

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssap : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag-HBs : Ag de surface de l'Hépatite B.
BS : Banque du sang
BPP : Bonne Pratique de Préparation.
CE : Conseil de l'Europe.
CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminé.
CGR : Concentrés des Globules Rouges.
CMV : Cytomégalovirus.
CPA : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse
CPD : Citrate-Phosphate-Dextrose.
CPDA : Citrate-Phosphate-Dextrose-Adénine.
CPS : Concentré Plaquettaire Standard
CPU : Concentré Plaquettaire Unitaire.
CQI : Contrôle Qualité Interne.
CQPF : Contrôle qualité produits finis
CS : Composants Sanguins.
CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine
CRTS : Centre Régional de Transfusion Sanguine.
CTS : Centre de Transfusion Sanguine
CTSA : Centre de Transfusion Sanguine des Armées.
EDQM: Direction européenne de la qualité des médicaments et des soins de santé
EN : Norme Européenne
ETS : Etablissement de transfusion sanguine
Hb : Hémoglobine.
ISO : International Organisation for Standardisation
GB : Globule Blanc.
GB_R : Globules Blanc Résiduelles.
GR : Globule Rouge Résiduelles.
GR_R : Globule Rouge.
MDS : Médicament Dérivé du Sang
NC :Taux de non-conformité
NFS : Numération et Formule Sanguine.
NGB_R : Nombre des Globules Blanc résiduelles.
NGR_R : Nombre des Globules Rouges Résiduelles.
NPLT_R : Nombre des Plaquettes Résiduelles.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
PA : Pression Artérielle.
PFC : Plasma Frais Congelé.
PFC-se : Plasma Frais Congelé Sécurisé par quarantaine.
PHCL : Plasma Humain Citraté Lyophilisé.

PLT : Plaquette.
PLT_R : Plaquettes Résiduelles.
PPP : Plasma Pauvre en Plaquettes.
PRP : Plasma Riche en Plaquettes.
PSL : Produits Sanguins Labiles.
PVA-IA : Plasma Frais Congelé Inactivé par Amotosalen.
PVA-SD : Plasma Frais Congelé viro-atténué par Solvant Détergent.
SAG-M: Saline-Adenine-Glucose-Mannitol.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
ST : Sang Total.
VHA : Virus de l'Hépatite A
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.
vWF : Facteur vonWillebrand

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Composition du sang	7
Figure 2: Schéma général de préparation des PSL	14
Figure 3: Poche de PFC.	17
Figure 4: Les poches de PFC dans un congélateur.....	21
Figure 5: Règles de compatibilité ABO pour la transfusion du plasma	22
Figure 6: Mécanisme d'action du processus de viro-atténuation par l'Amotosalen sur les acides nucléiques	24
Figure 7: Détection des fuites par un extracteur de plasma semi-automatique- extractor BMS pour PFC.	43
Figure 8: La numération et formule sanguine « NFS » de PFC.	44
Figure 9: Représentation graphique du volume des PFC.	50
Figure 10: Représentation graphique du pourcentage de conformité des volumes des PFC aux normes européennes.	51
Figure 11: Représentation graphique du NGR_R des PFC.	52
Figure 12: Représentation graphique du pourcentage de conformité du NGR_R aux normes européennes.....	52
Figure 13: Représentation graphique du NGB_R des PFC.	53
Figure 14: Représentation graphique du pourcentage de conformité du NGB_R aux normes européennes.....	54
Figure 15: Représentation graphique du $NPLT_R$ des PFC.	55
Figure 16: Représentation graphique du pourcentage de conformité du $NPLT_R$ aux normes européennes.....	55
Figure 17: Représentation graphique des pourcentages de facteur VIII des PFC.....	56
Figure 18: Représentation graphique du pourcentage de conformité des taux de facteur VIII des PFC aux normes européennes.	57
Figure 19: Représentation graphique des taux de F VIII des PFC (2 ^{ème} série).	58
Figure 20: Représentation graphique du pourcentage de conformité des taux de facteur VIII des PFC (2 ^{ème} série) aux normes européennes.	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques des dérives sanguins labiles et stables	12
Tableau II: Les conditions influant la nature des PSL à préparer	13
Tableau III: Les conditions de conservation des PSL	16
Tableau IV: Les principales caractéristiques des plasmas sécurisés	25
Tableau V: Avantages et inconvénients des méthodes d'échantillonnage	34
Tableau VI: Contrôle de qualité spécifique des PFC.....	35
Tableau VII: Les réactifs utilisés et leurs rôles dans le dosage de FVIII	38
Tableau VIII : Résultats du contrôle de qualité des volumes et le dénombrement des cellules sanguines résiduelles.....	48
Tableau IX : Résultats des volumes et des taux de F VIII des poches de PFC	49
Tableau X : Résultats du contrôle de qualité des taux de F VIII	49
Tableau XI: Caractéristiques statiques du volume des PFC	50
Tableau XII: Caractéristiques statiques du NGR_R des PFC.....	51
Tableau XIII: Caractéristiques statiques du NGB_R des PFC	53
Tableau XIV : Caractéristiques statiques du taux de F VIII des PFC 2ème série	57
Tableau XV: Interprétation générale des résultats de contrôle de qualité des PFC	59
Tableau XVI: Résultats de contrôle d'aspect général des poches du PFC.....	59

