



Etablissement Français du Sang

LE LIEN ENTRE LA GÉNÉROSITÉ DES DONNEURS DE SANG ET LES BESOINS DES MALADES

Apports du Contrôle Qualité dans les différents services de l'EFS

Journées TACT
Caen, le 14 octobre 2011

Sylvie MASSON

Sommaire:

I- Présentation de l'organisation Normande

II- Les différentes activités du laboratoire Contrôle Qualité

III- Les analyses réalisées au laboratoire

IV- Les caractéristiques des PSL

V- Importance du partenariat PRL-CQ-PRP-DIS-ICT

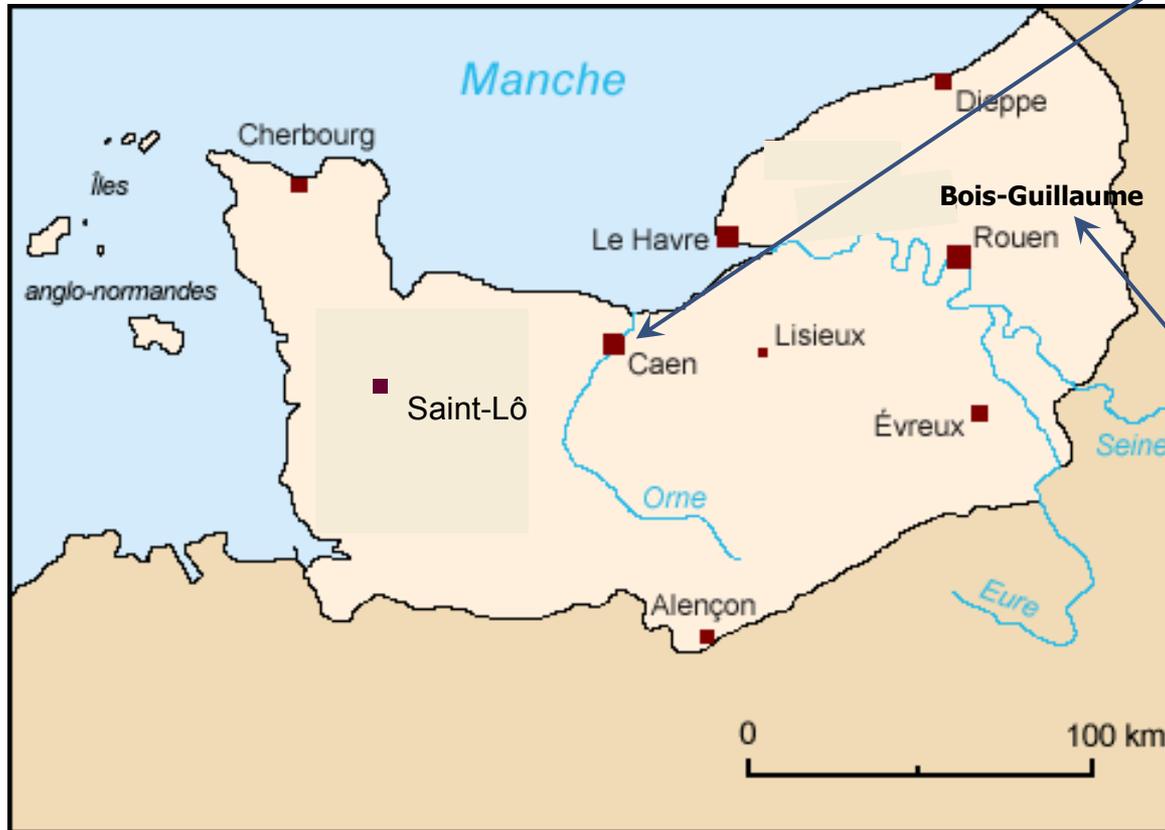
VI- Evolution des caractéristiques des PSL dans le temps

Conclusion



I- Présentation de l'organisation Normande





Caen

Site de
Préparation
des
CPAD et plasmas
de
Basse-Normandie

Bois-Guillaume

Service
Préparation
&
Laboratoire
Contrôle
Qualité

L'équipe du laboratoire Contrôle Qualité

=

4 techniciennes de laboratoire

+

1 responsable de laboratoire

L'accueil est assuré:

du lundi au vendredi de 8:00 à 18:00

et

le samedi de 8:00 à 12:00



II- Les différentes activités du laboratoire Contrôle Qualité

1. Contrôles statistiques sur les Produits Sanguins Labiles (PSL)

→ surveillance des processus de PRL, PRP et DIS

- Produits d'aphérèse
- Produits issus du sang total
- PSL à péremption

Norme NF ISO 2859-1



Un **plan d'échantillonnage** est établi en début d'année pour chaque **type de produit** issu d'un **processus** bien caractérisé en fonction de la prévision de la production annuelle

