hémolyse dans le produit est inférieur à 0,8 % de la quantité d'hémoglobine totale [20].

2- Principaux produits érythrocytaires autologues

Les produits érythrocytaires autologues sont moins nombreux [35]. Leur prélèvement et leur préparation s'inscrivent dans une chaîne thérapeutique mise en route par le médecin prescripteur du programme de transfusion autologue.

Ces produits ont plusieurs spécifications minimales (Tableau II). Ils se présentent sous forme de sang total ou de CGR, en unité adulte ou en unité enfant, issus de sang total ou d'aphérèse. Les similitudes avec les produits érythrocytaires homologues sont : solution anticoagulante et de conservation, température et durées de conservation, spécification pour le principe actif.

Quelques différences : pas de qualification applicable, seulement trois transformations (Ajout d'une solution supplémentaire de conservation, déleucocytation et cryoconservation).

Tableau II : Spécifications des principaux produits érythrocytaires autologues [35].

Désignation	Spécifications des produits autologues					Conservation 4± 2 °C
	UA/UE*	Volume (ml)	Hémoglobine (g/unité)	Hématocrite	Autres	
Sang total	UA	300-600	30		Hémolyse < 0,8%	7jours
	UE	100	10			
CGR issu de sang total ou d'aphérèse	UA	100	30	60	Hémolyse <0,8%	35jours (adénine+) 21jours (adénine -)
	UE	35	10	80		
CGR issu de sang total ou d'aphérèse avec une solution supplémentaire de conservation	UA	90	30	50-70	Hémolyse <0,8%	42 jours SAG-M**
	UE	30	10	50-70		
Sang total Déleucocyté	UA	260	27	50-70	Hémolyse <0,8%	7 jours
	UE		9			
CGR déleucocyté issu de sang total ou d'aphérèse avec une solution supplémentaire de conservation	UA	85	27	60-80	Hémolyse <0,8%	42 jours SAG-M**
	UE	30	9	60-80		
CGR issu de sang total ou d'aphérèse cryopréservé	UA		23	50-80	Hémolyse <1,2%	1an si <-85°C

UA/UE* : Unité adulte/ Unité enfant

SAG-M** : Saline-Adénine-Glucose-Mannitol

3- Transformations applicables aux concentrés érythrocytaires

Une transformation est une opération complémentaire du processus de préparation initiale appliquée à un CGR permettant d'obtenir un ou plusieurs autres CGR dont les caractéristiques ont été modifiées en quantité (quantité d'hémoglobine, volume, protéines plasmatiques) ou en qualité (déplasmatisation, irradiation, etc.). Les diverses transformations sont généralement cumulables.

La plupart des transformations conduisent à une perte d'une partie du principe actif des CGR, le contenu en hémoglobine. De surcroît, les lésions de stockage peuvent s'accélérer après transformation, entraînant une réduction de la durée de conservation du produit avant utilisation [9].

3-1 Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide

Il est actuellement de règle d'intégrer l'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide à la préparation des CGR, dont le but est de diminuer les lésions de stockage des globules rouges [38] et d'allonger ainsi la durée de conservation. En France, il s'agit habituellement de la solution Saline-Adénine-Glucose-Mannitol, qui permet de conserver les CGR 42 jours [35].

Cette transformation se fait en fin de séparation hématie-plasma pour le sang total, ou en fin de prélèvement pour les produits obtenus par aphérèse [19].

La réalisation systématique de cette transformation est justifiée par de très nombreuses études menées entre 1960 et 1984 [37].

Simon a été l'un des premiers à montrer que l'ajout au sang total d'adénine à la concentration de 0,5 $\mu\text{M}/\text{ml}$ permet une conservation prolongée du produit : après conservation 42 jours, la recirculation moyenne 24 heures après transfusion était de 74% contre 49% pour les produits conservés en solution ACD simple.

Cependant, lorsque des CGR étaient préparés à partir de sang total prélevé sur des solutions contenant de l'adénine, sans ajout d'une solution supplémentaire de conservation, la quantité d'adénine et de glucose dans le surnageant ne permettait pas une conservation au-delà de 35 jours, le facteur limitant le plus important étant l'hématocrite du produit.

Les premiers essais de remise en suspension de CGR dans une solution de conservation à base d'adénine et de glucose remontent à 1969, mais c'est essentiellement à partir de 1978 que ce procédé est devenu réellement opérationnel.

Högman est le premier qui a développé la solution SAG. L'emploi de cette solution aboutissait tout de même à une hémolyse excessive après 42 jours de conservation réduite par l'ajout de mannitol. La solution SAGM, actuellement la plus utilisée permet, après 42 jours de conservation, une recirculation moyenne des globules rouges à 24 heures de $77,4 \pm 4,7\%$ [39-44].

La principale crainte était la précipitation, théoriquement possible, dans les tubules rénaux de métabolites peu solubles de l'adénine, en particulier la 2,8-Dioxy-Adénine. Cette toxicité n'a en fait jamais été observée en pratique clinique.

La seule situation clinique où certaines craintes persistent à l'usage de ces solutions supplémentaires de conservation est la période néonatale dans les cas de transfusion massive (≥ 1 masse sanguine), ce qui conduit, du fait d'un accord professionnel, à recommander dans ce contexte des produits dits « frais », c'est-à-dire conservés 3 à 7 jours au maximum [37].

Le CGR avec solution supplémentaire de conservation en phase liquide « CGR

SAGM » doit donc être considéré comme le produit érythrocytaire de base, utilisable dans quasiment toutes les situations cliniques. On parle de CGR standard, leurs caractéristiques (Tableau III) sont définies par la décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles [20,33].

Tableau III : Caractéristiques des concentrés de globules rouges additionnés d'une solution de conservation de Saline-Adénine-Glucose Mannitol (SAGM) [33].

	Caractéristiques des CGR SAGM
Aspect	Liquide rouge sombre
Volume	-Unité adulte : suppression de la notion de volume minimal dans la décision de décembre 2010 -Unité enfant : $\geq 75\text{mL}$
Hémoglobine	-Unité adulte : ≥ 40 g/unité -Unité enfant : 22 à 40 g/unité
Hématocrite	Entre 50 et 70 %
Taux de leucocytes résiduels	$< 1 \times 10^6$ /unité
Taux d'hémolyse	$< 0,8$ %
Péremption	42 jours

3-2 Déplasmatisation

La déplasmatisation consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un produit sanguin labile. La quantité résiduelle totale de protéines extracellulaires doit être inférieure à 0,5 gramme. La solution de remise en suspension doit préserver les qualités fonctionnelles des cellules.

Cette élimination est réalisée par des cycles de centrifugation et lavage des concentrés de globules rouges , qui requièrent, pour une réalisation de bonne qualité, des appareillages spécialisés permettant l'alternance entre centrifugation, élimination du surnageant et remise en suspension des cellules, en limitant l'ouverture des circuits pour préserver la stérilité du CGR.

Il s'agit d'une transformation techniquement lourde qui entraîne, pour les concentrés de globules rouges, une perte en globules rouges non négligeable, contenu minimal en hémoglobine est de 35 g, et qui nécessite une transfusion dans un délai court après la préparation qui ne dépasse pas 24 heures du fait de la rupture du système clos de prélèvement. La date de péremption des CGR déplasmatisés peut arriver à 10 jours selon les conditions techniques de préparation [9,45].

Les CGR déplasmatisés sont indiqués chez les sujets intolérants aux protéines plasmatiques. En règle générale, à la suite de transfusion de CGR, les réactions de type allergique sont mineures (urticaire, rash cutané) et isolées. Elles justifient un simple traitement symptomatique. Lorsque ces réactions sont répétées et non prévenues par l'utilisation d'antihistaminiques, l'utilisation de CGR réduits en volume ou déplasmatisés peut être discutée.

Beaucoup plus rarement, des réactions anaphylactiques majeures (urticaire étendu, bronchospasme et œdème de Quincke, choc anaphylactique) sont observées, justifiant dès la transfusion suivante l'utilisation de CGR déplasmatisés.

Une autre complication transfusionnelle exceptionnelle justifie l'emploi de CGR déplasmatisés : le purpura post-transfusionnel ou syndrome de Schulman, survenant en règle chez des patientes ayant eu une immunisation primaire contre un antigène plaquettaire lors d'une grossesse, et développant une réponse secondaire lors de la transfusion d'un produit sanguin cellulaire.

Dans ce cas, c'est le fait que la déplasmatisation élimine la quasi-totalité des plaquettes qui justifie l'indication.

La durée de réalisation de cette transformation est de l'ordre de 2 heures. Elle s'accompagne d'une perte d'environ 10 % des globules rouges [37].

3-3 Cryoconservation

La cryopréservation permet la conservation à long terme de globules rouges viables et fonctionnels. Selon la température de conservation (-30°C, -80°C, -130°C), la durée de stockage est de 4 mois à plus de 20 ans. Après décongélation et déglycérolisation, le CGR doit être transfusé dans les 24 heures.

Si la décongélation et la déglycérolisation sont réalisées à l'aide d'un système fonctionnellement clos avec addition d'une solution supplémentaire de conservation, le délai maximal entre décongélation et l'utilisation du CGR est de 7 jours.

Des réserves de sang de groupes rares peuvent être ainsi constituées afin de pouvoir transfuser des sujets de phénotypes exceptionnels ou des patients ayant développé un grand nombre d'allo-anticorps anti-érythrocytes nécessitant une sélection complexe de CGR compatibles dans de nombreux groupes sanguins.

D'autres avantages sont directement liés aux procédés de préparation par action combinée de la glycérolisation, la congélation-décongélation et le lavage :

- Les suspensions ainsi obtenues ont une concentration de protéines plasmatiques réduite (< 0,5 g/l) analogue à celle des CGR déplasmatisés.
- Il y a un faible taux résiduel de plaquettes et de leucocytes (< 10⁶).

Cette amélioration qualitative du produit est certainement à l'origine des observations rapportant une prévention des infections post-transfusionnelles dues au CMV.

La cryoconservation pourrait donc théoriquement permettre la sécurisation des CGR. Les trois principaux obstacles de l'utilisation à grande échelle de cette technique de sécurisation sont : le coût du stockage des produits et des difficultés de distribution en urgence et de fidélisation des donneurs de sang.

Outre le fait qu'elle n'est absolument pas opérationnelle à grande échelle, il faut rappeler que la sécurisation ne permet de contrôler que les agents infectieux connus [9,27, 37, 45,46].

3-4 Irradiation par les rayonnements ionisants

L'irradiation consiste à exposer un produit sanguin labile cellulaire à une source de rayonnement ionisant. Elle permet de prévenir une complication rare mais gravissime, la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle (GVH post-transfusionnelle) survenant dans un contexte d'insuffisance médullaire, de défaillance multi-organique et d'infections sévères, notamment fongiques [47].

La dose reçue, mesurable en chaque point de la zone d'irradiation, doit être supérieure à 25 et inférieure à 45 grays. L'exposition à des doses plus élevées risquerait d'entraîner des lésions cellulaires du produit sanguin labile et l'exposition à des doses plus faibles ne garantit pas l'incapacité de réponse des lymphocytes contenus dans ce produit [45].

Les lésions cellulaires radio-induites bloquent toute prolifération ultérieure des cellules nucléées injectées. Les cellules concernées sont essentiellement les cellules mononuclées du sang périphériques et, parmi elles, les cellules souches et les lymphocytes. Les CGR devant subir ce traitement sont exposés à des radiations ionisantes pendant un temps défini.

Ces radiations proviennent soit de radioéléments artificiels (césium), soit des tubes de rayons X. L'irradiation se fait sans ouverture de la poche, selon l'âge du concentrés érythrocytaire, la durée de conservation peut être modifiée ou non, mais elle est réduite à 24 heures après l'opération si le concentré érythrocytaires a plus de 15 jours. Une dose d'irradiation évitant la prolifération des lymphocytes et la moins toxique possible pour les globules rouges doit être utilisée. La dose de 15 Gy permet de réduire par 10^5 à 10^6 fois la réponse mitogène des lymphocytes par rapport à des PSL non irradiés.

Il est clairement établi que l'irradiation des PSL cellulaires et donc des produits érythrocytaires est la méthode de choix pour la prévention de la GVH post-transfusionnelle, et aucune autre méthode n'a fait la preuve de son efficacité. Cependant elle présente l'inconvénient de favoriser le relargage de potassium lors de la conservation des globules rouges irradiés. Cette observation a conduit certains à recommander d'irradier peu de temps avant la transfusion [27,37, 48].

3-5 Préparation pédiatrique

La préparation pédiatrique consiste à diviser aseptiquement un CGR en plusieurs unités qui peuvent être transfusées successivement, en cas de besoin, au même receveur. Elle permet une diminution du nombre de donneurs nécessaires à la transfusion des nouveau-nés [37].

Elle a pour objectif de fournir des CGR adaptés aux receveurs de faible volume sanguin.

De surcroît, la préparation pédiatrique permet de préparer plusieurs CGR transformés issus du même don qui pourront être utilisés soit séparément, soit dans le cadre d'un programme dédié à un enfant. Dans ce cas, les CGR transformés peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption, qui est de 42 jours pour les CGR en solution supplémentaire de conservation SAGM [9].

3-6 Réduction de volume

La réduction de volume consiste à éliminer aseptiquement une partie du milieu de suspension d'un CGR par centrifugation, puis mise sous presse de la poche pour éliminer une partie du surnageant. Elle entraîne des modifications de la durée de conservation des CGR qui est ramenée à 24heures, l'hématocrite est compris entre 70 et 85%.

Cette transformation est parfois utilisée en néonatalogie :

- Lorsque le contrôle des volumes injectés doit être rigoureusement respecté.
- En cas de transfusion massive, lorsqu'on désire éliminer la majeure partie de la solution de conservation en phase liquide [9,19].

3-7 Reconstitution du sang total à usage pédiatrique

Cette opération consiste à mélanger aseptiquement un CGR déleucocyté, soit avec de l'albumine à 4 %, soit avec du plasma frais congelé. La reconstitution se fait habituellement avec du plasma frais congelé afin de prévenir les troubles de la coagulation que pourrait induire l'utilisation de l'albumine, il n'existe cependant pas d'étude démontrant les bénéfices et les inconvénients de chacun des deux produits.

Ce mélange a une durée de vie de 6 heures et une indication habituellement limitée à l'exsanguino-transfusion du nouveau-né [19,49].

II- CONCENTRES PLAQUETTAIRES

La transfusion des concentrés plaquettaires est un outil majeur de la thérapeutique transfusionnelle, comme en témoignent les plus de 250 000 concentrés plaquettaires transfusés annuellement en France, nombre augmentant chaque année. Plus de 80 % des concentrés plaquettaires sont transfusés dans les services de médecine, essentiellement en onco-hématologie. La transfusion de concentrés plaquettaires constitue un support incontournable pour la prise en charge des malades présentant une aplasie chimio- et/ou radio-induite [49].

Les concentrés plaquettaires proviennent soit de donneurs d'aphérèse, soit de donneurs de sang total. Tous sont déleucocytés par filtration ou en cours d'aphérèse, afin que le produit final contienne une quantité inférieure à 10^6 leucocytes résiduels.

Deux types de concentrés plaquettaires sont autorisés en France : le concentré plaquettaire d'aphérèse déleucocyté, et le mélange des concentrés plaquettaires standard déleucocytés, qui diffèrent dans la façon dont ils sont prélevés et isolés à partir du donneur. Les CP contiennent toujours un anticoagulant, l'ACD (Acide citrique-Citrate-Dextrose) pour les CPA et le CPD (Citrate-Phosphate-Dextrose) pour les MCPSD.