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	4
1. Le plasma	5
1.1. Définition	5
1.2. Composition	5
1.2.1. Protéines plasmatiques	5
1.2.1.1. Albumine	5
1.2.1.2. Globulines	5
1.2.1.3. Facteurs de coagulation	6
1.2.2. Substances azotées non protéique	6
1.2.3. Nutriments	6
1.2.4. Electrolytes	7
1.2.5. Gaz respiratoires	7
1.2.6. Hormones	7
2. Don de sang	8
2.1. Ethique de don	8
2.2. Déroulement de don	8
2.3. Contre-indications au don	9
2.3.1. Contre-indications dans un souci de protection du donneur	9
2.3.2. Contre-indications au don dans un souci de protection du receveur	9
2.4. Types de don	10
2.4.1. Don de sang total	10
2.4.2. Don par aphérèse	11
3. Les produits sanguins	12
3.1. Les produits sanguins stables	12
3.2. Les produits sanguins labiles	12
3.2.1. Conditions de préparation des PSL	12
3.2.2 Préparation	13
3.2.3 Qualification biologique	15
3.2.4 Conservation des PSL	15
4. Plasma frais congelée	16
4.1. Définition et propriétés	16

4.2. Indications	17
4.3. Centrifugation.....	18
4.4. Congélation	18
4.5. Etiquetage.....	19
4.6. Conservation et transport	20
4.7. Décongélation	21
4.8. Bases immunologie de l'utilisation des PFC	22
5. Plasmas thérapeutiques sécurisés	22
5.1. Types des plasmas sécurisés	22
5.1.1. PFCse	23
5.1.2 PVA-SD	23
5.1.3 PVA-IA	23
5.2.Effet de l'inactivation microbiologique.....	24
5.3. Caractéristiques réglementaires des plasmas thérapeutiques sécurisées	25
6. Transformations des plasmas	25
6.1. Mélange de plasma frais congelé.....	25
6.2. Préparation pédiatrique	26
6.3. Sang reconstitué à usage pédiatrique	26
6.4. Le plasma cryodesséché.....	26
7. Assurance et contrôle de la qualité des PFC	27
7.1. Définitions.....	27
7.1.1. Assurance de la qualité.....	27
7.1.2. Contrôle de la qualité	27
7.2. Objectifs du contrôle qualité interne.....	28
7.3. Champs d'application du contrôle qualité	29
7.3.1. Contrôle qualitatif des équipements	29
7.3.2. Contrôle de qualité des réactifs	29
7.3.3. Contrôle de qualité des méthodes	30
7.3.4. Contrôle des personnels	30
7.3.5. Contrôle des PFC	30
7.3.5.1. Prélèvement d'échantillon pour analyses	31
7.3.5.2. Contrôle de qualité spécifique du PFC.....	35
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL ET EXPERIENCE	36
1. MATERIELS ET METHODES.....	37

1.1. Objectifs de l'étude.....	37
1.2. Cadre de l'étude.....	37
1.3. Matériels :.....	37
1.3.1. Matériels de contrôle de qualité.....	37
1.3.2. Matériels de conservation des PFC.....	37
1.3.3. Autres.....	38
1.3.4. Les réactifs	38
1.4. Méthodes.....	39
1.4.1. Contrôle de qualité des équipements	39
1.4.1.1. Contrôle de la balance numérique	39
1.4.1.2. Contrôle de l'automate de numération de formule sanguine.....	39
1.4.1.3. Contrôle du compteur de coagulation	39
1.4.1.4. Contrôle de bain-marie PrecisternSelecta®	40
1.4.2. Contrôle de qualité de PFC	40
1.4.2.1. Sélection de l'échantillon	40
1.4.2.2. Prélèvement d'échantillon pour analyses.....	40
1.4.2.3. Conservations et transport des échantillons pour le dosage de F VIII.....	41
1.4.2.4. Contrôle de qualité spécifique des PFC	42
1.4.2.5. Recueil traitement et analyse des données	46
2. RESULTATS	48
2.1. Résultats du contrôle de qualité des PFC 1ere série	48
2.2. Interprétation des résultats de contrôle de qualité des PFC	50
2.2.1. Caractéristiques statiques du volume des PFC	50
2.2.3. Caractéristique statiques du F VIII des PFC	56
2.2.4. Caractéristiques statiques du taux de F VIII des PFC 2ème série	57
2.2.5 Interprétation générale des résultats de contrôle de qualité des PFC	59
2.2.6 Résultats de contrôle d'aspect général des PFC	59
3. DISCUSSION.....	61
CONCLUSION.....	62
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62

INTRODUCTION

La transfusion sanguine est reconnue depuis longtemps comme thérapie salvatrice et peut, dans certains cas, être la seule façon de sauver une vie ;c'est une thérapeutique essentielle[1].