→ calcul des effectifs de contrôles à partir de la norme NF ISO 2859-1 (projet en cours pour l'unification des pratiques en national)



Les prévisions annuelles sont revues tous les 3 mois à partir d'extractions INLOG sur les prélèvements effectués → modifications éventuelles des effectifs de contrôles.



1. Contrôles statistiques sur les Produits Sanguins Labiles (PSL)



Diffusion **mensuelle** à tous les pilotes de processus des résultats des contrôles statistiques et alerte du pilote concerné en cas de dérive constatée.

Etablissement de **cartes de contrôles** pour assurer le suivi des processus



Calcul régulier du taux de non-conformité pour chaque type de PSL

Envoi mensuel des résultats des contrôles statistiques à la **B**ase de **D**onnées **N**ationale → exploitation nationale

Suivi mensuel des séparateurs d'aphérèse



2. Contrôles ponctuels sur les Produits Sanguins Labiles (PSL)

→ conformité des PSL dans un contexte de doute

- Produits d'aphérèse (message séparateur, passage de GR, contrôle après maintenance, incident de filtration...)
- Produits issus du sang total (incident de séparation, problème de filtration, doute sur l'aspect visuel...)



3. Contrôles in process sur les Produits issus du sang total

→ participation à la maîtrise du processus PRP dans la fabrication des MCPSD

- Echantillonnage et analyse des Couches Leuco-Plaquettaires permettant de vérifier la standardisation du processus de fabrication
 - Approche de type « bilan matière » pour calculer les rendements plaquettaires des MCPSD
- permettre de connaître les performances des différents DMU
- Déleucocytation,
 - Temps de filtration,
 - perte en principe actif...

4. Contrôles Qualité Externe

→ vérification régulière de l'absence de dérive des processus de mesure de laboratoire CQ en participant à différentes Evaluations Externes de la Qualité

- . CQE AFSSaPS,
- . CQE nationaux entre les différents laboratoires CQ de l'EFS

5. Matériorigilance



- Saisie dans INLOG des lots de DMU reçus (N° de lot, référence, tares...)
- Traçabilité informatique des lots de DMU
- Envoi aux fournisseurs des DMU défectueux (incidents au PRL ou PRP)
- Expertise

6. Numération plaquettaire de tous les concentrés plaquettaires (CPAD et MCPSD) de la Normandie

→ contrôle à 100% de la Quantité de Principe Actif (QPA) en plaquettes dont découle la facturation

7. Numération des cellules CD34+ et CD3+

→ conformité des produits de thérapie cellulaire de Haute-Normandie

8. Protocoles

- Convention MacoPharma (test du média-filtrant des DMU de sang total)
- Qualification de machines
- Essais de nouveaux DMU



III- Les analyses réalisées au laboratoire



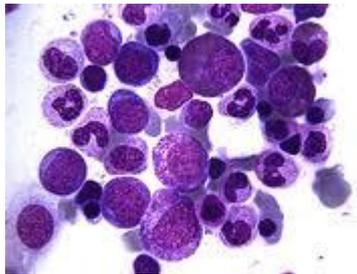
1. La cytométrie en Flux

- quantification des GB résiduels dans les différents types de PSL
 - Concentré de Globules Rouges Déleucocyté (CGRD)
 - Concentré de Plaquettes d'Aphérèse Déleucocyté (CPAD)
 - Plasma
 - Mélange de Concentrés Standards de Plaquettes Déleucocyté (MCPSPD)

- quantification des cellules souches hématopoïétiques CD45+/CD34+
 - Sang périphérique
 - Moelle
 - Sang de cordon

- quantification des cellules CD45+/CD3+
 - Prélèvements de leucocytes

- quantification des plaquettes
 - CPAD
 - MCPSPD



2. Le compteur hématologique

→ Détermination de la concentration en hémoglobine

- Concentré de Globules Rouges Déleucocyté (CGRD)

→ Détermination de l'hématocrite

- Concentré de Globules Rouges Déleucocyté (CGRD)