A l'heure actuelle, les produits de base sont des concentrés plaquettaires généralement suspendus dans 100% de plasma. Dans plus de 20% des établissements de transfusion, les concentrés plaquettaires sont suspendus dans $70\% \pm 10\%$ de plasma et $30\% \pm 10\%$ d'une solution additive. Ces deux produits sont les CPA (43% en solution additive) et les MCP (80% en solution) [32,50].

1- Concentrés plaquettaires d'aphérèse homologues

1-1 Définition

Le CPA homologue provient de l'extraction sélective des plaquettes, ex vivo, grâce à un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses globules rouges, et une partie plus ou moins importante de son plasma (don par aphaérèse). Des dons d'aphérèse mixtes permettent de recueillir au cours du même don, un CPA et un CGR, ou un CPA et un plasma.

En fonction du séparateur, la déleucocytation est assurée soit par un procédé intégré à la séparation, soit par une filtration du concentré en circuit clos à la fin du recueil [32].

Depuis 2011, dans l'objectif de réduire le risque de TRALI immunologique, les CPA proviennent de donneurs masculins, de femmes nullipares ou enfin de femmes ayant eu des enfants, mais dont le test de recherche d'anticorps anti-HLA de classe I et II est négatif [51].

1-2 Caractéristiques

- le volume maximal du CPA est de 600 ml sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation.
- Le contenu minimal en plaquettes du concentré est de 2×10^{11} en adéquation avec le volume, lorsque le contenu en plaquettes est inférieur à 2×10^{11} , le produit répond aux mêmes conditions d'adéquation volume et contenu en plaquettes. Il ne doit pas dépasser 8×10^{11} plaquettes.

- Le contenu en leucocytes résiduels du CPA doit être inférieur ou égal à 1×10^6 par CP.
- A la fin de la durée de conservation, son pH corrigé à + 22 °C est supérieur ou égal à 6,4.
- Le concentré de plaquettes d'aphérèse doit être conservé à une température comprise entre + 20 °C et + 24 °C sous agitation lente et continue [20].

2- Mélange des concentrés plaquettaires

2-1 Définition

Le MCP provient du mélange de 4 à 5 couches leuco-plaquettaires (la réglementation en prévoit 6 au maximum) de même groupe ABO issues de l'extraction in vitro des plaquettes contenues dans un don de sang total.

Depuis juillet 2014, dans l'objectif de réduire le risque de TRALI immunologique, les MCP sont préparés à partir de donneurs masculins, de femmes nullipares, de femmes ayant eu des enfants, mais ne doivent pas contenir plus de 2 couches leuco-plaquettaires provenant de femmes non nullipares non testées pour les anticorps anti-HLA [51].

2-2 Caractéristiques

- le volume de MCP doit être compris entre 80 ml et 600 ml en tenant compte du volume résiduel de la solution anticoagulante et de conservation.

- le contenu en plaquettes est défini en référence aux concentrés de plaquette standard le composant, le contenu minimal en plaquettes est de 1×10^{11} en adéquation avec le volume.
- Sauf pour les MCP ayant eu la transformation « Atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique », qui doivent contenir au moins $2,2 \times 10^{11}$ plaquettes.
- -Le contenu en leucocytes résiduels du MCP doit être inférieur ou égal à 1×10^6 par CP.
- A la fin de la durée de conservation, le pH corrigé à + 22 °C est supérieur ou égal à 6,4.
- La durée de conservation du mélange de concentrés de plaquettes standard est celle du concentré de plaquettes standard le composant ayant la plus courte durée de conservation. Il doit être conservé à une température comprise entre + 20 °C et + 24 °C sous agitation lente et continue [20].

3- Concentrés plaquettaires d'aphérèse autologues

Les caractéristiques du CPA autologue sont globalement les mêmes que celles du CPA homologues. Il est, par définition, prélevés chez un donneur non thrombopénique au moment du prélèvement, mais chez lequel la survenue d'une thrombopénie future est anticipée.

La possibilité d'utiliser des CPA autologues a été montrée, en particulier en chirurgie cardiaque et même chez des patientes en prévision d'une autogreffe de moelle osseuse pour un cancer du sein.

Le CPA autologue est systématiquement prélevé avec un dispositif clos en aphérèse plaquettaire et peut être conservé jusqu'à 5 jours à compter de la fin du prélèvement. En cas d'ouverture intentionnelle de la poche lors de la préparation ou de la conservation, il peut être conservé au maximum 6 heures [32].

4-Transformations applicables aux concentrés plaquettaires

Une transformation est une opération complémentaire du processus de préparation initiale appliquée à un CP permettant d'obtenir un ou plusieurs autres CP dont les caractéristiques ont été modifiées en quantité (nombre de cellules, volume, milieu de suspension) ou en qualité (déplasmatisation, irradiation, etc.). Une transformation peut modifier la durée de conservation du produit avant utilisation.

Parmi ces transformations, la seule applicable aux CP autologues est la cryoconservation [32].

4-1 Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide

Cette transformation est applicable aux CPA et aux MCP. L'addition de la solution a lieu pendant le processus de préparation, au moment de la réalisation du mélange des couches leuco-plaquettaires pour les MCP et pendant ou à la fin du prélèvement pour les CPA.

Les solutions actuellement autorisées n'apportent pas le glucose nécessaire au métabolisme des plaquettes pendant leur conservation. L'apport de glucose est assuré par un volume résiduel de plasma compris entre 20 et 40 % du volume total du CP.

L'utilisation des solutions de conservation de plaquettes constitue une rationalisation de la préparation des PSL, en rendant disponible un volume supplémentaire de plasma, en contribuant à la standardisation de la préparation des CP, et en permettant des traitements d'atténuation virale.

Le bénéfice attendu pour les patients est la réduction des effets indésirables liés au plasma. Ce bénéfice est démontré pour les effets indésirables les plus fréquents, tels que les effets indésirables allergiques.

Les solutions de première génération (T-Sol, SSP) conduisaient certes à des rendements post-transfusionnels abaissés, mais cet inconvénient est considérablement mieux maîtrisé avec les solutions actuellement disponibles et en cours d'autorisation en France (SSP+). Il est donc logique aujourd'hui de proposer la généralisation de l'utilisation de ces solutions dès qu'elles seront autorisées par l'ANSM.

Enfin, certains travaux récents indiquent la possibilité de préparation de CP en solution contenant du glucose et donc permettant de réduire le volume de plasma à environ 20 ml, contre 80 à 120 ml actuellement pour les MCP et 100 à 200 ml pour les CPA en solution « classique » de conservation [51-54].

4-2 Irradiation

L'irradiation consiste en une exposition aux radiations ionisantes à une dose minimum de 25 Gy et maximum de 45 Gy. Elle n'affecte pas la date de péremption des CP. Il ne faut pas irradier les produits faisant l'objet d'un traitement d'inactivation des pathogènes par Amotosalen-UVA.

Elle permet d'inactiver la fonction proliférative des lymphocytes présents dans les produits en tant que contaminants, donc de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle chez le receveur. L'irradiation jusqu'à 50 Gy affecte modérément les fonctions plaquettaires in vitro et in vivo.

L'utilisation de concentrés plaquettaires irradiés est indiquée chez les patients immunodéprimés, y compris lors des transfusions in utero et chez le grand prématuré (greffe de cellules souches hématopoïétiques : allogreffe ou autogreffe), déficit immunitaire congénital sévère et pour les patients traités par des analogues des purines ou profondément immunodéprimés comme au décours de certains lymphomes [32,49, 51, 52].

4-3 Déplasmatisation

La déplasmatisation est destinée à ramener la quantité de protéines extracellulaires en dessous de 0,5 g par produit grâce à plusieurs lavages successifs suivis d'une remise en suspension des cellules en sérum physiologique avec ou sans macromolécules.

Elle entraîne une péremption du produit au bout de 6 heures, que le circuit clos soit rompu ou non. Du fait d'une modification de leur milieu de conservation, dont les conséquences sur les plaquettes ne sont pas maîtrisées, une utilisation aussi précoce que possible est en effet souhaitable pour ce produit.

La déplasmatisation est indiquée pour la prévention des réactions d'intolérance de type allergique ou anaphylactique, liées à l'apport de protéines plasmatiques du donneur chez un receveur sensibilisé, que cette sensibilisation soit démontrée ou non. Elle est formellement indiquée chez les patients ayant présenté un effet indésirable grave allergique ayant mis en jeu le pronostic vital (choc anaphylactique, œdème de Quincke sévère).

La déplasmatisation est également indiquée en cas d'utilisation de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né pour corriger une thrombopénie néonatale allo-immune [32,49, 51,52].

4-4 Réduction de volume

Applicable aux CPA comme aux MCP, cette transformation consiste en l'extraction, après centrifugation et sans lavage, d'une partie du plasma dans lequel les plaquettes sont en suspension.

Aucun volume minimal n'étant défini pour le produit transformé, celui-ci doit être fixé en concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel, au cas par cas.

La péremption intervient au bout de 6 heures, quel que soit le mode de préparation, même si un dispositif de connexion stérile est utilisé.

La concentration plaquettaire maximale acceptable doit correspondre à une unité thérapeutique de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes par 25 ml de plasma.

Les normes de concentration cellulaire n'étant plus respectées, l'utilisation aussi rapide que possible est là aussi impérative. Une réduction de volume importante peut entraîner une perte en plaquettes, mais celle-ci ne doit pas réglementairement excéder 20%.

La réduction de volume permet de prévenir une surcharge volumique chez un receveur, soit en raison de son poids (pédiatrie), soit de son état clinique préalable [32,49, 52].

4-5 Préparation pédiatrique

Cette transformation, s'appliquant aux seuls CPA, consiste à fractionner le produit initial en plusieurs produits utilisables séparément, sans descendre, réglementairement, en dessous d'un volume de 50 ml par poche.

L'utilisation d'un connecteur stérile est indispensable si l'on veut exploiter la possibilité de transfuser le même enfant plusieurs fois avec un même don. Le délai de péremption du produit transformé est celui du CPA d'origine.

La préparation pédiatrique permet d'adapter la quantité transfusée au poids de l'enfant, sans modifier la concentration cellulaire, lorsque le produit sélectionné, éventuellement pour ses caractéristiques de phénotype, dépasse de loin le besoin ponctuel du receveur.

En pratique, elle permet d'assurer deux transfusions successives chez un même patient à partir d'un même don [32 ,52].

4-6 Cryoconservation

La cryoconservation permet de conserver un CPA phénotypé congelé pendant une durée maximale de trois ans à une température inférieure ou égale à -130 °C ou de deux ans à une température comprise entre -60 et -85 °C.

Après décongélation, le produit est périmé au bout de 6 heures, L'utilisation de plaquettes cryopréservées s'accompagne d'une perte de rendement post-transfusionnel de l'ordre de 50 % par rapport à des plaquettes fraîches.

Les fonctions plaquettaires in vitro peuvent être au mieux préservées lorsque les plaquettes sont remises en suspension dans un milieu contenant au minimum 50 % de plasma [32,52].

Elle permet la constitution des réserves de sang rare pour pouvoir transfuser des patients de phénotype exceptionnel ou ayant développé un nombre important d'allo-anticorps rendant la sélection d'un produit compatible trop complexe.

Le traitement des thrombopénies néonatales par allo-immunisation fœto-maternelle dirigée contre les antigènes HPA est une indication de choix pour ces produits du fait des faibles doses nécessaires en raison du petit poids du nouveau-né [49,33].

4-7 Viroatténuation

Cette transformation consiste à exposer le produit à des agents physiques ou chimiques en vue d'atténuer le risque de transmission des agents pathogènes potentiellement présents dans le CP par un mécanisme d'inactivation qui empêche la réplication des acides nucléiques [51].

L'atténuation d'agents pathogènes par Amotosalen est applicable aux MCP et aux CPA. Elle consiste en un traitement des plaquettes en suspension dans une solution de conservation par une molécule de la famille des psoralènes capable de réaliser des liaisons covalentes avec les acides nucléiques après exposition aux rayonnements UVA[52].

La méthode Intercept repose sur l'introduction, au cours des 24 heures suivant le prélèvement, dans le concentré plaquettaire mis en solution additive (Intersol), d'un psoralène (Amotosalen) qui s'intercale dans les brins d'ARN ou d'ADN pour former des liaisons irréversibles après illumination par les UVA.

Un dispositif médical à usage unique est connecté aux CP et permet d'effectuer les différentes opérations unitaires du procédé Intercept : addition de l'amotosalen-HCL, illumination, réduction de l'amotosalen résiduel, conservation [55].

Les CP avant traitement ont un contenu plaquettaire compris entre 2×10^{11} et 7×10^{11} plaquettes [56]. Celles-ci sont en suspension dans une solution additive et le plasma résiduel est compris entre 32 et 47 %, évitant ainsi une fixation importante de l'amotosalen-HCl sur les protéines plasmatiques.

Les rayonnements UVA étant absorbés par l'hémoglobine, la concentration en GR résiduels dans le CP ne doit pas excéder 4×10^6 GR/ml afin de garantir une illumination efficace.

Ce traitement d'inactivation est non seulement efficace contre les virus (y compris le CMV), mais aussi contre les parasites et les bactéries potentiellement présents dans le produit. En outre, son action sur les lymphocytes résiduels permet de se dispenser de l'irradiation lorsque celle-ci est indiquée. Le corollaire de ce traitement est une perte en plaquettes d'environ 5 à 10 % au décours du processus et un moins bon rendement post-transfusionnel lié à l'altération des plaquettes, ce qui traduirait une augmentation de 10 à 20 % des besoins en plaquettes des malades transfusés avec ces concentrés plaquettaires viro-atténués [49].

III- PLASMA FRAIS CONGELE

Le plasma est obtenu soit lors d'un don de sang total, soit lors d'un don d'aphérèse à partir d'un donneur dont la sélection a été faite conformément aux lignes directrices relatives à l'activité de collecte de sang homologue et de ses composants et aux activités en rapport avec un protocole de transfusion autologue. Il est congelé dans des délais compatibles avec le maintien de l'activité biologique des facteurs de coagulation thermolabiles [11].

Le plasma bénéficie d'une sécurisation vis-à-vis du risque de transmission d'agents infectieux, soit par quarantaine ou par élimination ou inactivation d'agents pathogènes par traitement physicochimique, dont l'objectif est d'accroître la sécurité microbiologique de ce PSL. Les différents procédés d'inactivation des pathogènes sont actifs sur les virus enveloppés (VIH, virus des hépatites B et C, CMV) d'efficacité variable voire inefficaces sur les virus non enveloppés (virus des hépatites A et E, parvovirus B19). Aucune de ces méthodes n'est efficace sur le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [58].

Pour le plasma à finalité thérapeutique directe, le contenu maximal en leucocytes résiduels est de 1×10^4 /L. Ce contenu doit être respecté au minimum pour 95% de la production (estimation faite avec un degré de confiance de 95%). La déleucocytation appliquée aux plasmas thérapeutiques réduit les autres contaminations cellulaires.

Réglementairement, la contamination résiduelle est :

- $\leq 25 \times 10^9$ plaquettes/L.
- $\leq 6 \times 10^9$ globules rouges/L.

Une fois sécurisé et déleucocyté, le plasma ainsi obtenu est un produit sanguin labile appelé communément plasma thérapeutique. Cette dénomination regroupe des plasmas sécurisés par différentes méthodes détaillées ci-dessous [57].

1-Plasma homologue

1-1 Origine et méthode de préparation des différents plasmas homologues

À la suite du retrait de la liste des produits autorisés du plasma sécurisé par traitement par le bleu de méthylène (PFC-BM) le 1er mars 2012, Ce retrait a été motivé d'une part, par la mise en évidence d'un excès significatif d'effets indésirables allergiques sévères lors de l'utilisation du PFC-BM, et d'autre part, par l'existence d'une variabilité de la concentration moyenne en fibrinogène entre les différents ETS.