L'histoire de la transfusion sanguine était déjà décrite dans l'antiquité chez les grecs, elle a permis des progrès considérables en médecine depuis le 17^{ème} siècles [2-4].

La transfusion sanguine est une thérapie substitutive du sang ou l'un de ses composants (dénommée produit sanguin labile ou (PSL), d'un ou plusieurs sujets appelés "donneurs" a priori en bonne santé, à un sujet malade appelé "receveur " [1].

Les produits sanguins labiles (PSL) sont riches en l'un des constituants du sang total : globules rouges (CGR), plaquettes, plasma frais congelé (PFC) et granulocytes. Ils sont dits labiles, car leur durée de conservation est limitée dans le temps[5].

Le plasma a été introduit massivement comme soluté thérapeutique irremplaçable il y a 75 ans à cause de sa variété en composants ; il est la seule source économique des différents facteurs de coagulations malgré les faibles concentrations qu'il les contient [6].

Il joue un rôle important en cas des hémorragies massives avec baisse importante en facteurs de la coagulation ; en cas des CIVD sévères avec baisse des facteurs de la coagulation ; et en cas de déficit en facteur plasmatique pour lesquels il n'existe pas substitut sous forme de MDS [7, 8] . Donc cette source biologique a un intérêt bipolaire : thérapeutique et industrielle c'est-à-dire elle peut être destinée à la transfusion clinique pour compenser les besoins en facteurs de coagulation qu'il les contient ; comme peut être destinée à la préparation des médicaments dérivés du sang notamment dans les pays développés.

Vu la faible concentration des facteurs de coagulation contenus dans le PFC, la quantité transfusée pour réapprovisionner un patient est considérable, donc peut augmenter le risque surcharge volémique et de complications immunologiques, allergiques et hémodynamiques. Ces risques expliquent l'importance de contrôle de qualité des PFC pour assurer la disponibilité d'un composant de haute qualité avec un rapport Bénéfice/Risque maximal pour les receveurs.

Ce niveau de qualité doit être défini pour les paramètres ou valeurs mentionnés dans les caractéristiques réglementaires et doit se reporter à une norme ou un référentiel validé [9] .

Dans ce cadre, notre étude avait pour objectif principal :

- Contrôle de qualité interne des PSL issus d'un don de sang total (PFC)
- Mis en place d'un protocole de contrôle de qualité dans le service.

**PREMIERE PARTIE : REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

1. Le plasma

1.1. Définition

Le plasma est le composant liquide du sang où toutes ces cellules sont en suspension, de couleur jaunâtre, légèrement visqueux; représente à lui seul 55% du volume sanguin (Son volume est de 45ml/kg chez l'homme et 40ml/kg chez la femme) [10].

1.2. Composition

Il contient 90% à 92% d'eau et des substances organiques (glucides, lipides et protides), des sels minéraux, des gaz dissous, des hormones, des anticorps, de l'urée, de l'acide urique...etc. [11]. Le plasma permet le transport de ces différentes substances et les échanges entre les cellules et le milieu extérieur [12].

1.2.1. Protéines plasmatiques

Constituent 7 % du volume plasmatique ; contribuent toutes à la pression osmotique et au maintien de l'équilibre hydrique du sang et des tissus ; assurent aussi d'autre fonction (transport, rôle enzymatique,...etc.).La viscosité du plasma est due aux protéine plasmatiques, principalement à l'albumine et au fibrinogène[11, 13].

1.2.1.1. Albumine

Il représente 54 % des protéines plasmatiques ; le principal facteur de pression osmotique plasmatique ; synthétisé au niveau du foie. L'albumine agit aussi comme molécule de transport des acides gras libres, de certains médicaments et des hormones stéroïdiennes[11, 13].

1.2.1.2. Globulines

Constituent 38% des protéines plasmatiques ; rôle de transport et de défense [13] :

- ***Alpha et beta globulines*** : Produites par le foie ; la plupart sont des protéines vectrices qui se lient aux lipides, aux ions des métaux et aux vitamines liposolubles.

- ***Gamma globulines*** : sont des Anticorps, synthétisées par les cellules plasmatiques pendant la défense immunitaire de l'organisme.

1.2.1.3. Facteurs de coagulation

Ce sont des substances qui permettent la coagulation du sang synthétisé par le foie. Le facteur de coagulation le plus abondant est le fibrinogène (constitue 7 % des protéines plasmatiques) [11, 13].