→ Détermination de la concentration en plaquettes

- CPAD
- MCPSD



3. Spectrophotométrie

→ Détermination du % d'hémolyse (dosage de l'hémoglobine libre)

- CGRD à péremption

→ Détermination du taux de protéines résiduelles

- CGRD déplasmatisés
- CPAD et MCPSD déplasmatisés

4. pH-métrie

→ Détermination du pH

- CPAD et MCPSD à péremption

5. Microscopie

→ quantification des Globules Rouges résiduels

- Plasmas à destination thérapeutique



6. Analyses de coagulation sur les plasmas

→ dosage du FVIII et du fibrinogène C

- Plasmas LFB
- Plasma thérapeutique
- PVA-BM

Sous-traitance à l'EFS Nord de France

7. Dosage des protéines totales sur les plasmas (sous-traité à la QBD)

IV- Les caractéristiques des PSL

Texte officiel en vigueur = Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles

→ Détermination des critères de conformités de chaque type de PSL

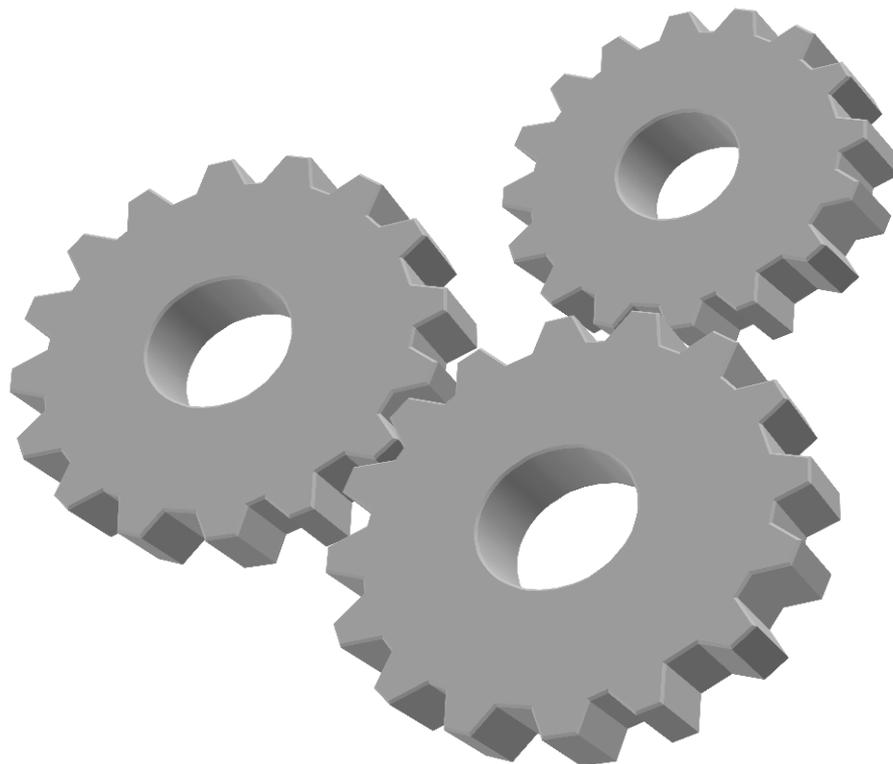
Exemples:

- Un CGRUAD doit contenir au moins 40g d'hémoglobine
doit avoir un hématicrite compris entre 50 et 70%
ne doit pas contenir plus de 10^6 globules blancs
ne doit pas présenter un taux d'hémolyse supérieur à 0.8% à péremption
- Un CPAD doit contenir au moins $2 \cdot 10^{11}$ plaquettes
ne doit pas contenir plus de 10^6 globules blancs
doit avoir un pH > 6,4 à péremption
- Un plasma LFB doit présenter une concentration en protéines ≥ 50 g/l
doit présenter une concentration en globules blancs $\leq 10^6/L$
le taux de FVIII doit être contrôlé sur un pool d'au moins 10 plasmas et doit présenter une concentration $\geq 0,7$ UI/ml
- Des critères de température de conservation et de libellés sur les étiquettes sont également exigés.