Les trois formes de PFC homologues actuellement disponibles sont le PFC-Se, le PFC-SD et le PFC-IA et un quatrième type de plasma PLYO obtenu par lyophilisation [58].

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.

La sécurisation vis-à-vis des agents pathogènes transmissibles par transfusion peut se faire selon deux moyens [57] :

- Par quarantaine qui consiste à conserver un PSL pendant un minimum de 60 jours. Elle s'applique au plasma. Passé ce délai, sa libération est subordonnée à une nouvelle vérification de la conformité des examens biologiques réglementaires chez le donneur.
- Par traitement physico-chimique qui consiste à exposer le produit à des agents physiques ou chimiques en vue d'atténuer le risque de transmission des agents pathogènes potentiellement présents dans le PSL.

1-1-1 Plasma frais congelé traité par solvant détergent PFC-SD

Le plasma viro-atténué par solvant détergent est préparé en France à partir d'un mélange de plasma de 100 donneurs au plus (contre 400 à 1500 dans le reste de l'Europe). Il s'agit de mélange de plasmas d'aphérèse de même groupe sanguin ABO congelés dans les 6 heures suivant le prélèvement.

L'inactivation des agents pathogènes est réalisée après congélation décongélation qui détruit les cellules en utilisant un solvant (tri n-butyl phosphate : TnBP) et un détergent (Triton X100).

Cette technique nécessite plusieurs filtrations qui entraînent une élimination totale des cellules (donc des pathogènes intracellulaires), des débris cellulaires (donc des antigènes plaquettaires, érythrocytaires, leucocytaires) et des bactéries. L'élimination du solvant et du détergent s'opère par l'huile de ricin et chromatographie. Après filtration stérilisante, le plasma, produit acellulaire et stérile, est réparti aseptiquement en unités de 200 ml. La limite inférieure en concentration de Facteur VIII est actuellement de 0,5 UI/ml. Les concentrations résiduelles en TnBP et en Triton X 100 sont respectivement inférieures à 2µg/ml et à 5 µg/ml [57,49].

1-1-2 Plasma frais congelé traité par amotosalen PFC-IA

Le PFC-IA est préparé à partir d'un plasma unitaire déleucocyté puis traité par un psoralène. Le plasma est mis en contact avec une solution d'amotosalen-HCl puis illuminé par les UVA. L'amotosalen-HCl est un psoralène synthétique qui s'intercale de façon réversible entre les régions hélicoïdales de l'ADN et de l'ARN. Lors de l'illumination par rayons UVA de 320 à 400 nm, l'amotosalen (figure 4) forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques. Les génomes ainsi réticulés des agents pathogènes et des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer.

L'amotosalen résiduel est éliminé par une adsorption spécifique qui permet de respecter le seuil de tolérance fixé à une valeur $\leq 2 \mu\text{M}$ par l'ANSM [57,49].

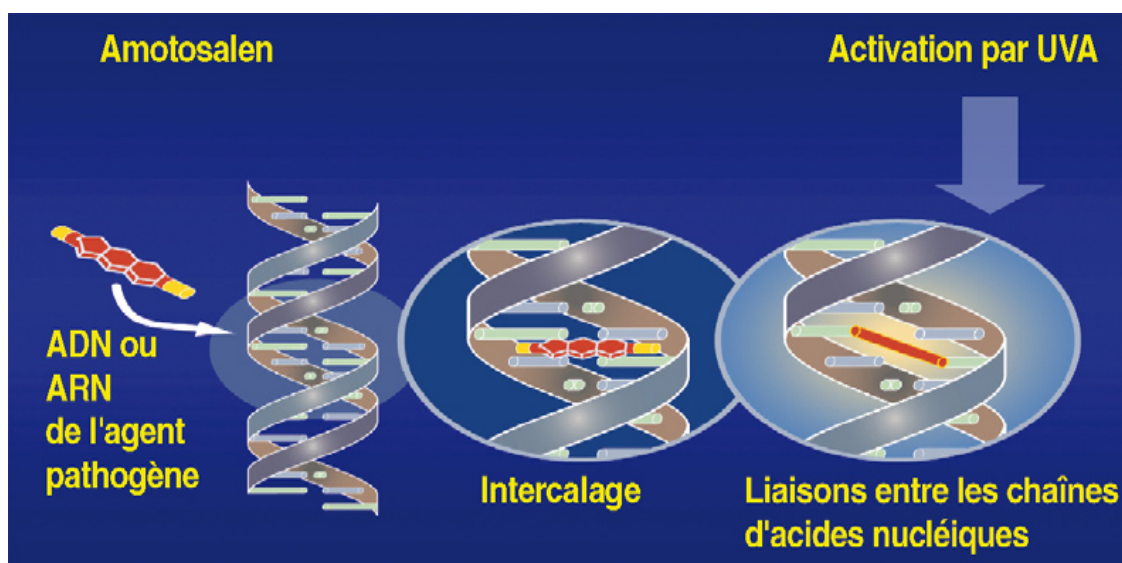


Figure 4 : Mécanisme d'action du processus de viro-inactivation par l'amotosalen sur les acides nucléiques [49].

1-1-3 Plasma sécurisé par quarantaine PFC-Se

Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine est issu d'aphérèse ou de sang total, congelé dans les 24h suivant le prélèvement et ne subit aucun autre traitement physico-chimique.

Comme tous les plasmas à finalité thérapeutique directe, il est déleucocyté (leucocytes résiduels $\leq 10^4$ Leucocytes/L). La sécurisation du plasma par quarantaine est assurée par la conservation du plasma pendant un minimum de 60 jours. Ce délai permet de couvrir la période de séroconversion pour les

virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique. Passé ce délai, sa libération est subordonnée à une nouvelle vérification de la conformité des examens biologiques réglementaires chez le donneur [57,58].

1-1-4 Plasma lyophilisé préparé à partir de PFC-IA : PLYO

Le plasma lyophilisé est préparé préférentiellement à partir de plasma frais congelé traité par l'amotosalen. Il peut aussi être préparé à partir de plasma sécurisé par quarantaine mais ce type de préparation est suspendu depuis 2010.

Le PLYO pourrait être utilisé par les établissements de santé présentant des difficultés logistiques majeures ne permettant pas d'assurer une chaîne du froid négative ou dans les situations d'extrême urgence avec nécessité d'un apport de plasma thérapeutique sans délai. Dans cette deuxième indication, le PLYO devrait être utilisé en attendant que le plasma frais congelé soit décongelé et disponible.

Le PLYO est obtenu par lyophilisation à partir d'un mélange de PFC-IA issus d'aphérèse, provenant de 10 donneurs différents au maximum, de groupes sanguins A, B, et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B. Conservé entre +2°C et +25°C, ce plasma PLYO peut être utilisé dans les deux ans. L'étape de reconstitution avec une eau pour préparation injectable ne nécessite que quelques minutes. Bien qu'une perte en facteurs de coagulation soit constatée lors du processus de fabrication, notamment une diminution de 20 à 25 % des facteurs V et VIII, la teneur en fibrinogène est identique à celles des autres formes de plasma.

Le PLYO est stérile et se présente sous la forme d'une poudre dont l'humidité résiduelle ne dépasse pas 2 %. Il est conditionné en flacon de verre stérile et apyrogène [57,59].

1-2 Composition des différents plasmas homologues

Les PFC et le PLYO apportent l'ensemble des protéines plasmatiques, en particulier les facteurs de la coagulation et les fractions du complément.

La préservation de l'activité des facteurs de coagulation est contrôlée par la mesure de la concentration du facteur VIIIc et du fibrinogène. La concentration en facteur VIII permet de valider les étapes de préparation et de respecter la chaîne du froid, la concentration en fibrinogène est un indicateur de qualité du plasma. La norme française exige que la concentration en facteur VIII soit d'au moins 0,7 UI/ml et contrôlée après décongélation sur un mélange d'au moins 6 unités de plasmas pour le PFC-Se, et que la concentration en facteur VIII après décongélation soit d'au moins 0,5 UI/ml pour le PFC-IA avec un taux de

conformité de 70 % sur les poches testées. Elle doit être contrôlée de façon unitaire sur un échantillon représentatif de la production en termes de fréquence des groupes sanguins du système ABO.

Elle exige que la concentration en facteur VIII soit d'au moins 0,5 UI/ml pour le PFC-SD et le PLYO et qu'elle soit contrôlée sur chaque lot préparé.

La norme en Facteur VIII 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 ou lyophilisation.

Enfin, la norme française pour le PFC-IA exige qu'il renferme après décongélation au minimum 2g/l de fibrinogène avec un taux de conformité de 70 % sur les poches testées.

Les PFC et le PLYO sont les seuls produits capables d'apporter du Facteur V, de la protéine S, du plasminogène et de la métalloprotéase clivant le Facteur von Willebrand, ainsi que certaines fractions du complément. Ces facteurs ne sont pas disponibles sous forme purifiée et stable parmi les médicaments dérivés du sang.

Tous les traitements pour atténuation des agents pathogènes induisent une perte d'activité de certaines protéines plasmatiques. Cependant, celle-ci reste acceptable pour une utilisation thérapeutique, comme illustrée par les données sur la composition des différents plasmas [20,57].

Les données (Tableau IV) sont extraites des dossiers d'évaluation soumis à l'ANSM, les valeurs indiquées correspondent à la moyenne de 30 plasmas contrôlés à l'exception des plasmas sécurisés préparés par lot et du PFC-Se dont les valeurs sont compilées à partir de deux dossiers d'évaluation soumis pour deux machines d'aphérèse différentes.

Les résultats sont exprimés en moyenne (minimum – maximum) [57].

Tableau IV : Tableau récapitulatif de la composition des différents plasmas sécurisés homologues [57].

	Unités	PFC-SD	PFC-IA	PFC-Se	PLYO	Normes physiologiques
Fibrinogène	g/l	2,8 (2,6-3,1)	2,7 (1,9-4,4)	2,8 (2,1-4,1)	2,4 (2,0-2,9)	2 - 4
Facteur V	UI/ml	0,9 (0,7-1,0)	1,0 (0,7-1,5)	1,0 à 1,1 (0,5-1,5)	0,7 (0,4-0,9)	0,7 – 1,2
Facteur VIII	UI/ml	0,7 (0,7-0,9)	0,8 (0,3-1,2)	0,9 à 1,1 (0,4-2,0)	0,7 (0,5-1,1)	0,5 – 1,5
Facteur XI	UI/ml	0,8 (0,7-0,9)	0,6 (0,4-0,9)	0,9 à 1,0 (0,4-1,5)	0,7 (0,6-0,9)	0,5 – 1,4
Protéine C	UI/ml	1,0 (0,9-1,1)	0,9 (0,6-1,2)	1,1 à 1,2 (0,7-1,7)	0,9 (0,8-1,1)	0,7 – 1,2
Protéine S	UI/ml	0,6 (0,6-0,7)	1,0 (0,6-1,8)	1,3 à 1,4 (0,6-2,9)	0,9 (0,7-1,1)	0,7 – 1,4
Antithrombine III	UI/ml	0,9 (0,8-1,1)	1,0 (0,7-1,2)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,9-1,1)	0,8 – 1,2
α2 anti-plasmine	UI/ml	0,2 (0,2-0,3)	0,8 (0,6-0,9)	1,0 (0,8-1,3)	0,9 (0,9-1,0)	0,8 – 1,2

1-3 Caractéristiques des différents plasmas homologues

Les caractéristiques des plasmas thérapeutiques sont définies par des textes réglementaires [20]. Les PFC se conservent congelés à une température inférieure ou égale à -25°C pendant un an après le prélèvement (un an après sa préparation pour le PFC-SD).

La concentration en facteur VIII, du fait du caractère labile de ce facteur, permet d'attester de la qualité du processus de préparation. Ces plasmas doivent contenir une concentration de fibrinogène supérieure ou égale à 2 g/l, ce qui correspond à environ une quantité de 0,4 g par unité de 200 ml.

Tableau V : Principales caractéristiques du plasma thérapeutiques homologues [58].

	PFC-Se	PFC-IA	PFC-SD	PLYO
Origine	Unitaire	unitaire	Mélange (100dons)	Mélange (10dons)
Volume (ml)	200 à 650	200 à 300	200	210
Mode de sécurisation	Quarantaine	Amotosalen + UVA	Solvant-Détergent	Amotosalen + UVA
Facteur VIII (UI/ml)	≥0,7	≥0,5	≥0,5	≥0,5
Temps maximum de conservation (an)	1	1	1	2
Température de conservation °C	≤ -25	≤-25	≤-25	+2 à +25
Délai de préparation(en minutes)	<30*	<30	<30	<30
Compatibilité ABO obligatoire	Oui	oui	oui	non

*Pour des PFC inférieurs à 400 ml

2-Le plasma autologue

2-1 Définition

Le PFC autologue, destiné à être transfusé au même sujet, est issu d'un don de sang total ou d'un don d'aphérèse. Il est utilisable sans mise en œuvre d'une méthode de sécurisation pour réduire le risque viral.

Le plus souvent, ce produit est prélevé chez un patient adulte pour obtenir une « unité adulte ».

Cependant, il existe une « unité enfant » issue d'un prélèvement de sang total sur un enfant, après accord préalable entre le prescripteur et le praticien du site transfusionnel [57].

Les produits sanguins autologues ne représentent plus que 0,1 % des produits transfusés en 2011. Bien que mentionné dans les récentes recommandations de l'ANSM, le PFC autologue est rarement utilisé et exceptionnellement dans un but hémostatique (hémorragie grave) [58].

2-2 Caractéristiques

- **Plasma frais congelé issu de sang total unité adulte ou enfant :**
 - le volume est supérieur ou égal à 120 ml pour l'unité adulte et supérieur ou égal à 50 ml pour l'unité enfant en tenant compte du volume de la solution anticoagulante.
 - le produit renferme au minimum 50 g/L de protéines totales.
 - Il se présente après décongélation comme un liquide limpide à légèrement trouble sans signe visible d'hémolyse.
 - le contenu maximal en plaquettes du plasma avant congélation est de 25×10^9 par litre [20].

- **Plasma frais congelé autologue issu d'aphérèse unité adulte :**

-le volume est compris entre 300 ml et 900 ml sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation. Cependant, lorsque le volume est compris entre 120 ml et 300 ml, sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation, son utilisation éventuelle doit faire l'objet d'une décision conjointe du médecin prescripteur et du médecin responsable du prélèvement, en fonction de l'intérêt du patient.

- la technique de séparation doit garantir un taux de facteur VIII dans le produit égal à 70 % du taux initial.
- Il se présente après décongélation comme un liquide limpide à légèrement trouble sans signe visible d'hémolyse.
- le contenu maximal en plaquettes du plasma avant congélation est de 45×10^9 par litre [20].

3-Transformations

3-1 Mélanges de plasma frais congelés sécurisés

Cette possibilité de préparation peut avoir un intérêt pratique pour faciliter le travail de l'opérateur lors des échanges plasmatiques. Par l'effet de dilution des plasmas entre eux et donc des composants qu'ils apportent (anticorps anti-granuleux, anti-HLA, en particulier), on peut espérer une meilleure tolérance lors de la transfusion, voire la prévention de certaines réactions.

Comme tout plasma décongelé, le mélange doit être utilisé au plus tard dans les 6 heures qui suivent la décongélation. Ces mélanges de plasmas doivent être constitués de produits du même groupe ABO, le respect du Rhésus n'est pas une obligation, mais un mélange contenant des produits D+ et D- sera étiqueté D+ [19,27].