- ***Rappel physiologique sur le facteur VIII[14-16]***

C'est une glycoprotéine présente dans le plasma à l'état de traces, avec un taux minimal de 30 % pour une hémostase normale et une demi-vie plasmatique de 10 à 16 heures quand il circule dans le sang lié au facteur de Von Willebrand pour assurer une stabilité et une protection contre la dégradation protéolytique rapide. Par contre la forme libre du facteur VIII est présente à très faible concentration avec une demi-vie très courte de 2 heures.

Il est important de noter qu'il s'agit d'un cofacteur enzymatique jouant un rôle central dans la coagulation où il est activé par le facteur Xa ou la thrombine, en donnant un catalyseur VIIIa capable de se complexer avec le facteur IXa en présence de phospholipides pour activer le facteur X en Xa.

1.2.2. Substances azotées non protéique

L'urée, l'acide urique, la créatinine et les sels d'ammonium : sont des produits de déchet du métabolisme cellulaire des protéines, synthétisé au niveau du foie, transportés par le sang aux reins pour être excrétés[11, 13].

1.2.3. Nutriments (organiques)

Matières absorbées par le tube digestif et transportées dans l'organisme entier ; comprennent les acides gras, les acides aminés, les triglycérides, le cholestérol, le glycérol, le glucose et d'autre glucides simples et les

vitamines. Les nutriments sont utilisés par les cellules corporelles pour l'énergie, la chaleur, la réparation et le remplacement, et pour la synthèse d'autres constituants du sang [11, 13].

1.2.4. Electrolytes

Les électrolytes sont constitués de Cations (le sodium, le potassium, le calcium, le fer, magnésium) et d'anion, dont le chlorure, le phosphate, le sulfate et le bicarbonate) qui concourent à maintenir le pH du sang et la pression osmotique plasmatique [13].

1.2.5. Gaz respiratoires

Oxygène et gaz carbonique ; oxygène en majeure partie lié à l'hémoglobine dans les érythrocytes ; le gaz carbonique est transporté par l'hémoglobine des érythrocytes et sous forme d'ion bicarbonate dissous dans le plasma.[13].

1.2.6. Hormones

Ce sont des messages chimiques synthétisés par les glandes endocrines. Les hormones passent directement des cellules endocrines au sang, qui les transporte à leurs cibles (tissus et organes) où elles influencent l'activité cellulaire [11].

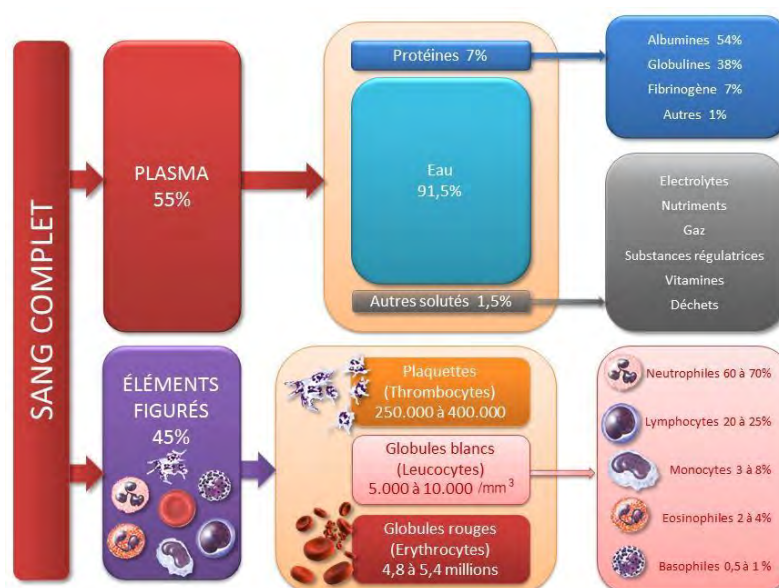


Figure 1: Composition du sang[17].

2. Don de sang

2.1. Ethique de don

En 2004, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), 50 pays avaient 100% de dons volontaires et gratuit. Des règles éthiques appliquées au don de sang et plasma sont inscrites dans la loi du 4 janvier 1993 relèvent trois principes : **le volontariat, l'anonymat et le bénévolat**[18].

La directive 2003/98/CE fait encourager le principe de bénévolat c'est-à-dire les dons sont volontaires et non- rémunérés. Il a demandé de respecté l'anonymat entre le donneur et le receveur sauf en cas de nécessité thérapeutique [19].

Le don de sang est bénévole : en Belgique, en France, au Canada et en Suisse ; par contre il considéré comme un bien marchand dans certains pays : dans les États-Unis, et la Tanzanie [20].