-30°C < 24h



V- Importance du partenariat PRL-CQ-PRP-DIS-ICT



Partenariat PRL - CQ

Une étroite collaboration entre les services de PRL et le laboratoire CQ est nécessaire:

- Pour avoir des plans d'échantillonnage adaptés à la réalité → le CQ doit être prévenu rapidement de l'arrêt d'un DMU, de changements importants d'activité sur les sites de PRL...
- Pour réaliser le suivi des séparateurs d'aphérèse → le CQ doit être prévenu du déplacement d'un séparateur d'un site à l'autre
- Pour assurer la maîtrise de la qualité des PSL distribués → le personnel des PRL doit connaître les analyses possiblement réalisées au CQ pour adapter les demandes de contrôle au risque identifié (contrôle ponctuel)

Le labo CQ participe à la validation des nouveaux pesons
→ Édition d'un rapport de validation



Partenariat PRP - CQ

Une étroite collaboration entre le service de PRP et le laboratoire CQ est nécessaire:

- Pour intégrer l'échantillonnage des PSL au cours du processus sans induire de biais → le CQ doit connaître parfaitement les circuits et contraintes de la PRP
- Pour la gestion des résultats non conformes sur les PSL → le personnel de PRP doit connaître les caractéristiques des PSL (peu d'examens CQ actuellement dans INLOG)
- Pour permettre l'envoi des filtres aux fournisseurs lors d'un résultat de GB résiduels non conforme (matéiovigilance) → le personnel de PRP doit conserver tous les filtres
- Pour planifier des protocoles de validation → les contraintes des 2 services doivent être prises en compte



Partenariat DIS - CQ

Une étroite collaboration entre les services de DIS et le laboratoire CQ est nécessaire:

- Pour respecter les plans d'échantillonnage des PSL à péremption
→ les sites de DIS de Caen et de Rouen doivent envoyer chaque mois des CGRD, CPAD et MCPSD au labo CQ

Le labo CQ est amené à intervenir ponctuellement en cas de doute sur l'état de conservation des PSL:

- Cas des incidents de chambre froide lors d'une remontée de la température d'une chambre négative → contrôle du FVIII
- Aspect hémolysé d'un CGRD → mesure du taux d'hémolyse et comparaison à une abaque

Le labo CQ a été sollicité également pour valider des transports de PSL par pneumatique → mesure du taux d'hémolyse sur des CGRD



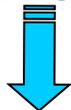
Deux beaux exemples de contribution du CQ à l'amélioration de la qualité des PSL

En juillet 2005 : nouvel arrêté modifiant la liste et les caractéristiques des PSL et imposant qu'à la fin de la durée de conservation:

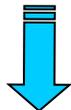
- CPAD et MCPSD, $6,4 < \text{pH} < 7,4$
- CGRD, $\text{taux d'hémolyse} < 0,8\%$

 Mise en place des contrôles statistiques de ces PSL à péremption

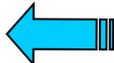
Nombreux CPAD non conformes en pH (<6,4)



stockage en 2 poches systématiquement



Efficacité +++



Nombreux CGRUED non conformes en hémolyse



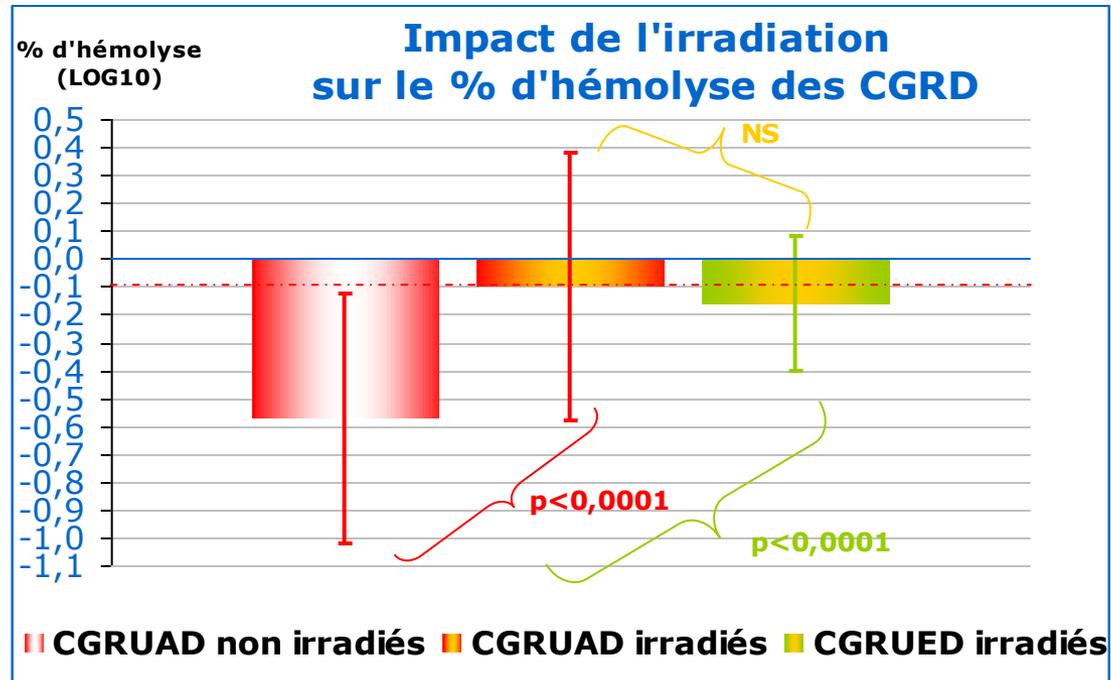
- Arrêt de l'irradiation systématique des CGRUED
- Correction du paramétrage du LMT
- Diminution du taux de péremption des CGRUED