Le mélange de plasmas frais congelés sécurisés homologue issus de dons ou lots différents (12 au maximum) est obtenu par le regroupement après décongélation dans le même récipient stérile et apyrogène de plusieurs plasmas frais congelés analogues et ayant subi le même type de sécurisation. Le mélange peut être préparé à partir de plasmas frais congelés d'aphérèse sécurisés conservés congelés à une température inférieure ou égale à -25 °C pendant des durées éventuellement différentes [61].

3-2 Reconstitution du sang total à usage pédiatrique

Elle consiste à mélanger un CGR à un PFC homologue décongelé. En pratique, le volume de PFC décongelé est adapté au volume de CGR 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 aussi possible avec de l'albumine à une concentration physiologique à la place du PFC [57].

3-3 Préparations pédiatriques

Si les plasmas peuvent bénéficier, eux aussi, de cette transformation, la répartition se fera avant la congélation en unités égales ou supérieures à 50ml. Cette solution peut éviter de décongeler un plasma de 200ml (présentation normale de ce produit) si les besoins sont inférieurs à ce volume [19].

3-4 Cryoconservation

Cette opération consiste à conserver les différentes PSL par le froid. Le PFC à une durée de conservation d'un an à -25°C. Selon que l'on utilise un conservateur électrique entre -60°C et -80°C, au l'azote liquide a -196°C, les produits pourront être conservés de 2 à 10ans, voire au delà.

Des cryoconservation diméthyl-sulfoxyde (DMSO) ou glycérol sont nécessaires [19].

3-5 Viroatténuation

Le principe de toute technique d'inactivation est d'utiliser un agent inactivant capable de détruire ou de réduire la charge d'agents pathogènes présents dans le PSL. Ces agents pathogènes pouvant être intracellulaires ou extracellulaires.

Les techniques d'inactivation doivent de plus éviter toutes altérations chimiques ou biologiques significatives des produits thérapeutiques. Ainsi, l'efficacité d'une technique est basée sur la destruction ciblée d'un élément fonctionnel de l'agent pathogène, cet élément étant absent ou n'intervenant pas dans la fonctionnalité du composé sanguin.

La plupart des techniques d'inactivation utilisent des agents ayant pour cible les membranes ou les enveloppes des agents pathogènes ou leurs acides nucléiques. Les agents détruisant les membranes ou les enveloppes tels que les solvants organiques et les détergents ne peuvent être utilisés que pour les produits acellulaires. Ils sont de plus inefficaces contre les virus non enveloppés.

Les agents aux mécanismes d'action ciblés sur les acides nucléiques tels que les produits chimiques photosensibles ou les agents alkylants ont un spectre d'utilisation potentiellement plus large. Les synthèses fonctionnelles par blocage de la transcription et de la translation ainsi que la prolifération par blocage de la réplication des agents microbiens présents sont stoppés sans altérer pour autant les membranes des produits cellulaires thérapeutiques. Ainsi, la plupart des agents pathogènes tels que les virus, les bactéries, les champignons ou les parasites ainsi que les leucocytes du donneur peuvent être détruits.

Les techniques utilisées aujourd'hui pour l'inactivation virale du plasma sont d'une part les techniques photochimiques, qui utilisent une molécule photosensible et un rayonnement électromagnétique. Sous l'action du rayonnement, la molécule est transformée en un photo-produit qui agit de manière irréversible sur les acides nucléiques. Représenté actuellement par l'amotosalen-HCL. D'une autre part les techniques biochimiques représentées par le solvant détergent [55].

IV- CONCENTRES DE GRANULOCYTES D'APHERESE

1- Définition

Le concentré de granulocytes d'aphérèse est un produit sanguin labile défini comme une suspension de granulocytes obtenus par aphérèse chez un donneur jugé apte médicalement. De tels donneurs sont préalablement soumis à un traitement par corticoïdes dans les heures précédant le don, afin d'obtenir une démarginalisation accrue des polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant et en accroître le nombre dans le prélèvement [49].

Pendant la centrifugation dans le séparateur de cellules, un agent de sédimentation (solution macromoléculaire) est utilisé pour faciliter l'individualisation et le prélèvement de la couche granulocytaire, en favorisant la sédimentation des globules rouges [60].

2- Caractéristiques

- Le CGrA doit contenir un minimum de 2×10^{10} granulocytes dans un volume total de 200 à 650 ml en tenant compte du volume de la solution anticoagulante et de l'agent de sédimentation. Le contenu en granulocytes et le volume sont obligatoirement inscrits sur la poche distribuée.

- Il contient un nombre élevé de plaquettes de l'ordre de 2 à 4×10^{11} . Il contient également des globules rouges, en quantité variable, sans norme définie, qui exposent à un risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire et nécessitent le respect de la compatibilité ABO ou une désérythrocytation.

En cas de transfusion de CGrA Rhésus positif à une patiente Rhésus négative une désérythrocytation du produit et une prévention de l'allo-immunisation par injection d'immunoglobuline antiD peuvent être proposées.

- Il contient du plasma sans norme définie, ainsi que de la solution macromoléculaire et de l'anticoagulant utilisés durant le prélèvement
- Le CGA doit être conservé entre + 20 et + 24 °C pendant un maximum de 12 heures [49,60].

3- Transformations

3-1 Irradiations par le rayonnement

L'irradiation par rayonnements ionisants à une dose de 25 à 45 Gy est réglementairement obligatoire. Son but est de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle [60].

3-2 Déplasmatisation

Le CGrA est déplasmatisé par plusieurs lavages successifs, la quantité résiduelle totale de protéines extracellulaires, sans tenir compte de l'albumine éventuellement apportée par la solution de remise en suspension, est inférieure ou égale à 0,5 g . Les conséquences de cette transformation sur les granulocytes ne sont pas maîtrisées donc l'utilisation de CGrA déplasmatisés doit être exceptionnelle. La péremption intervient réglementairement au bout de 6 heures, le contenu minimal en leucocytes est de 80 % du produit de base correspondant.

La déplasmatisation peut permettre de contourner une incompatibilité ABO liée à la présence chez le donneur d'anticorps immuns anti-A et/ou -B hémolysants. Sa mise en œuvre pour assurer la compatibilité ABO d'un CGrA peut se concevoir étant donnée la difficulté à obtenir un produit compatible [20,60].

3-3 Réduction de volume

Cette transformation consiste à éliminer, après centrifugation, une partie du milieu de suspension, sans lavage. Aucun volume minimal n'étant défini pour le produit transformé, il doit être fixé au cas par cas en concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel. La péremption intervient réglementairement au bout de 6 heures. Le contenu en granulocytes est au minimum égal à 80 % du contenu en granulocytes du produit d'origine [20,60].

3-4 Préparation pédiatrique

Le CGrA initial est fractionné en plusieurs produits sans descendre en dessous d'un volume de 50 ml par poche en tenant compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation et de l'agent de sédimentation.

Ils peuvent éventuellement être utilisés séparément dans l'hypothèse d'un besoin simultané pour des receveurs différents. La concentration cellulaire n'est pas modifiée. Le contenu en granulocytes est défini en référence au produit d'origine. Les caractéristiques relatives à l'aspect sont identiques à celles du produit d'origine [20,60].

*Quatrième partie :
Assurance et contrôle
de la qualité, étiquetage et
conservation des PSL*



I- ASSURANCE ET CONTROLE DE LA QUALITE DES PSL

1 - Définitions

1-1 Assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits sanguins labiles préparés à l'établissement de transfusion sanguine sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés [65].

Selon la définition de l'organisation internationale de la normalisation (ISO), l'assurance de la qualité représente l'ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour donner la confiance appropriée qu'un produit ou un service satisfera aux exigences données relatives à la qualité [64,71].

1-2 Contrôle de la qualité

C'est une composante du système de management de la qualité. Il contribue, par l'exploitation des résultats de contrôle, à la maîtrise des processus et des produits. Il est réalisé en référence à des caractéristiques réglementaires ou à des spécifications préétablies ou à un cahier des charges [17,62].

Les contrôles des produits sanguins labiles constituent un moyen et un outil de surveillance de leur préparation par la vérification de leur conformité aux normes de qualité, selon un programme définissant les paramètres à contrôler, leur fréquence, le personnel et ses responsabilités. Les contrôles de l'environnement et du matériel en font partie [65].

2- Champs d'application et objectifs du contrôle qualité

Le contrôle de la qualité concerne l'ensemble des produits ainsi que les matières premières, les échantillons, les consommables, les produits intermédiaires, les locaux et le matériel. Il inclut les conditions et les procédés de production.

Les processus de préparation sont réalisés dans des conditions appropriées garantissant la maîtrise de la sécurité bactériologique des PSL [62,65].

Les principaux objectifs du contrôle de la qualité est la mise en place des méthodes de contrôle et leur validation, l'analyse des résultats et la conclusion d'acceptation ou de refus, l'élaboration et le suivi des plans de contrôle, l'établissement des spécifications internes des produits et la mise en œuvre de dispositions qui garantissent que les contrôles nécessaires et appropriés ont bien été effectués [16].

3- Organisation des contrôles

L'organisation des contrôles doit être adaptée au type et à la taille de l'établissement de transfusion sanguine. Elle peut être commune à plusieurs établissements dont les responsabilités respectives doivent être précisées.

La responsabilité des contrôles inclut, de façon non limitative :

- L'approbation de la documentation préalable, la vérification de l'existence de procédures écrites pour toutes les opérations de production, de conservation et de contrôle, l'établissement des protocoles de validation, la formation et le contrôle de la compétence des personnels.

- La vérification du caractère exhaustif et de l'efficacité des contrôles ainsi que de leur exploitation.
- L'acceptation ou le refus des matières premières et des produits finis, l'établissement et le respect des procédures et méthodes de contrôle.

La qualification, le rattachement hiérarchique, les missions du responsable et les moyens attribués, locaux et équipements de contrôle spécifiques, personnels, effecteurs externes éventuels et moyens en métrologie doivent être définis [65].

4- Différents types de contrôle qualité

Les établissements de transfusion sanguine doivent, pour vérifier la qualité de leurs approvisionnements, développer une démarche de maîtrise des achats, mettre en place les contrôles d'entrée nécessaires et assurer un contrôle en cours de préparation [65].

4-1 Contrôle des matières premières à l'exclusion des produits issus du prélèvement

L'établissement de transfusion sanguine définit ses besoins sous forme de cahier des charges. Il sélectionne des fournisseurs qualifiés, les méthodes de vérification et les dispositions concernant le règlement des différends relatifs à la qualité.

Il définit les contrôles à réception nécessaires et les plans de contrôles correspondants, les établissements de transfusion sanguine peuvent, dans cette démarche, regrouper leurs compétences et leurs moyens. Il fixe par des procédures et pour chaque produit les modalités de contrôles à réception, de stockage et leur mise à disposition pour les utilisateurs.

- Une procédure décrit les règles de gestion et de mise en œuvre des matières premières acceptées.
- Les règles d'identification et d'isolement des produits refusés et le mode d'élimination des articles périmés font l'objet d'une procédure indépendante [65].

4-2 Contrôles d'entrée des produits issus du prélèvement

A réception, un contrôle des produits issus du prélèvement doit être effectué par une personne qualifiée. Il porte sur les spécifications essentielles de ces produits comme l'identification, l'étiquetage, la date de prélèvement, l'aspect, le poids, l'intégrité du système clos, ainsi que sur la qualité du conditionnement et la température. Ces spécifications doivent être enregistrées [65].

4-3 Contrôles en cours de préparation des PSL

Des contrôles ou des essais sont mis en place à des stades appropriés de chaque procédé afin de vérifier la conformité des produits intermédiaires chaque fois qu'ils constituent un indicateur représentatif de la qualité d'une étape.

La fréquence et les conditions de réalisation de ces contrôles doivent permettre des actions correctives rapides, chaque fois qu'elles s'avèrent nécessaires [65].

4-4 Contrôles des produits finis

L'organisation des contrôles et l'analyse des résultats constituent une activité indépendante de la préparation.

4-4-1 Contrôles statistiques

Les règles du contrôle statistique sont appliquées moyennant des adaptations ou conventions dans la mise en œuvre des plans d'échantillonnage et de l'exploitation des résultats.

Les contrôles doivent démontrer qu'un certain nombre d'indicateurs, mesurables ou non, sélectionnés en raison de leur représentativité de la qualité des produits, restent stables ou conformes à leur définition ou spécifications. Pour ce faire, il doit être réalisé une recherche systématique et organisée des anomalies au cours de la préparation, lors de sa phase de validation.

La liste minimale des paramètres contrôlés regroupe ceux dont le suivi est imposé par les caractéristiques des produits sanguins labiles fixées par arrêté.

La périodicité de prélèvement des produits fait l'objet d'une procédure séparée. Dans la mesure du possible, elle privilégie les prélèvements non destructifs. Elle précise les précautions particulières garantissant l'homogénéité du produit et la représentativité du prélèvement ainsi que la date de mise en œuvre dans la durée de vie du produit [65].

4-4-2 Contrôles de conformité

Les contrôles des produits finis constituent un aspect particulier et un prolongement des contrôles en cours de préparation.

Les paramètres spécifiques à contrôler figurent dans les caractéristiques des produits sanguins labiles :

- le contenu en principe actif.
- la pureté requise.
- le caractère conforme de l'aspect et de l'étiquetage [65].

Le respect des normes est une condition nécessaire à l'élaboration de la qualité dans un centre de transfusion sanguine mais certainement pas une condition efficace au maintien d'un niveau élevé de qualité. Gérer et améliorer la qualité, ce n'est pas seulement répondre aux normes mais c'est aussi satisfaire les besoins de l'utilisateur, c'est-à-dire distribuer les produits les plus sûrs et les plus efficaces sur le plan clinique.

La première difficulté à résoudre est la mise en évidence de la qualité des produits préparés. Pour apprécier la qualité, il faut la mesurer et, par suite, effectuer des contrôles. Les résultats de ces contrôles peuvent être ensuite comparés à des valeurs de référence externe ou normes.

Ces normes ainsi que les procédures de contrôle, sont définies par le législateur, dans plusieurs arrêtés.

Dans un premier temps, le contrôle interne de la qualité, ou plus exactement la mesure de la qualité est utile pour vérifier que les PSL distribués, sont bien dans les normes fixées par le Ministère. C'est donc un contrôle de conformité qui mesure la qualité du produit fini et la compare à la norme.

Pratiquement, on mesure les paramètres reflétant les pratiques de bonne préparation et de bonne conservation de ce produit.

Ces mesures doivent être régulières (journalières, hebdomadaires, mensuelles) et la taille de l'échantillonnage est déterminée en fonction du volume de la production, les données sont ensuite traitées par ordinateur et analysées grâce à des méthodes statistiques simples.

La qualité d'un produit présente toujours une dispersion, une distribution statistique (moyenne et déviation standard), d'où la notion de qualité d'ensemble. Ces deux grandeurs sont aussi importantes l'une que l'autre. En effet, on peut très bien améliorer la qualité d'un produit en augmentant ou diminuant une valeur moyenne, mais aussi en diminuant la dispersion. On doit donc visualiser précisément et régulièrement, l'évolution des paramètres biologiques étudiés par des calculs statistiques, des histogrammes de fréquence, des tests de comparaison, une surveillance des valeurs hors-normes, bref, par un ensemble d'outils statistiques et graphiques [66].

5- Echantillonnage

Le contrôle de qualité au sein d'un établissement de transfusion sanguine met en œuvre des moyens et des méthodes de contrôle permettant de statuer sur la conformité d'un produit ou d'un procédé.