2.2. Déroulement de don

Le don du sang se déroule en cinq étapes, que ce soit dans les locaux du Centre de transfusion sanguine ou sur un lieu de collecte extérieure :

- L'inscription administrative par recueillir les informations nécessaires pour constituer le dossier du donneur (identification du donneur) et pour assurer le suivi du sac de sang[20, 21].
- La réponse au questionnaire médical, essentiel pour la sécurité du donneur et du receveur, les points abordés dans ce formulaire portent sur l'état de santé: fièvre, grippe, prise de médicaments, problèmes cardiaques, maladies chroniques, interventions chirurgicales etc. et sur des évènements qui pourraient représenter un danger prévisible sur la santé : voyages, partenaires, usage de drogues etc. [20, 21].
- Pour la sécurité transfusionnelle : un entretien médical confidentiel obligatoire qui permet au médecin de connaître l'état de santé récent et ancien. Le médecin apprécie si le

donneur peut donner son sang sans risque pour sa santé et celle du malade. Le donneur doit être sincère lors de cet entretien médical[22].

- Le prélèvement est effectué par des infirmières qualifiées, sous surveillance médicale, sur des poches triples stériles à usage unique. Le prélèvement dure 10 minutes : la quantité prélevée est de 400 ml soit 7% du sang de l'organisme (cas du don de sang total)[22].
- Durant période de collation et de repos (les 10 minutes), le donneur reste sous l'œil vigilant des infirmières[20].

2.3. Contre-indications au don

Ces contre-indications sont destinés à protéger le donneur de sang à l'intolérance au prélèvement de 400 à 600 ml de sang total (ST), et aussi la prévention des incidents et des accidents transfusionnels pour le receveur [22, 23].

2.3.1. Contre-indications dans un souci de protection du donneur

La prévention d'une mauvaise tolérance liée au volume prélevé (Poids < 50Kg, PA systolique < à 100 mmHg ou $\geq$ à 180 mmHg, PA diastolique $\geq$ à 100 mmHg, Fréquence cardiaque < à 50 pulsations/min ou > à 100 pulsations/min). Une prévention de l'aggravation d'une anémie (Homme Hb < 13g/dl, Femme Hb < 12g/dl), grossesse en cours ou accouchement dans les six derniers mois. Et enfin une prévention d'une décompensation cardiocirculatoire (toute affection cardiovasculaire connue ou suspectée)[18, 23, 24].

2.3.2. Contre-indications au don dans un souci de protection du receveur

La prévention de la transmission d'agents bactériens (prévenir l'inoculation de bactéries dans les produits sanguins, soit à l'occasion d'une bactériémie, soit par introduction de bactéries saprophytes de la peau). Une prévention de la transmission d'agents viraux (séropositivité

connue ou comportements à risque d'exposition aux virus du candidat au don ou de son (sa) partenaire sexuel(le) pour les infections à VIH, HTLV, VHB ou VHC). Une prévention de la transmission d'agents parasitaires (antécédent de paludisme ou séjour dans les quatre derniers mois dans une zone impaludée). Une prévention de la transmission de prions (écarter de la chaîne transfusionnelle les sujets les plus exposés à une contamination par un agent d'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible). Une prévention de la transmission d'agents émergents (antécédent de traitement par des produits biologiques d'origine humaine non sécurisés : transfusion sanguine, greffe de tissu). Autres contre-indications (antécédent de pathologie auto-immune, antécédent de néoplasie ; maladies chroniques ; maladies de déterminisme inconnu ; traitement à effet tératogène démontré ; pathologies hématologiques et/ou troubles de l'hémostase)[18, 23, 24].

2.4. Types de don

En cas d'absence de contre-indication spécifique ; le donneur peut choisir le type du don qu'il souhaite faire : le don de sang total, le don par aphérèse.

2.4.1. Don de sang total

C'est un prélèvement aseptique de 400 à 500 mL de sang veineux recueilli dans un récipient autorisé : une poche ou plusieurs poches satellites contenant un volume approprié de solution d'anticoagulant et de conservateur en garantissant la stérilité et l'apyrogénité dans un système clos pour la séparation des PSL [25].

Les conditions du prélèvement [20, 21, 24,25]:

- Age : 18 ans à 60 ans ; chez les personnes ayant atteint 60 ans et n'ayant jamais donné de sang les dons ne peuvent se faire.
- Poids : ≥ 50 kg.
- Fréquence des dons : pour les hommes ≤ 5 fois par an ; pour les

femmes ≤ 3 fois par an

- L'intervalle entre deux dons : au moins 8 semaines pour les hommes et 12 semaines pour les femmes.
- La quantité de sang total recueilli : Le volume sanguin prélevé peut être estimé à partir de la taille et du poids du donneur, on ne prélèvera pas au cours d'un même don plus de 13% du volume estimé. Un don normale est égale à 450 mL Le volume maximal à chaque don est de 8mL/kg sans dépasser un volume total de 500 mL.

Il y a un prélèvement des tubes échantillons de 30mL qui se font à partir du bras du donneur ou de la poche spéciale pour examens. Ces tubes sont destinés aux analyses biologiques et aux tests de dépistage [21].

Le prélèvement dure moins de 10 minutes [26, 27].

2.4.2. Don par aphérèse

L'aphérèse est une procédure permet de prélever une (aphérèse simple) ou deux produits différents (aphérèse combinée), et le reste des composants sanguins sont renvoyés au donneur.