VI – Evolution des caractéristiques des PSL dans le temps

Vieillessement des Globules Rouges

1. Résultats d'une étude menée au laboratoire sur l'impact de l'irradiation des CGRD sur le taux d'hémolyse (poster SFTS Lyon 2011)



↳ l'irradiation des CGRD induit une augmentation significative du taux d'hémolyse mesuré à 42 jours que ce soit des UE ou des UA

Vieillessement des Globules Rouges

2. Conférence présentée au congrès de la SFTS Lyon en 2011

Article des auteurs Québécois J.LACROIX, M.TUCCI. Impact clinique de la durée de conservation des globules rouges avant transfusion. TCB 18 (2011) 97-105

Constat: la durée de conservation d'un CGR n'a jamais été déterminée sur des critères cliniques pertinents.

Contexte: les données cliniques de cette présentation proviennent d'études réalisées en réanimation (patients particulièrement sensibles aux lésions d'entreposage des GR)

Pratique de durée de conservation: distribution des CGRD les plus vieux en premier pour limiter la péremption (sauf cas particuliers de la chirurgie cardiaque, des prématurés...)
→ âge moyen des GR transfusé en soins intensifs > 20 jours (différence selon le groupe)

Vieillessement des GR: moins rapide pendant l'entreposage qu'in vivo
vieillessement ≠ lésions d'entreposage

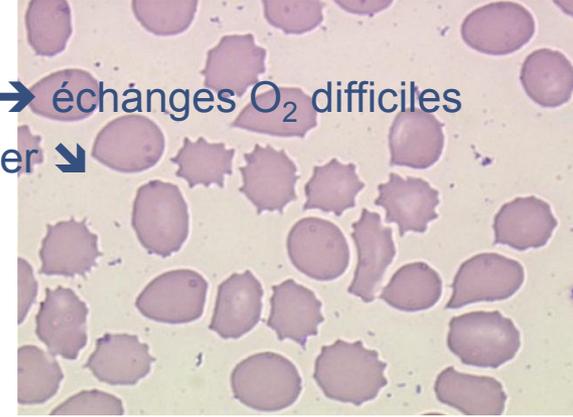
Changements métaboliques, biochimiques et moléculaires:

Surnageant: [K⁺], PCO₂ et [lactate] ↗ mais [Na⁺] et pH ↘

Changements métaboliques, biochimiques et moléculaires:

GR: activité 2,3 DiPhosphoGlycérate disparaît au bout de 15j → échanges O_2 difficiles
lyse, peroxydation de la membrane, capacité à se déformer ↓
adhérence et agrégation ↗

Si déleucocytation du CGR → diminution de ces effets délétères

Beaucoup d'études cliniques sur l'effet délétère des CGR âgés:

- grandes divergences de résultats
- la diminution de la durée de conservation des CGR aurait des conséquences importantes:
 - la perte de culots passerait de 1 à 30% si on diminuait de moitié la durée de conservation
 - 20% des transfusions ne pourraient être honorées si on ne conservait les CGR que 14 jours



Étude clinique randomisée absolument indispensable: étude ABLE en cours pour savoir si le sang vieux est nocif pour les adultes en réanimation (22 centres canadiens, 16 services de réanimation français et 10 services de réanimation britanniques...)