Dans ce cadre, la conclusion du responsable du contrôle qualité doit être établie à partir de résultats, bien sûr aussi précis que possible, mais en tout état de cause sûrs et incontestables.

La confiance que l'on porte à un résultat est en fonction de l'étape de validation, c'est-à-dire de la maîtrise de l'échantillonnage du produit, du traitement de l'échantillon au laboratoire, des méthodes d'analyse et de dosage, de l'analyse des données, de leur interprétation et du rendu des résultats aux utilisateurs.

L'objectif de cette mise au point est, d'une part, d'insister sur le soin à apporter au prélèvement d'échantillon et, d'autre part, de préciser et de définir les modalités techniques de l'échantillonnage des produits sanguins [67].

5-1 Définition de l'échantillonnage

L'échantillonnage consiste à prélever, sur le produit, un échantillon destiné à la réalisation d'analyses, en l'occurrence ici en vue du contrôle de qualité. Situé en amont du processus de contrôle, l'échantillonnage est une étape déterminante pour le suivi du processus et pour la fiabilité des résultats. Toute erreur ou imprécision dans le prélèvement de l'échantillon se répercute directement sur le résultat de l'analyse. Cela peut conduire à rendre des résultats erronés et, par conséquent, à fausser une interprétation, voire une décision [67].

5-2 Objectifs de l'échantillonnage

L'échantillonnage idéal répond aux exigences suivantes :

- L'échantillon prélevé doit être représentatif du produit à contrôler. En fin d'autres termes, il ne doit pas y avoir de différence significative entre les caractéristiques du contenu de l'échantillon et celles du contenu du produit. A ce niveau, on parle également de fidélité de l'échantillon.
- L'acte de prélèvement ne doit faire courir aucun risque sur le produit à contrôler. Le fait de prendre l'échantillon ne doit pas polluer le produit, le contaminer, modifier sa nature et ses caractéristiques. En outre, ce geste simple ne doit pas changer le circuit normal de préparation, ni gêner ou interférer sur les opérations de production.
- L'identification de l'échantillon permet de garantir la traçabilité et le lien résultat-produit. En d'autres termes, une identification correcte est le garant de la fiabilité de ce lien.
- L'échantillon est récupéré dans un récipient permettant une bonne conservation de ses caractéristiques. Ce récipient, ainsi que le délai maximal de conservation de l'échantillon sont définis en fonction du type d'analyse à réaliser [67].

5-3 Différentes modalités d'échantillonnage

On distingue trois modalités différentes pour le prélèvement d'échantillons. Les deux premières sont dites non destructives, alors que la troisième méthode est destructive (tableau VI).

Tableau VI : Avantages et inconvénients de chaque méthode d'échantillonnage [67].

	Méthode stripping	Méthode transfert	Méthode destructive
Avantages	-Moindre cout -Perte de produit faible -Pas de risque	-Non traumatisante -Facilité d'homogénéisation -Facilité d'identification	-Non traumatisante -Moindre cout -Facilité d'homogénéisation -Pas de report d'identification
Inconvénients	Traumatisante Volume d'échantillon faible	Perte en produit si connexion stérile : -Nécessite machine -Coût -Temps	Produit détruit
Volume	0,5 à 5ml	5 à 30ml	Pas de restriction

5-3-1 Echantillonnage par stripping d'une tubulure

L'échantillon est prélevé dans un tronçon de tubulure. L'homogénéisation est effectuée par passages successifs d'une pince à stripper qui, en écrasant la tubulure permet l'évacuation de son contenu. La pince à stripper est constituée à son extrémité de deux rouleaux entre lesquels est positionnée la tubulure.

En faisant coulisser la pince le long de la tubulure, les rouleaux chassent son contenu dans la poche de produit sanguin. Lorsque la pince est relâchée, la tubulure reprend sa forme originale et se remplit de nouveau.

Ce geste, répété trois fois, entrecoupé de phases d'homogénéisation de la poche, permet d'obtenir un échantillon représentatif. La méthode de stripping est adaptée aux échantillons de volumes compris entre 0,5 et 5 ml maximum. Au-delà, il convient d'utiliser une méthode de prélèvement par transfert en petite poche [67].

5-3-2 Echantillonnage dans une poche vide de capacité réduite

Cette modalité consiste à recueillir l'échantillon dans une petite poche. Cette poche peut être déjà présente sur le dispositif de prélèvement, ou éventuellement connectée stérilement. Le prélèvement est alors réalisé par transfert d'une partie du produit dans la poche échantillon. L'homogénéité et la représentativité de l'échantillon sont assurées par trois transferts et refoulements successifs, entrecoupés de phases d'homogénéisation du produit [67].

5-3-3 Echantillonnage destructif

Cette modalité consiste à prélever l'échantillon directement par l'ouverture d'une tubulure de la poche et recueillir dans un tube le volume souhaité. C'est une méthode destructive qui ne permet pas l'utilisation ultérieure du PSL.

Elle est généralement réservée au contrôle des produits périmés ou lorsque les modalités d'échantillonnage précitées ne peuvent être pratiquées, par exemple le cas de contrôle des plasmas congelés.

5-4 Etapes critiques de l'échantillonnage

➤ Agitation de la poche

Quelle que soit le mode de prélèvement utilisé, l'agitation du produit est essentielle. Elle est réalisée par au moins dix retournements successifs réguliers. Pour ce faire, il faut maintenir la poche à chacune de ses extrémités et imprimer un mouvement de rotation autour d'un axe horizontal. Le mouvement ne doit pas être brusque. Certains produits plus difficiles à homogénéiser, tels que des concentrés globulaires stockés ou des produits dont le volume est proche du volume nominal de la poche plastique, nécessitent jusqu'à trente retournements successifs. D'une façon générale, l'air contenu dans la poche est utilisé pour homogénéiser le produit [67].

➤ Rinçage du contenant de l'échantillon

Il est fréquent que la tubulure à stripper contienne déjà du produit. Les trois stripages successifs permettent un bon rinçage et le renouvellement complet de son contenu. Les tubulaires présentant un ouvre-circuit ne doivent pas être utilisées car ces éléments constituent un piège qui peut interférer sur l'homogénéité de l'échantillon.

En méthode de transfert en petite poche, le rinçage est effectué en faisant passer du produit dans la poche échantillon et en le refoulant dans la poche de départ [67].

➤ Identification de l'échantillon

L'identification de la tubulure ne peut pas être réalisée avant stripping. En revanche, l'étiquetage de la tubulure, au moyen par exemple de la reproduction d'un code barre, doit être réalisé avant désolidarisation du tronçon. Pour les petites poches échantillon, il est préférable d'identifier la poche après la connexion stérile et avant le prélèvement de l'échantillon [67].

6- Gestion de la qualité

Les contrôles de qualité les plus sévères ne servent à rien s'ils ne s'établissent pas dans un climat de confiance avec le personnel et si d'autre part le procédé de fabrication est lui-même générateur de défauts ou de dérives. L'exploitation des résultats de contrôle qualité doit constituer un outil de motivation pour l'ensemble du personnel.

6-1 Formation et information

Comme dans tout domaine d'activité, il est important que le personnel soit bien formé et motivé. L'objectif majeur de la formation du personnel est d'assurer que le personnel chargé d'effectuer les opérations, a tous les niveaux, est suffisamment qualifié par rapport à la tâche effectuée.

La formation du personnel est un élément clé pour atteindre tout objectif lié à la qualité. Elle nécessite du temps et de l'argent, la mise en place d'un service de formation, interne ou externe, adéquat, et une organisation systématique et planifiée.

L'information et la communication jouent aussi un rôle essentiel dans l'éducation. Un système d'information-communication devra être mis en place par les responsables de la formation, afin de créer un climat de confiance [71].

La confiance à créer, passe bien entendu par la formation et l'information du personnel, responsable de la préparation. Les contrôles de qualité aboutissent inévitablement à la mise en évidence d'anomalies, d'écarts de données ou d'une trop grande dispersion. Il est donc indispensable de parvenir à ce que tout le personnel du service soit formé, de manière à accepter le contrôle qualité et à le

considérer comme un élément nécessaire et souhaitable, propre à améliorer la qualité du travail quotidien. Les contrôles de qualité doivent être intégrés dans la production.

Les résultats les plus significatifs des contrôles d'objectifs doivent être affichés en permanence dans l'unité de préparation. De plus mensuellement, une discussion doit s'engager autour de ces résultats, discussion dont le but est de faire prendre conscience au personnel de l'importance de la qualité et de sensibiliser aux pratiques de bonne fabrication. Cette information est souvent génératrice d'amélioration dans la qualité [66].

6-2 Contrôles des performances

La surveillance des performances du matériel fait partie des moyens à mettre en œuvre pour gérer correctement la qualité. Il s'agit en fait d'un contrôle de l'équipement, lors de son installation, après une intervention où s'il y a suspicion de fonctionnement anormal.

De plus, un programme d'étalonnage systématique et régulier, peut être établi, avec création de dossier d'entretien.

L'entretien régulier du matériel, c'est-à-dire sa maintenance préventive est une condition essentielle de la qualité. Là encore, la formation du personnel, utilisant ce matériel, est essentielle [66].

Les contrôles de performance de la filtration contribuent à améliorer la qualité des suspensions érythrocytaires et plaquettaires filtrées et ainsi, à satisfaire aux réelles exigences des cliniciens, pour leurs patients.

Les contrôles de qualité des produits déleucocytés s'inscrivent dans le cadre des bonnes pratiques de préparation, appliquées aux produits sanguins labiles.

Ils se conçoivent comme une nécessité au regard de l'objectif clinique ambitieux de la technique de filtration. Les filtres à déleucocyter sont considérés comme du matériel médical dont la sécurité fonctionnelle, biologique et microbienne garantie par le fabricant, doit être correctement contrôlée. De la même façon, les laboratoires de contrôle doivent s'assurer de leurs performances, pour une procédure d'utilisation standardisée, afin que les suspensions cellulaires filtrées répondent aux spécifications unanimement reconnues par des groupes d'études et d'experts internationaux.

Connaitre les caractéristiques de la matière première à filtrer, apprécier correctement et régulièrement la capacité et l'efficacité du filtre, suivre et valider une procédure standardisée, utiliser une méthode de contrôle validée sont autant d'éléments fondamentaux qu'il faut respecter pour atteindre une exigence de qualité [68].

6-3 Optimisation des procédures

Comment parler le même langage d'un centre à un autre et comment caractériser de façon unique et reproductible une procédure de fabrication si aucun protocole n'est standardisé.

Il faut donc admettre que l'amélioration d'un procédé de fabrication passe nécessairement par un effort de standardisation. Savoir s'assurer de la qualité, c'est savoir contrôler les procédés de fabrication et plus ils sont standardisés plus les résultats des contrôles sont précis.

La standardisation du volume de sang prélevé chez un donneur prend ici tout son importance, puisque de la précision de ce paramètre dépendra la qualité de tous les produits sanguins isolés ultérieurement.

Disposer d'un limiteur à prélèvement précis, fiable et peu cher, constitue certainement l'étape indispensable dans la standardisation des protocoles de fabrication.

Une autre étape importante est l'intégration d'automates pour la production de composants sanguins. La seule voie sérieuse, pour réaliser des progrès incontestables dans le domaine de la standardisation, de l'amélioration de qualité, de pureté des globules rouges ou d'autres composants et de l'augmentation de la productivité, est le développement et l'implantation, dans les laboratoires de préparation, d'automates ou de machines de transfert automatiques. Eux seuls permettront une optimisation de la manipulation des poches de sang [66].

7. Influence de l'automatisation de la préparation des PSL sur le contrôle qualité

La préparation des produits sanguins labiles fait appel à la fois à des techniques manuelles et à l'utilisation d'équipements permettant de réaliser des opérations de production. Depuis quelques années, sont apparus des automates capables de réaliser plusieurs opérations unitaires, voire un procédé de préparation complet.

L'automatisation peut être définie comme l'exécution et le contrôle des tâches techniques par des machines fonctionnant en autonomie et/ou sous contrôle et administration humaine.

De nombreuses opérations ont déjà fait l'objet d'une automatisation comme la centrifugation, la séparation, etc.

Une nouvelle génération d'équipements automatisés permet aujourd'hui de réaliser des procédés de préparation complets permettant d'obtenir des produits finis conformes aux caractéristiques des PSL [69].

7-1 Bénéfices de l'automatisation des services de préparation

Les bénéfices de l'automatisation des services de préparation sont attendus pour le personnel, le produit, le procédé et la qualité.

Au niveau du personnel, l'automatisation permet une simplification des tâches par la diminution des opérations manuelles effectuées. L'amélioration des conditions de travail est donc un bénéfice attendu, notamment en termes d'ergonomie : travail au froid, port de charges et gestes répétitifs.

Le confort et la santé des opérateurs peuvent être améliorés par le développement de l'automatisation dans les unités de préparation. Une diminution des troubles musculo-squelettiques, de l'apparition des maladies professionnelles et au total de l'absentéisme.

Au niveau du produit et du procédé, l'automatisation apporte un rendement de fabrication optimisé, une standardisation de ce procédé, ainsi qu'une diminution du nombre de rejets pour non-conformité. En effet, l'automatisation diminue les anomalies liées aux opérateurs, notamment par la limitation des

interventions humaines et par la mise en place des systèmes d'autocontrôle automatiques embarqués. L'utilisation d'automates permet également une augmentation de la rapidité d'exécution et peut faciliter ainsi l'absorption des pics d'activité.

La mise en place d'automates regroupant plusieurs opérations unitaires limite le nombre d'appareils différents qu'il est nécessaire de qualifier et d'entretenir et permet un gain de place dans les services de préparation.

De plus, l'utilisation d'automates participe à la maîtrise de la qualité par un contrôle accru des facteurs environnementaux (variation de la température maîtrisée au cours d'un procès).

Enfin, dans le cadre de la mise en œuvre de nouveaux procédés dans un service de préparation, l'utilisation des automates facilite le transfert et l'implantation des technologies comme pour la mise en place d'une préparation de concentrés plaquettaires issus de sang total [69].

7-2 Situation actuelle de l'automatisation de la préparation des PSL

La majorité des systèmes d'automatisation actuellement en place dans les services de préparation sont présents dans le procédé de fabrication des mélanges de concentré plaquettaires standard déleucocytés et de traitement du sang total. Ces systèmes permettent de préparer un produit, voire plusieurs produits sanguins simultanément.

➤ **La préparation des mélanges de concentrés plaquettaires standard déleucocytés**

Actuellement, deux automates sont validés pour la fabrication des MCPSD : *Orbisac*® de Caridian BCT et *Tacsi*® de Terumo (Tableau VII). Avec ces deux appareils, il est nécessaire de relier par connexion stérile les concentrés leuco-plaquettaire et la solution de conservation éventuelle à un kit spécifique.

Le mélange des couches leuco-plaquettaires entre elles et l'addition de la solution de conservation sont réalisés manuellement avec *Tacsi*® (environ cinq minutes par poche), alors que ces étapes sont prises en charge par *Orbisac*® (durée sept minutes par MCPSD). Dans le cas de *Tacsi*®, six MCPSD peuvent être préparés dans un même cycle d'une durée de 12 minutes maximum, alors que dans le cas d'*Orbisac*®, la préparation du MCPSD est unitaire et dure environ huit minutes. Les résultats obtenus avec les deux types d'appareil sont comparables.

Pour des MCPSD réalisés en solution de conservation à partir de cinq CLP, le contenu moyen en plaquettes est de l'ordre de 4 à $4,5 \times 10^{11}$ /MCPSD.

Tableau VII : Automates utilisés pour la préparation des MCPSD [69].