Le principe de fonctionnement de l'équipement d'aphérèse est soit par centrifugation (densité différente) ou par filtration (taille différente). Ces appareils utilisent majoritairement la centrifugation comme principe de séparation.

Ces machines sont des dispositifs qui permettent d'obtenir des produits purifiés adaptés aux indications spécifiques de la transfusion (plaquettes, plasma, globules rouges), et permet qui présentent des caractéristiques précises liées à la standardisation des procédures [28] .

L'utilisation de ces appareils automatisés permet de diminuer le risque d'avoir des produits sanguins non conformes c'est-à-dire ne répondent pas aux normes standard de chaque produit [29].

3. Les produits sanguins

Les dérivés sanguins issus du sang total sont séparés en deux groupes : des produits sanguins labiles qui se distinguent des produits sanguins stables.

Tableau I: Caractéristiques des dérivés sanguins labiles et stables [30]

Dérivé Sanguin	Types	Origine	Durée
Labiles	Les produits cellulaires: concentrés de globules rouges, concentrés plaquettaires et granulocytaires. Les produits plasmatiques non cellulaires : plasma frais congelé.	Obtenu à partir d'un seul donneur	Ces produits sont de durée de conservation limitée : <5 jours pour les CPS ; <42 jours pour les CGR ; 1 an pour les PFC.
Stables	Ils constituent les médicaments dérivés du sang (MDS) : Les concentrés d'albumine. Le fibrinogène. Les concentrés de facteurs de coagulations.	Préparés industriellement à partir d'un pool de donneurs de plasma humain.	Peuvent être conservés longtemps.

3.1. Les produits sanguins stables

Les produits sanguins stables sont considérés comme des médicaments donc n'obéissent pas les mêmes règles que les PSL

3.2. Les produits sanguins labiles

3.2.1. Conditions de préparation des PSL

Le choix des PSL à préparer dépend du volume recueilli, de la durée du prélèvement, du délai et des températures de transport et de stockage entre le prélèvement et la préparation

« Tableau II » [31].

Tableau II: Les conditions influant la nature des PSL à préparer [31]

	Temps de conservation	Température de conservation et de transport	Nature du PSL à préparer
Sang total	De 0 à 6 heures après le prélèvement	Entre +18°C et +24°C	CGR PFC CPS
	De 6 à 24 heures après le Prélèvement	Entre +18°C et +24°C	CGR CPS
	Au-delà de 24 heures	Entre +4°C et +8°C	CGR

NB : La demi vie du F VIII étant de 4 à 6h, il serait optimale de préparer le PFC dans un délai < 4H [31].

3.2.2 Préparation [32]

- La séparation des composants sanguins est une contribution très utile pour la pratique médicale moderne. L'avantage réside dans le fait qu'une unité de sang total peut maintenant être utilisée pour plus d'un patient.
- Par des techniques de centrifugation, le sang issu du don prélevé par une ponction unique et propre sur une poche double ou triple contient un anticoagulant de type CPD (Citrates-Phosphates-Dextrose) est séparé dans un système clos en ses composants : CGR, CPS et PFC.
- La première centrifugation vise à séparer le culot globulaire du plasma ; les GR se déposent au fond de la poche de prélèvement et le plasma reste en surface, alors que les GB et les PLT restent en suspension dans le plasma au-dessus des globules rouges. Ensuite le plasma riche en plaquettes est extrait dans un des sacs satellites.
- Dans la poche de prélèvement d'origine, il ne reste plus que le CGR auquel sera ajoutée une solution additive nutritive Saline-adénine-glucose-mannitol (SAG-M).

- La poche de plasma riche en plaquettes (PRP) est subit une deuxième centrifugation pour en extraire le plasma pauvre en plaquettes (PPP) et recueillir les plaquettes (CPS) « Figure 2 ».