Vieillesse des Concentrés plaquettaires

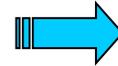
1. Lésions de conservation des Plaquettes

Conservation pendant 5 jours



Libération de substances biologiques (ADP, enzymes...)

phénomènes d'activation



apoptose

2. Solutions de conservation des Plaquettes

Citrate, acétate, phosphate, K, Mg

Plasma résiduel (20 à 40%) → glucose

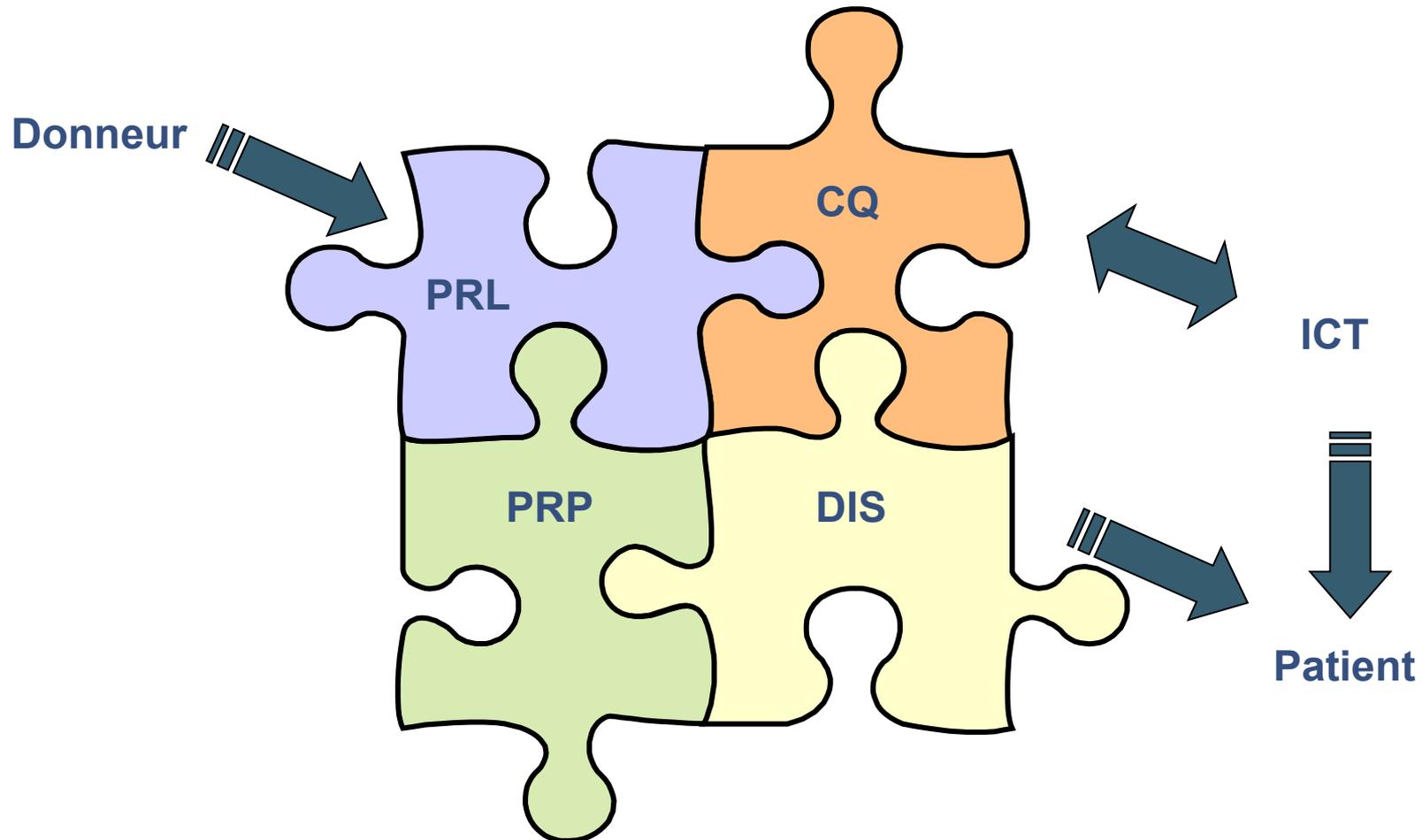


- ↘ réactions allergiques
- Gain de plasma
- Permet l'inactivation des pathogènes



Conclusion

Un partenariat indispensable dans la chaîne transfusionnelle



FIN

**À la
prochaine**