Etapes de procédé	Etapes automatisés	
	Orbisac®	Tacsi®
Connexion des CLP	Non	Non
Mise en pots, équilibrage de godets	Oui	Oui
Mélange des CLP	Oui	Non
Soudure pour désolidarisation des CLP	Non	Non
Centrifugation	Oui	Oui

➤ La séparation du sang total

Certaines opérations unitaires du procédé de séparation du sang total sont actuellement automatisées par des équipements commercialisés ou bien développés spécifiquement par certains établissements.

Par ailleurs, une nouvelle génération de machines réalise simultanément plusieurs étapes du procédé de séparation du sang total. Actuellement, un seul automate de ce type est autorisé. Il s'agit d'*Atreus*® de la société Caridian BCT (Tableau VIII).

Le prélèvement du sang total est réalisé sur un kit spécifique de l'automate et toutes les poches nécessaires à la séparation sont présentes dès le prélèvement.

La séparation est obtenue par centrifugation suivie d'une expression des différents constituants. L'appareil permet d'obtenir trois composants : concentré de globules rouges, plasma et CLP diluée ou non.

En fin de procédé, le CGR doit subir une étape de déleucocytation, alors que le niveau de déleucocytation du plasma est compatible pour une utilisation pour le fractionnement (globules blancs résiduels $< 1 \times 10^6/L$) [69].

Tableau VIII : Nouveaux automates pour la séparation du sang total [69].

	Automate Atrous®
Pliage, mise en pot, équilibrage du DMU*	Oui
Centrifugation	Oui
Séparation	Oui
Déleucocytation du CGR	Non
Déleucocytation du plasma	Oui

DMU* : Dispositif Médical unique

En janvier 2015, le centre régional de transfusion sanguine de Rabat a basculé une partie de sa production en technique automatique ATREUS® de Terumo BCT dans le cadre d'un projet pilote de séparation de 15 000 poches.

Une étude comparative attestant les avantages du procédé en matière de contrôle de qualité des PSL est menée : elle montre des améliorations spectaculaires en matière de la qualité et de la quantité des plaquettes. Les concentrés de globules et les plasmas sont très satisfaisants.

Dans un premier temps, seules, les poches prélevées au niveau du site fixe sont séparées automatiquement. Après la maîtrise de la technologie et son acceptation par les équipes, un second temps est marqué par la décision de passer à une automatisation de toute la production du CRTS de Rabat [70].

7-3 Comparaison entre automates et méthodes manuelles pour la préparation des mélanges de concentrés plaquettaires standards déleucocytés

Au niveau de la préparation des mélanges de concentrés plaquettaires standards déleucocytés, l'utilisation d'automates permet d'obtenir un meilleur rendement et une récupération plaquettaire accrue par rapport à la méthode manuelle.

On observe une dispersion des valeurs analysées équivalentes en comparaison avec la technique manuelle. Ce qui nous démontre que la préparation des MCPSD par technique automatisées permet d'obtenir des produits finis standardisés.

Il est à noter que la technique automatisée apporte un confort au personnel chargé de la préparation des MCPSD : gestes simplifiés, gain de temps.

On peut enfin s'attendre à une meilleure reproductibilité. La variation individuelle et personnelle sur le résultat des produits est lissée par ces automates [69].

II- ETIQUETAGE ET CONSERVATION DES PSL

1- Etiquetage des PSL

L'étiquetage (figure5) est un élément important de la préparation des PSL. Il comporte des indications nécessaires à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle [74].

L'objectif de l'étiquetage est de faire apparaître sur le produit sanguin, de façon claire et lisible, les mentions et les caractéristiques réglementaires.

Pour cela, il peut être fait appel à des opérations :

- D'étiquetage.
- De re-étiquetage.
- D'étiquetage complémentaire.

Il convient d'éviter par tous moyens appropriés le risque de non-concordance entre, d'une part, l'identifiant du don et celui figurant sur l'étiquette du PSL et, d'autre part, les mentions portées sur l'étiquette définitive et la nature du produit concerné.

En l'absence d'un système informatisé validé pour gérer le statut du PSL, l'étiquetage permet de distinguer clairement les PSL placés en quarantaine de ceux qui sont libérés [62].



Figure5: Etiquetage d'un CGR [72].

1-1 Procédures d'étiquetage

➤ Etiquetage du sang total matière première

Outre l'étiquetage de fond de poche défini dans les Caractéristiques du sang total unité adulte, la poche de sang total matière première doit comporter le numéro de don apposé lors du prélèvement.

Si le produit quitte l'établissement de transfusion sanguine préleveur, la mention "Sang total matière première" doit figurer sur la poche ainsi que le code de cet établissement.

➤ Etiquetage des produits sanguins labiles

Même en l'absence d'étiquetage spécifique, tout produit doit rester identifiable à toutes les étapes de sa préparation. Les mentions figurant sur le produit fini doivent être conformes aux Caractéristiques des produits sanguins labiles.

Les produits sanguins labiles sont étiquetés après la réalisation des analyses biologiques, de tests de dépistage et vérification de leur conformité.

Les règles d'étiquetage font l'objet d'une procédure spécifique, validée, enregistrée et d'application contrôlée [65].

1-2 Etiquette de fond de poche

L'étiquette de fond de poche comporte d'une part, des informations sur la solution anticoagulante et de conservation, et que ETS vérifié et recouvre ensuite avec sa propre étiquette informative et donc que l'utilisateur ne voit jamais et, d'autre part, des informations qui ne doivent pas être recouvertes par l'étiquette apposée par ETS [35].

➤ Ne devant pas être recouverte par l'étiquette apposée par l'ETS

- Le nom du fabricant du récipient.
- Le numéro de lot et la référence du récipient en clair.
- La mention « Ne pas réutiliser ».
- La mention « Ne pas utiliser le produit s'il présente des signes visibles d'altération ».
- La mention « Ne pas utiliser de prise d'air ».
- La mention « Injecter le produit sanguin par voie intraveineuse au moyen d'un dispositif muni d'un filtre ».

➤ **Destinée à être recouverte par l'étiquette apposée par l'ETS**

- La mention « Ne pas injecter en l'état ».
- Le numéro de lot et la référence du récipient en code à barres.
- La contenance nominale de la poche exprimée en millilitres (ml).
- S'il y a lieu la mention « Ne pas utiliser si la solution est trouble ».
- S'il y a lieu la dénomination, la composition, le volume de la solution anticoagulante et de conservation ou le volume des solutions anticoagulante ou supplémentaire de conservation selon le dispositif de prélèvement utilisé et son caractère stérile et exempt de substances pyrogènes [20].

1.3 Etiquette apposée par l'établissement de transfusion sanguine

L'étiquette apposée par l'ETS (figure 6) porte des renseignements classables selon deux statuts, l'un est fixe comme la désignation et le code du produit, l'autre est variable comme le numéro et la date du prélèvement [35].

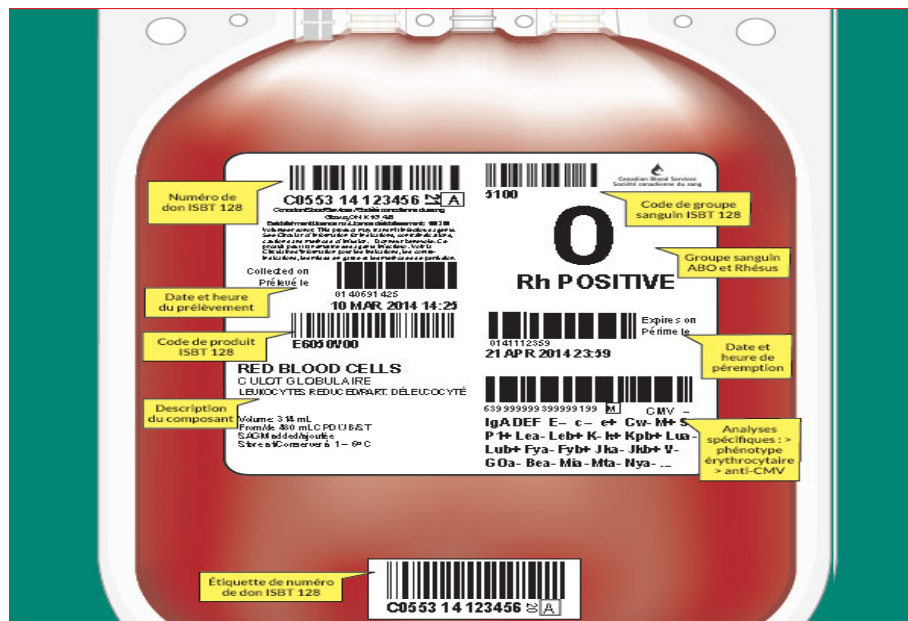


Figure 6: Etiquette apposée par l'établissement de transfusion sanguine [75].

➤ Dispositions communes à tout les PSL

- La dénomination courte du produit.
- Les initiales de la solution anticoagulante et de conservation ou initiales de la solution supplémentaire de conservation.
- Le code du produit.
- Le volume calculé en millilitres (ml).
- Le nom de l'ETS agréé responsable de la préparation.
- Les groupes sanguins ABO et RhD (RH 1).
- La mention « Périmé le... à... ».
- Le numéro du don sans recouvrir le numéro apposé lors du prélèvement [20].

➤ **Dispositions particulières au sang total et aux concentrés de globules rouges**

- Le contenu en hémoglobine en grammes (g) en référence aux caractéristiques du produit.
- La présence éventuelle d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, dans ce dernier cas sera ajoutée la mention « Réserver exclusivement à une transfusion isogroupe ABO ».
- S'il y a lieu, noter la présence d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers avec mention de la spécificité en précisant les indications transfusionnelles : « Présence d'anticorps anti-X », « Réserver à un receveur X négatif ».
- La mention « Conserver entre + 2 °C et + 6 °C ».

➤ **Dispositions particulières aux concentrés plaquettaires et aux concentrés de granulocytes d'aphérèse**

- Le contenu en plaquettes exprimé en 10^{11} (pour le MCPS et le CPA).
- Le contenu en granulocytes calculé exprimé en 10^{10} (pour le CGrA).
- En présence :
 - d'anti-A, la mention ajoutée est « Réserver à un receveur O ou B ».
 - d'anti-B, la mention ajoutée est « Réserver à un receveur O ou A ».

- d'anti-A et d'anti-B ou en présence d'hémolysines indifférenciées, la mention ajoutée est « Réserver exclusivement à une transfusion isogroupe ABO » [74].
- S'il y a lieu, noter la présence d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers avec mention de la spécificité en précisant les indications transfusionnelles : « Présence d'anticorps anti-X », « Réserver à un receveur X négatif ».
- La mention « Transfuser immédiatement dès réception dans le service de soins ».
- La mention « Ne pas exposer au froid ».

➤ **Dispositions particulières au plasma frais congelé**

- Les initiales de l'anticoagulant suivies de la mention « volume inférieur ou égal à 25 % » si issu de sang total ou « volume inférieur ou égal à 20 % » si issu d'aphérèse.
- La présence éventuelle d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, dans ce dernier cas sera ajoutée la mention « Réserver exclusivement à une transfusion isogroupe ABO ».
- La mention « Transfuser immédiatement dès réception dans le service de soins ».
- La mention « Ne pas recongeler ».
- Pour le PFC viro-atténue par solvant détergent, la mention « Volume : 200 ml » [20].

➤ **Dispositions particulières concernant les qualifications**

- Phénotypé : ajouter chaque antigène déterminé suivi du résultat.
- Compatibilisé : ajouter la mention « Compatible le ... » suivie des éléments d'identification du receveur, et du laboratoire qui a réalisé le test et de la durée de validité de l'examen si elle est inférieure à la durée de validité du produit [20].
- CMV négatif : ajouter la mention du résultat : « CMV négatif ».

➤ **Dispositions particulières concernant les transformations**

- Réduction de volume : ajouter l'hématocrite « hématocrite supérieur à 70 % » ou hématocrite calculé.
- Déplasmatisation: ajouter la nature du milieu de suspension éventuellement sous forme abrégée.
- Cryoconservation :
 - Si le produit cryoconservé est congelé : exceptionnellement, l'étiquette contient au minimum les mentions suivantes:
 - La dénomination courte du produit.
 - Le nom de l'ETS agréé responsable de la préparation.
 - Le code du produit.
 - Le numéro du don.
 - La date de congélation.
 - La température de conservation.
 - Si le produit cryoconservé est décongelé : ajouter la nature du milieu de suspension éventuellement sous forme abrégée et la mention « Ne pas recongeler » [20].

2- Conservation des produits sanguins labiles

La transfusion permet de restaurer ou de maintenir les fonctions assurés in vivo par les divers composants du sang, principalement la fonction oxyphorique des globules rouges, la fonction hémostatique liée aux plaquettes et la fonction pro-coagulante du plasma. Ce rôle de la transfusion, en fait de la transfusion des différents composants sanguins, nécessite la mise en œuvre des conditions de conservation les plus adéquates pour assurer au mieux la préservation de la survie et des fonctions des cellules et des protéines plasmatiques au cours du temps [76].

2-1 Conditions et durée de conservation du sang total

La température du produit doit être maintenue entre + 2 °C et + 6 °C pendant la durée de conservation.

La durée de conservation est de 7 jours à compter de la fin du prélèvement, que la solution anticoagulante et de conservation contienne ou non de l'adénine. En cas d'ouverture intentionnelle de la poche, lors de la préparation, le sang total unité adulte peut être conservé au maximum 24 heures.

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, la température du produit doit être maintenue entre + 2 °C et + 10 °C. La durée du transport pendant laquelle la température du produit est comprise entre + 6 °C et + 10 °C ne doit pas dépasser 24 heures.

A l'issue de la phase de conservation, une vérification visuelle est effectuée sur chaque unité thérapeutique au moment de la distribution et de la délivrance afin d'éliminer les poches présentant des défauts ou dont l'aspect du contenu serait suspect, notamment l'altération de la couleur et l'aspect coagulé [20].

2-2 Conditions et durée de conservation des concentrés de globules rouges

La conservation des globules rouges nécessite le maintien de leur forme, et leur fonction de transport et relargage de gaz de l'hémoglobine. Cela nécessite que la membrane globulaire et les fonctions enzymatiques et énergétiques soient préservées [76].

La température du produit doit être maintenue entre + 2 °C et + 6 °C pendant la durée de conservation, qui est de 21 jours à compter de la fin du prélèvement, lorsque la solution anticoagulante et de conservation ne contient pas d'adénine. Elle est de 35 jours à compter de la fin du prélèvement, lorsque la solution anticoagulante et de conservation contient de l'adénine et de 42 jours à compter de la fin du prélèvement, dans le cas de l'utilisation de la solution SAG Mannitol.

En cas d'ouverture intentionnelle de la poche, lors de la préparation ou pendant la conservation, le concentré de globules rouges (figure7) unité adulte peut être conservé au maximum 24 heures.