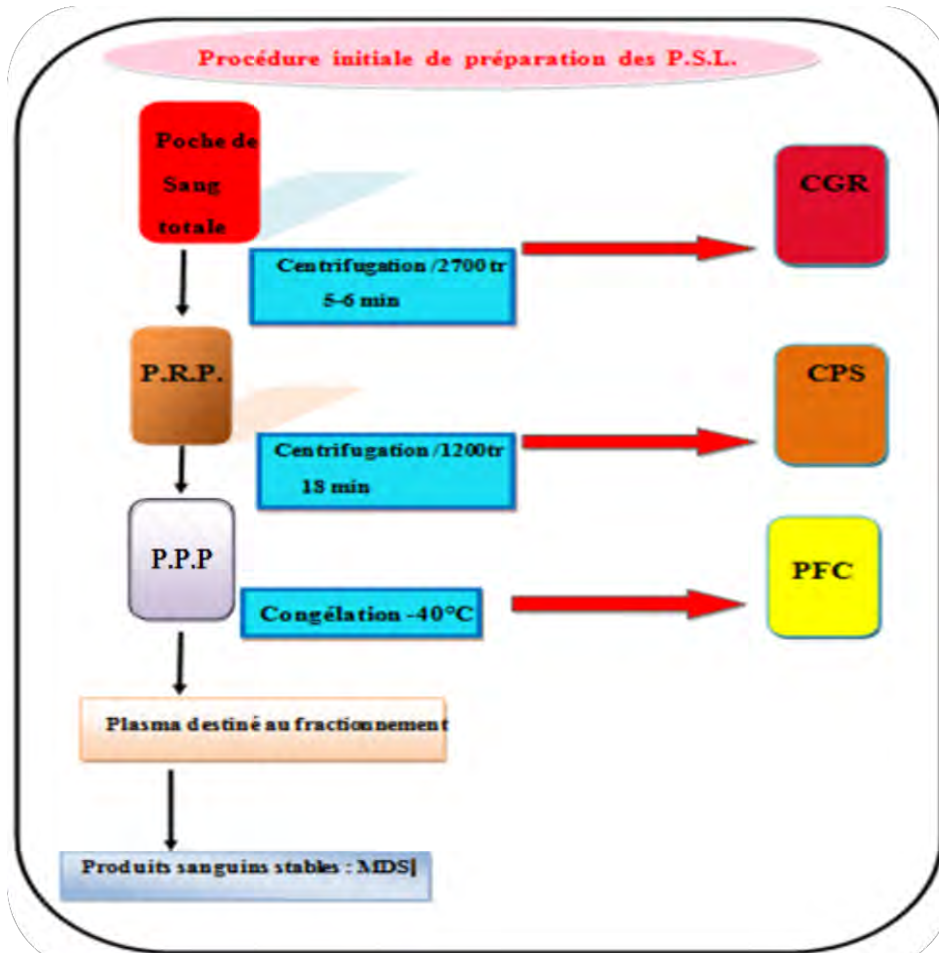


Figure 2: Schéma général de préparation des PSL

- **Personnels concernés**

Les responsables de l'unité des préparations des PSL et les biologistes [31].

- **Locaux**

La préparation des PSL doit se faire dans une zone réservée exclusivement à cette activité pour éviter les erreurs et les confusions ; la température doit être comprise entre 18°C et 24°C [31].

3.2.3 Qualification biologique [29, 32]

Tous les PSL fabriqués sont entreposés en zone de quarantaine, en attendant que toutes les analyses de qualification des dons (groupage ABO-RH, phénotypage RH-KEL, recherche d'anticorps anti érythrocytaires, recherche d'hémolysines anti-A et anti-B recherche des marqueurs biologiques d'agents transmissibles) soient complétées.

Les produits conformes aux normes seront stockés pour sa conservation et enfin, acheminés aux hôpitaux.

Des qualifications particulières peuvent être requises dans certaines circonstances. Il en est ainsi de la filtration et de l'irradiation qui sont préconisées en particulier dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

A tous les égards, la préparation des composants sanguins doit suivre les principes de bonne pratique de préparation (BPP) ; le contrôle des produits a pour but d'aider la banque de sang à maintenir à un niveau élevé et uniforme la qualité des produits préparés. De cette façon, les résultats cliniques s'amélioreront, la confiance dans la thérapie à base de composants sanguins augmentera et la mise en place d'un programme thérapeutique faisant appel aux composants sanguins sera facilitée.

3.2.4 Conservation des PSL

Les considérations de stockage doivent être strictes pour préserver la viabilité et la capacité fonctionnelle optimale des composants sanguins durant toute la période de conservation. « **Tableau III** ».

Tableau III: Les conditions de conservation des PSL [31].

Produit Sanguin	La durée de conservation	La température	Lieux de stockage
CGR	Dépend de la solution anticoagulante /de conservation : - 42 jours : SAGM - 35 jours : CPDA - 21 jours : CPD	+02° C à +06°C	Chambre froide ou réfrigérateur
CPS CPA	5 jours sous agitation continue pour éviter l'agrégation des plaquettes et garantir l'apport de l'oxygène	+20°C à + 24°C	Agitateur-incubateur des plaquettes
PFC	Un an maximal à partir de la date de prélèvement	- 3 mois : entre -18°C et - 25°C. - 6 mois : entre -25°C et - 30°C. - 12 mois : < -25 °C	Congélateur

4. Plasma frais congelée

4.1. Définition et propriétés [20, 33]

Le PFC est obtenu à partir d'une unité sang total « **figure 3** » (après centrifugation) dans les 6 heures qui suivent le prélèvement chez le donneur, après une sélection médicale rigoureuse conformément aux lignes directrices relatives à l'activité de collecte de sang homologué et une qualification biologique des dons de sang.

Il peut aussi être issu à partir d'aphérèse et possède des propriétés identiques au plasma issu de sang total.

Il doit être congelés dans un délai et à une température qui maintient adéquatement les facteurs de coagulation labiles dans un état fonctionnel.