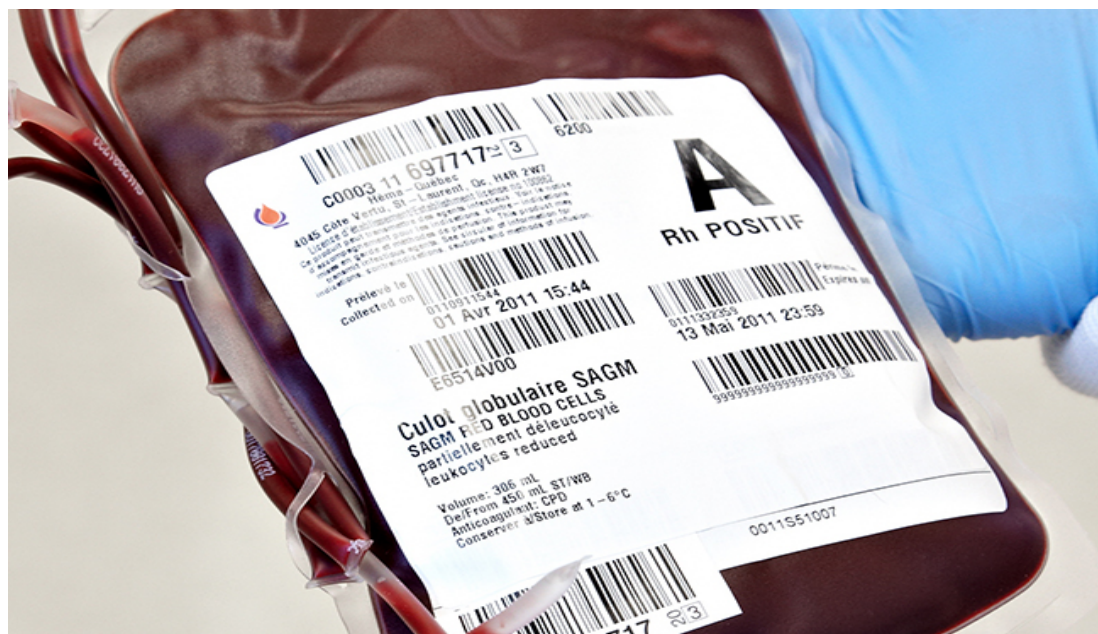


Figure 7: Concentré des globules rouges [73].

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, la température du produit doit être maintenue entre +2 °C et + 10 °C. La durée du transport pendant laquelle la température du produit est comprise entre +6 °C et +10 °C ne doit pas dépasser 24 heures [20].

Les CGR ont des dispositions particulières concernant les transformations (Tableau IX).

Tableau IX : Dispositions particulières de conservation des CGR [20].

Transformations	Conditions et durée de conservation
Préparation pédiatrique	Les conditions et la durée de conservation ainsi que les conditions de transport et la vérification visuelle au moment de la distribution ou de la délivrance des produits concernés sont identiques à celles du produit d'origine.
Réduction de volume	La durée maximale de conservation est de 24 heures.
Déplasmatisation	La durée maximale de conservation après déplasmatisation est de 24 heures. En cas de déplasmatisation, et d'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide, à l'aide d'un système automatisé et validé pour assurer une préparation en système fonctionnellement clos, la durée maximale de conservation après déplasmatisation est de 10 jours.
Cryoconservation	Selon la méthode de congélation utilisée, les CGR cryoconservés doivent être conservés : - Soit à une température inférieure à -130 °C, dans ce cas, la durée de conservation peut être supérieure à 10 ans. Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, la température doit être maintenue à -130 °C. - Soit à une température comprise entre - 60 °C et -85 °C. dans ce cas, la durée de conservation peut être supérieure à 10 ans. Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, la température doit être inférieure à -40 °C pendant une durée maximale de 24 heures. - Soit à une température inférieure à -30 °C, dans ce cas, la durée maximale de conservation est de 4 mois. Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, la température doit être inférieure à -30 °C. Le délai maximal entre la décongélation et l'utilisation est de 24 heures pour les concentrés de globules rouges ou les produits issus de leurs transformations. En cas de cryoconservation à l'aide d'un système automatisé et validé pour assurer une préparation en système fonctionnellement clos avec addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide, le délai maximal entre la décongélation et l'utilisation est de 7 jours.
Irradiation par les rayonnements ionisants	Pour les concentrés de globules rouges unités adultes ou les produits issus de ses transformations, si l'irradiation est réalisée avant le 15ème jour après le prélèvement, le délai maximal entre la fin de l'irradiation et l'utilisation est identique au délai de conservation du produit de base correspondant. Pour le concentré de globules rouges unité enfant ou les produits issus de ses transformations, si l'irradiation est réalisée avant le 15ème jour après le prélèvement, le délai maximal entre la fin de l'irradiation et l'utilisation est de 28 jours. Si l'irradiation est réalisée au-delà du 15ème jour après le prélèvement, le délai maximal entre la fin de l'irradiation et l'utilisation est de 24 heures.
Sang reconstitué	La durée de conservation du sang reconstitué est de 6 heures.

2-3 Conditions et durée de conservation des concentrés plaquettaires

Le MCPS et le CPA doivent être conservés à une température comprise entre

+ 20 °C et + 24 °C sous agitation lente et continue.

En cas de préparation avec un dispositif clos ou jugé équivalent sur le plan des garanties, le concentré de plaquettes d'aphérèse peut être conservé 5 jours à compter de la fin du prélèvement.

En cas de préparation avec un dispositif à montage extemporané, le concentré de plaquettes d'aphérèse peut être conservé au maximum 24 heures. En cas d'ouverture intentionnelle de la poche, lors de la préparation ou pendant la conservation, le concentré de plaquettes d'aphérèse peut être conservé au maximum 6 heures.

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, les concentrés plaquettaires doivent être maintenus à une température aussi proche que possible de la température de conservation.

A l'issue de la phase de conservation, une vérification visuelle est effectuée sur chaque unité thérapeutique au moment de la distribution et de la délivrance afin d'éliminer les poches présentant des défauts ou dont l'aspect du contenu serait suspect, du fait notamment:

- de l'absence de tournoisement lors de l'agitation douce.
- de l'altération de la couleur.
- de l'aspect coagulé [20].

➤ **Dispositions particulières concernant les transformations**

- La réduction de volume et la déplasmatisation : la durée maximale de conservation est de 6 heures.
- L'atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique : les conditions et la durée de conservation ainsi que les conditions de transport et la vérification visuelle au moment de la distribution ou de la délivrance des produits concernés sont identiques à celles du produit d'origine.
- La cryoconservation : selon la méthode de congélation utilisée, les concentrés de plaquettes d'aphérèse phénotypés déleucocytés doivent être conservés :
 - Soit à une température inférieure à -130 °C : dans ce cas, la durée maximale de conservation est de 3 ans.
 - Soit à une température comprise entre -60 °C et -85 °C : dans ce cas, la durée maximale de conservation est de 2 ans. Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, la température doit être inférieure à -40 °C pendant une durée maximale de 24 heures.

Le délai maximal entre la décongélation et l'utilisation est de 6 heures pour le concentré de plaquettes d'aphérèse phénotypé ou les produits issus de ses transformations [20,51].

2-4 Conditions et durée de conservation du plasma frais congelé

Les plasmas homologues (figure8) doivent être conservés à une température inférieure ou égale à -25°C .

La durée maximale de conservation du PFC-IA et du PFC-Se est d'un an après la date de prélèvement. Elle est d'un an après la date de préparation pour le PFC-SD.

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, le plasma frais congelé sécurisé doit être conservé dans un emballage et sa température doit être maintenue aussi proche que possible de la température de conservation.

A l'arrivée, les poches doivent être restées congelées. Elles doivent être transférées sans délai dans un lieu de conservation où règne la température recommandée.

La décongélation du produit est effectuée au bain-marie à $+ 37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ou par toute autre méthode approuvée par l'ANSM.

La décongélation au bain-marie à $+ 37^{\circ}\text{C}$ doit être effectuée en 30 minutes maximum pour les produits de volume inférieur à 400 ml, 40 minutes maximum pour les produits de volume compris entre 400 ml et 600 ml et 50 minutes maximum pour les produits de volume supérieur ou égal à 600 ml. Après la décongélation, une vérification visuelle est effectuée sur chaque unité de conditionnement au moment de la distribution et de la délivrance, afin d'éliminer les poches présentant des défauts ou dont l'aspect du contenu serait suspect, du fait notamment : des fuites, l'altération de la couleur ou la floculation. Le produit doit être utilisé immédiatement et au plus tard 6 heures après décongélation [20,57].



Figure8: Plasma frais congelé [73].

La conservation de plasma lyophilisé :

Le PLYO est conservé à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine à une température comprise entre +2°C et +25°C pendant une durée maximale de deux ans après lyophilisation.

Pour un stockage prolongé et une conservation optimale, il est recommandé de le garder entre +2 et +6 °C. Sa reconstitution est obtenue par addition de 200 ml d'eau pour préparation injectable délivrée dans le même kit de distribution. Elle doit être complète en moins de 6 minutes. La solution obtenue se présente comme un liquide limpide ou trouble. Le plasma cryodesséché sécurisé doit être utilisé immédiatement après reconstitution, au plus tard dans les 6 heures après reconstitution [57].

➤ **Dispositions particulières concernant les transformations**

- La préparation pédiatrique : les conditions et la durée de conservation ainsi que les conditions de transport et la vérification visuelle au moment de la distribution ou de la délivrance des produits concernés sont identiques à celles du produit d'origine.

- Le mélange de produits analogues issus de dons différents (12 au maximum) : quel que soit le mode de préparation, le mélange de plasmas frais congelés sécurisés doit être utilisé immédiatement et au plus tard dans les 6 heures suivant la préparation.

- l'atténuation d'agents pathogènes par traitement physico-chimique : la durée maximale de conservation est d'un an à partir de la date de préparation pour le plasma frais congelé viro-atténué par solvant-détergent. Les conditions de décongélation, la vérification visuelle au moment de la distribution ou de la délivrance et le délai d'utilisation après décongélation sont identiques à ceux du plasma frais congelé d'aphérèse sécurisé [20].

2-5 Conditions et durée de conservation des concentrés de granulocytes d'aphérèse

Le concentré de granulocytes d'aphérèse doit être conservé à une température comprise entre + 20 °C et + 24 °C. Au maximum pendant 12 heures à compter de la fin du prélèvement [60].

En cas d'ouverture intentionnelle de la poche, lors de la préparation ou pendant la conservation, le CGrA peut être conservé au maximum 6 heures.

Si une phase de transport intervient au cours de la conservation, le CGrA doit être maintenu à une température aussi proche que possible de la température de conservation [20].

➤ **Dispositions particulières concernant les transformations :**

- La préparation pédiatrique et l'irradiation par les rayonnements ionisants : les conditions et la durée de conservation ainsi que les conditions de transport et la vérification visuelle au moment de la distribution ou de la délivrance des produits concernés sont identiques à celles du produit d'origine.
- La réduction de volume et la déplasmatisation : la durée maximale de conservation est de 6 heures [20].

Conclusion



Une bonne pratique n'est pas uniquement une pratique qui est bonne, mais une pratique ayant fait ses preuves et permis d'obtenir de bons résultats, et qui est dès ce moment-là recommandée comme modèle. C'est une expérience réussie, testée et validée, au sens large, répétée, qui mérite d'être partagée afin qu'un plus grand nombre de personnes se l'approprient.

Afin de garantir le degré de qualité et de sécurité le plus élevé possible du sang et des composants sanguins, il convient d'élaborer des guides de bonnes pratiques de préparation pour soutenir les exigences relatives au système qualité dans les établissements de transfusion sanguine.

Les techniques de préparation des produits sanguins labiles évoluent en fonction des avancées technologiques qui permettent, d'une part, une automatisation de plus en plus importante et, d'autre part de renforcer la sécurité sanitaire de ces produits.

Au cours des dix dernières années, grâce à la mise à disposition de nouvelles technologies, plusieurs mesures ont été introduites dans le but de réduire le risque de transmission de pathogènes et de prévenir l'apparition du syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel comme la déleucocytation, l'utilisation de solutions de conservation des plaquettes et la viroatténuation des plasmas.

Les méthodes utilisées pour la préparation primaire et secondaire, le contrôle qualité et la conservation doivent permettre d'obtenir des produits sanguins conformes aux spécifications définies dans les caractéristiques réglementaires des produits sanguins labiles

Résumés



RESUME

Titre : Bonnes pratiques de préparation des produits sanguins labiles

Auteur : ELACHHAB Safae

Mots clés : Produits sanguins labiles, Préparation, Bonnes pratiques.

Les bonnes pratiques de préparation des produits sanguins labiles (PSL) regroupent tous les éléments d'une pratique éprouvée qui concourent collectivement à l'obtention des composants sanguins satisfaisant systématiquement à des spécifications prédéfinies et au respect de réglementations définies.

Notre travail consiste à décrire d'une part, les méthodes à mettre en œuvre concernant le personnel, les locaux, le matériel et les procédés. Et d'autre part, détailler les bonnes pratiques qui garantissent que les PSL sont préparés, contrôlés, étiquetés et conservés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi, afin d'éliminer le risque d'utiliser un produit non conforme.

Les PSL sont préparés à partir du sang humain ou de ses composants, notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine dont la liste et les caractéristiques sont définies par la réglementation.

La préparation primaire regroupe l'ensemble des opérations obligatoires, appliquées à toutes les poches de sang depuis la réception jusqu'à l'obtention du PSL final.

Par la suite, la préparation secondaire rassemble toutes les manipulations physiques, chimiques ou physicochimiques, prévues dans les caractéristiques des PSL. C'est une étape constituante des PSL à usage spécifique.

L'assurance et le contrôle de la qualité des PSL constituent un moyen et un outil de surveillance de la préparation des PSL et de vérification de leur conformité aux normes de qualité.

L'étiquetage des PSL comporte des indications nécessaires à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle. Toutes les poches de sang aux différents stades de la préparation font l'objet d'un étiquetage permettant l'identification du don.

Les conditions et la durée de leur conservation doivent respecter les exigences spécifiques détaillées dans les caractéristiques réglementaires de chaque produit sanguin.

SUMMARY

Title: Good preparation practices of labile blood components

Author: El ACHHAB Safae

Keywords: Labile blood products, preparation, good practices.

The good preparation practices of labile blood products (LBP) gather the all elements of a proven practice that are contributing collectively to get the blood components that systematically meet predefined specifications and defined compliance regulations.

Our work focuses on describing on the one hand, the methods to be used for personnel, facilities, equipment and processes. On the other hand, our work consist in detailing the good practices that ensure whether PSL are prepared, checked, labeled and stored with respect to the quality standards appropriate to their employment, in order to eliminate the risk of using a non-conforming product.

The LBP are prepared from human blood or its components, especially from whole blood, plasma and blood cells of human origin. The list and their characteristics are defined by regulation.

The primary preparation includes all required operations, which are applied to all blood bags from the reception until to obtaining the final LBP.

Subsequently, the secondary preparation brings together all physical, chemical or physico-chemical manipulations provided in the characteristics of LBP. It is a constituent step of LBP to specific use.

The quality assurance and control of LBP are considered as a monitoring means and tool for their preparation and checking their conformity with respect to the quality standards.

LBP labeling contains indications necessary for improving transfusion safety. All blood bags in different stages of preparation are the subject of a labeling allowing the identification of donation.

The conditions and the duration of their conservation must meet the specific requirements detailed in the regulatory characteristics of each blood product.

ملخص

العنوان: الممارسات الجيدة لإعداد منتجات الدم

الكاتبة: الأشهب صفاء

الكلمات الأساسية: منتجات الدم , إعداد , الممارسات الجيدة.

الممارسات الجيدة لإعداد منتجات الدم يشمل جميع العناصر في الممارسة المؤكدة التي من شأنها أن تؤدي بشكل جماعي لمكونات الدم النهائية التي تلبى باستمرار مواصفات محددة سلفا , والامتثال لقوانين محددة.

يتوقف عملنا من جهة، على وصف الأساليب التي ينبغي تنفيذها بشأن الموظفين والمرافق والمعدات والعمليات. ومن جهة أخرى، تفصيل الممارسات الجيدة التي تضمن أن منتجات الدم قد تم إعدادهم، فحصهم، وسمهم وتخزينهم وفقا لمعايير الجودة المناسبة لوظائفهم من أجل تجنب مخاطر استخدام منتج غير ملائم.

يتم إعداد منتجات الدم من الدم البشري أو مكوناته ، بما في ذلك الدم الكامل ، والبلازما وخلايا الدم من أصل إنساني ، وتحدد القائمة والخصائص عن طريق التنظيم.

يشمل الإعداد الأساسي جميع العمليات الإلزامية التي يتم تطبيقها على جميع أكياس الدم من الاستقبال إلى الحصول على منتج الدم النهائي .

بعد ذلك هناك الإعداد الثانوي ويتضمن جميع العمليات الفيزيائية ، والكيميائية أو الفيزياء كيميائية ، المنصوص عليها في خصائص منتجات الدم ويعتبر خطوة تأسيسية لمنتجات الدم ذات استخدام محدد.

يحتل ضمان ومراقبة جودة منتجات الدم مكانة هامة جدا في مؤسسات تحاقن الدم. بحيث يشكلون وسيلة وأداة لمراقبة إعدادها والتحقق من توافقها مع معايير الجودة.

يتضمن وسم منتجات الدم معلومات ضرورية لتحسين مأمونية الدم. ومن أجل كشف هوية التبرع ، تخضع جميع أكياس الدم للوسم في مختلف مراحل الإعداد .

الشروط والمدة اللازمين لحفظ منتجات الدم يجب أن يحترموا المتطلبات المحددة بالتفصيل في الخصائص التنظيمية لكل منتج دم .

Bibliographie



- [1] Jaulin P, Lefrère JJ. Histoire de la transfusion sanguine, Les premières transfusions sanguines en France (1667–1668). *Transfus Clin et Biol.* 2010; 17: 205-217.
- [2] Binet JL. La transfusion dans l’histoire, la littérature et les arts. *Transfus Clin et Biol.* 2007; 14:1-2.
- [3] Cazenave JP, Follea G, Hogman CF. Produits sanguins labiles, In: Genetet B, Van Aken W, dir. *Médecine transfusionnelle*. Paris: Centre national d'enseignement à distance ; 1994.p.117-136.
- [4] Etablissement français du sang. *Bonnes pratiques transfusionnelles de la prescription à l’acte*. Lyon: EFS, 2007.
- [5] Ministère de la Santé .Dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416 (18 juillet 1995) portant promulgation de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain. *Journal Officiel* du 6 septembre 1995.
- [6] Danic B, Beauplet A. La collecte de sang en France : organisation et difficultés. *Hématologie.* 2003; 9(3):231-240.
- [7] Lefrère JJ, Rouger P. *Pratique nouvelle de la transfusion sanguine* .2ème édition. Paris : Masson ; 2006.
- [8] Lefrère F, Varet B. Transfusion sanguine en hématologie. *Médecine thérapeutique.*1998;3(10):803-11.

- [9] Haute Autorité de Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues, produits, indications, alternatives. Recommandations de bonne pratique. Paris : HAS, ANSM ; 2014.
- [10] Thierry Schneider, Marie Hacquard, Thomas Lecompte . Indications des différents types de plasma dans les maladies hématologiques. *Hématologie*. 2009;15(5):356-363.
- [11] Ministère de la santé. Décret n° 2-94-20 (22 jomada II 1416) 16 novembre 1995 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain. *Journal Officiel* du 6 Novembre 1995.
- [12] Cabaud JJ. Textes législatifs et réglementaires en transfusion sanguine. In : Lefrère JJ, Rouger P, dir. *Transfusion sanguine* (Quatrième édition). Paris: Elsevier masson; 2011. p. 353-362.
- [13] République française. Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015-Article71. *Journal Officiel* du 24 septembre 2014.
- [14] République française. Décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain-article 7. *Journal Officiel* du 14 septembre 2014.
- [15] Agence national du sang. Les bonnes pratiques transfusionnelles. Alger : Agence national du sang ; 2005.

- [16] République française, Arrêté du 10 septembre 2003 portant homologation du règlement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé définissant les principes de bonnes pratiques dont doivent se doter les établissements de transfusion sanguine , Journal officiel du 30 septembre 2003.
- [17] Etablissement français du sang, Ecole supérieure des affaires, les principes de bonnes pratiques transfusionnelles. Beyrouth : EFS, ESA ; 2002.
- [18] République Algérienne, Arrêté du 24 Mai 1998 fixant les Règles de Bonnes Pratiques de Préparation des Produits Sanguins Labiles à usage thérapeutique, Bulletin Officiel du 1er semestre 1998.
- [19] Tardivel R. Préparation des produits sanguins labiles. In: Lefrère JJ, Schved JF, dir. Transfusion en hématologie. Paris: John Libbey Eurotext ; 2010. p.26-38.
- [20] République française. Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. Bulletin officiel du 28 novembre 2010.
- [21] Ministère de l'emploi et de la solidarité. Rapport du Comité de suivi de la sécurité transfusionnelle. Paris: Ministère de l'emploi et de solidarité ; 1996-1997.
- [22] Chavarin P, Dernis D, Vignoli C. Préparer. In : Beauplet A, Courbil R, Ouazan JM, dir. La médecine transfusionnelle: Le modèle français. Paris: John Libbey Eurotext ; 2013. p. 46-66.

- [23] Georges Andreu, Jean-Michel Boiron, Olivier Garraud, Jean-Jacques Lefrère. Transfusion sanguine : débats d'actualité 2008. *Hématologie*. 2008;14(1):65-89.
- [24] Tout sur la transfusion. Préparation du sang total [en ligne]. Tout sur la transfusion, 1/1/2013 [5/3/2015, cité le 15/1/2015] ; [environ 5 écrans]. Disponible à l'URL : <http://www.toutsurlatransfusion.com/preparation-qualification-biologique-du-don/preparation/sang-total.php>
- [25] Tout sur la transfusion. Historique de la transfusion [en ligne]. Tout sur la transfusion, 1/1/2013 [5/3/2015, cité le 15/1/2015] ; [environ 5 écrans]. Disponible à l'URL : <http://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/transfusion/histoire-de-la-transfusion-de-sang.php>
- [26] République française, 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* du 28 Janvier 1995.
- [27] Tardivel R. Préparation des produits sanguins labiles. In: Muller JY, Lefrère JJ, dir. *Utilisation des produits sanguins*. Paris: Lavoisier ; 2012. p. 11-21.

- [28] Société canadienne du sang. Fabrication de composants sanguins[en ligne]. Société canadienne du sang, [cité le 26/01/2016] ; [environ 5 écrans]. Disponible à l'URL : <https://www.blood.ca/fr/hopitaux/fabrication-composants-sanguins>
- [29] Andreu.G , Belhocine R, Klaren J, Fretz C, Lejus C. Pourquoi déleucocyter les produits sanguins labiles en 1995 ? .Transfus Clin et Biol. 1996 ; 3(1) :57-74.
- [30] Institut national de la transfusion sanguine, Historique de la transfusion sanguine [en ligne]. INTS [cité le [4/12/2015] ; [environ 8 écrans]. Disponible à l'URL : <http://www.ints.fr/TransfusionHistorique.aspx> .
- [31] Schooneman F. Dons en aphérèse. Actualités et perspectives. Transfus Clin et Biol. 2005; 12(2): 208-211.
- [32] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Argumentaire. Paris : AFSSAPS ; 2003.
- [33] Clément S. Techniques de préparation des produits sanguins labiles et leurs principales indications. Transfus Clin et Biol. 2011 ; 18 :250-261.
- [34] Conseil de l'Europe. Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins. Recommandation n° R (95)15. Strasbourg : Conseil de l'Europe; 2006.
- [35] Masse M. Différents produits érythrocytaires. In: Lefrère JJ, Schved JF, dir. Transfusion en hématologie. Paris : John Libbey Eurotext ; 2010. p.61-67.

- [36] L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : ANAES ; 1997.
- [37] Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé. Transfusion des globules rouges homologues : Produits, indications, alternatives. Paris : AFSSAPS ; 2002.
- [38] Courbil.R, Quaranta JF. Prescrire en toute sécurité les produits sanguins labiles : guide pratique et textes de référence. Thoiry : Heure de France ; 1999.
- [39] Simon ER. Red cell preservation. Further studies with adenine. *Blood* 1962; 20: 485-491.
- [40] Kreuger A, Akerblom O, Högman CF. A clinical evaluation of citrate-phosphate-dextrose-adenine blood. *Vox Sang* ; 1975. 29: 81-9.
- [41] Claes F,Högman CF, Hedlund K, Zetterstrom H. Clinical usefulness of red cells preserved in protein-poor mediums.*N Engl J Med* 1978 ; 299(25) : 1377-82.
- [42] Högman CF, Hedlund K, Akerblom O, Venge P. Red blood cell preservation in protein-poor media. I. Leukocyte enzymes as a cause of hemolysis. *Transfusion*. 1978; 18(2): 233-41.
- [43] Beutler E, West C. The storage of hard-packed red blood cells in citrate-phosphate-dextrose (CPD) and CPD-adenine (CPDA-1). *Blood* 1979 ; 54(1) : 280-4.

- [44]] Högman CF, Akerblom O, Hedlund K, Rosen I, Wiklund L. Red cell suspensions in SAGM medium. *Vox Sang*.1983; 45: 217-223.
- [45] Andreu G. Transfusion chez l'adulte : quels produits sanguins labiles ? *Médecine thérapeutique*.1998; 3(10):813-9.
- [46] BEAUJEAN F. Sécurisation des concentrés érythrocytaires par congélation: quelle place en 1994 ? *Transfus Clin Biol*. 1994; 3: 193-5.
- [47] Garraud O, Boiron JM, Chiaroni J, Morel P, Andreu G, Lefrère JJ. Transfusion sanguine: débats d'actualité 2009. *Hématologie*.2009; 15(1): 45-71.
- [48] Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M, Pisciotto PT, Kurtz SR, Lane TA, et al. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*. 1991; 77: 2096-102.
- [49] Lefrère JJ, Rouger P. Transfusion sanguine. 4^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson ; 2011.
- [50] Cazenave JP, Kientz D, Isola H. Les différents produits plaquettaires. In : lefrère JJ, Schved JF, dir. *Transfusion en hématologie*. Paris: John Libbey Eurotext; 2010. p.127-138.
- [51] Haute Autorité de Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Transfusion de Plaquettes : produits, indications. Recommandations de bonne pratique. Paris : HAS, ANSM ; 2015.

- [52] Andreu G, Vasse G, Tardivel R, Semana G. Transfusion de plaquettes : produits, indications, dose, seuil, efficacité. *Transfus Clin Biol.* 2009; 16:118-133.
- [53]] Andreu G, Vasse J, Herve F, Tardivel R, Semana G. Introduction en pratique transfusionnelle des concentrés de plaquettes en solution de conservation, avantages, inconvénients, et intérêt pour les patients. *Transfus Clin Biol.* 2007; 14:100-6.
- [54] Rebibo D, Simonet M, Hauser L. L'introduction de solutions de conservation dans les concentrés plaquettaires : vers une diminution des réactions transfusionnelles. *Transfus Clin Biol.* 2008; 15:289-93.
- [55] Naegelen C, Isola H, Dernis D, Maurel JP, Tardivel R, S. Bois, et al. Evolution des techniques de préparation des produits sanguins labiles (PSL) : inactivation des pathogènes dans les PSL. *Transfus Clin Biol.* 2009 ; 16 :179-189.
- [56] Andreu G. Réduction de pathogènes des concentrés de plaquettes : techniques existantes et en développement. *Transfus Clin Biol.* 2011 ; 18 : 444-462.
- [57] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, Haute Autorité de Santé. Transfusion de plasma thérapeutique : produits, indication. Argumentaire. Paris : ANSM, HAS; 2012.
- [58] Djoudi R. Transfusion de plasma : produits, indications. *Transfus Clin Biol.* 2013 ; 20: 47-54.

- [59] Martinaud C, Cauet A, Sailliol A. Les plasmas thérapeutiques dans le monde. *Transfus Clin Biol.* 2013; 20: 255-260.
- [60] Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé. Transfusion de granulocytes: Produits, indications. Paris : AFSSAPS ; 2003.
- [61] République française. Arrêté du 29 avril 2003 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. *Journal Officiel* du 28 mai 2003.
- [62] République française. Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique. *Journal Officiel* du 10 novembre 2006.
- [63] Masse M. Qualité des produits plaquettaires : méthodes actuelles d'exploration in vitro. *Transfus Clin Biol.* 1995; 2(2): 79-84.
- [64] L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Mise en place d'un programme d'amélioration de la qualité dans un établissement de santé. Paris : ANAES; 1996.
- [65] République française. Arrêté du 7 février 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de préparation des produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 668-3 du code de la santé publique. *Journal officiel* du 23 février 1994.

- [66] Masse M. Du contrôle à la gestion de qualité. Application à la production des produits sanguins labiles. Rev Fr Transfus Immu.1988; 5: 747-756.
- [67] Bégué S, Vidal-Obert M, Girard A, Perrault MP, Lerocy MC, Masse M, et al. Le contrôle qualité des produits sanguins labiles. Pourquoi et comment prélever un échantillon ? Transfus Clin Biol.1999; 6 : 403-8.
- [68] Masse M. Contrôle des performances de la filtration. Rev Fr Transfus Hémobiol. 1993; 36 :243-252.
- [69] Tardivel R, Bois S, Vignoli C, Naegelen C, Isola H. Automatisation de la préparation des produits sanguins labiles. Transfus Clin Biol. 2009. 16 :175-178.
- [70] Hakam M, Hajjout K, Benajiba M. Automatisation de la production des PSL par le procédé Atreus® de Terumo BCT : une révolution en matière de qualité et de sécurité transfusionnelle au Maroc. Transfus Clin Biol.2015 ; 22(4): 225.
- [71] Poupot B, Walsh T. L'assurance de qualité et les contrôles de qualité en transfusion sanguine, In: Genetet B, Van Aken W, dir. Médecine transfusionnelle. Paris: Centre national d'enseignement à distance ; 1994.p. 67-82.

- [72] Tout sur la transfusion. Différents types de PSL[en ligne]. Tout sur la transfusion, 1/1/2013 [22/1/2016, cité le 5/3/2016] ; [environ 5 écrans]. Disponible à l'URL : <http://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/medecine-transfusionnelle/differents-produits-sanguins-labiles-psl.php>
- [73]] Archambault H. Globules rouges, baisse historique de la demande de globules rouges [En ligne]. Le journal de Montréal, 8/11/2014 [Cité le 6/03/2016] ; [environ 3 écrans]. Disponible à l'URL : <http://www.journaldemontreal.com/2014/11/08/baisse-historique-de-la-demande-de-globules-rouges>
- [74] Nguyen KA, Cognasse F, Boussoulade F, Fabrigli P, Odent-Malaure H, Absi L, et al. Les concentrés plaquettaires en transfusion sanguine : préparation, normes et principes de sécurité pour une meilleure tolérance et l'éviction d'effets indésirables. *Hématologie* 2013; 19: 371-382.
- [75] Société canadienne du sang. Format et matériel d'étiquetage [en ligne]. Société canadienne du sang, [cité le 7/03/2016] ; [environ 5 écrans]. Disponible à l'URL : <https://www.blood.ca/fr/hopitaux/format-materiel-detiquetage>
- [76] Sensebé L. la conservation du sang. In: Lefrère JJ, Schved JF, dir. *Transfusion en hématologie*. Paris: John Libbey Eurotext; 2010. p.490-500.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 38

سنة : 2016

الممارسات الجيدة للإعداد منتجات الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: صفاء الأشهب

المزدادة في 20 شتنبر 1989 بآيت بلقاسم الحميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: منتجات الدم - إعداد - الممارسات الجيدة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: عز العرب مسرار

مشرفة

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: مونة نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

}