Le PFC est un composant destiné pour la transfusion clinique ou pour fractionnement. S'il est utilisé comme plasma humain pour la préparation de médicaments dérivés de sang ; Il doit être conforme aux spécifications de la monographie de la Pharmacopée européenne sur le plasma destiné au

fractionnement.

Le PFC utilisé pour la transfusion clinique doit contenir en moyenne 70% ou plus de la valeur de l'unité plasmatique recueillie et au moins des quantités similaires des autres facteurs de coagulation labiles et les inhibiteurs présents naturellement. Il ne doit pas contenir d'anticorps irréguliers d'importance clinique. Si dépourvu de leucocytes, le composant doit contenir moins de 1×10^6 /L leucocytes.



Figure 3: Poche de PFC.

4.2. Indications [34]

Les utilisations cliniques du PFC sont encadrées par des règles et des directives nationales en hématologie depuis l'arrêté du 3 décembre 1991 qui stipule que l'usage thérapeutique du PFC est strictement limité aux cas qu'il nécessite indiscutablement. Ces trois domaines principaux comprennent les pathologies suivantes :

- Coagulopathies graves de consommation avec effondrement de l'ensemble des facteurs de la coagulation.
- Hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation.

- Déficits complexes rares en facteur de plasmatique, lequel il n'existe pas de substitut sous forme de MDS.

4.3. Centrifugation [35]

Pour préparer un PFC de bonne qualité par l'élimination de la plus grande quantité possible de plaquettes sans qu'il y ait altération des érythrocytes ; il faut procéder à une centrifugation à 3000 g pendant 20 minutes à 5-7°C, ou à 4 000 g pendant 15 minutes.

La décantation s'effectue à l'abri de toute contamination, en circuit clos et sous pression.

4.4. Congélation [33, 35-37]

La congélation est une étape critique dans la conservation des facteurs de coagulation (en particulier le facteur VIII).

Pendant la congélation, la glace pure est formée et les solutés plasmatiques sont concentrés dans l'eau restante. Chaque soluté forme des cristaux lorsque la solubilité des solutés est dépassée, mais cela peut être influencé par les anticoagulants utilisés.

La formation de glace dépend de la vitesse d'extraction de la chaleur, alors que les vitesses de diffusion des solutés déterminent leur déplacement.

En cas de congélation lente, la diffusion des solutés dépasse la vitesse de formation de glace et sont de plus en plus concentrée au milieu d'une unité de plasma. Les molécules de facteur VIII sont exposées à une forte concentration de sels pendant une période prolongée de temps et sont donc inactivés.

En revanche, si la congélation est rapide, la formation de glace dépasse le déplacement du soluté. Par conséquent, les sels sont solidifiés et piégés de manière homogène dans la glace sans contact prolongé avec le facteur VIII.

Pour obtenir le rendement le plus élevé en facteur VIII, la durée nécessaire pour une congélation complète doit être la plus courte possible.

Les PFC doivent être refroidie rapidement 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. Après avoir solidifié le transfert à -25 ° C jusqu'à la date de péremption.

Une réduction de la teneur en facteur VIII se produit lors la solidification du plasma prend plus d'une heure.

4.5. Etiquetage

Le processus d'étiquetage est un élément important de la préparation des PSL et doit être correctement décrit et validé dans une procédure et ne peut avoir lieu qu'après la validation des tests de qualification [20]

L'objectif de l'étiquetage est de faire apparaître sur le produit sanguin, de façon claire et lisible, les mentions et les caractéristiques réglementaires [38].

Les règles d'étiquetage font l'objet d'une procédure spécifique, validée, enregistrée et d'application contrôlée [39]

Les renseignements ci-dessous doivent figurer sur l'étiquette [29, 40] :

- Nom du composant sanguin (CS)
- Groupe sanguin ABO-RH
- Nom de la solution anticoagulante
- Data de prélèvement
- Volume ou poids du CS
- Code du produit.
- Numéro du don.
- Date de congélation.
- Renseignements complémentaires sur le CS (le cas échéant) :
déleucocytation, irradiation, inactivation virale etc.
- Date de péremption
- Température de conservation
- La mention « utilisation rapide dans un délai de moins de 2 heures »

- La mention « Ne jamais recongeler après décongélation »
- Après décongélation : il faut remplacer la date de prélèvement initial par la date (et l'heure) de péremption appropriée. La température de conservation doit être modifiée en conséquence.

4.6. Conservation et transport [33, 35]

Dans l'étape de la conservation il faut préserver les facteurs de coagulation pendant une durée raisonnable jusqu'à un an.

Concernant les appareils de maintien en froid ; ils sont utilisés munis d'un thermomètre enregistreur avec alarme pour détecter tout changement de température et assurer un froid homogène dans l'enceinte.

Les congélateurs avec décongélation automatique devraient être évités, à moins qu'ils ne puissent être garantis que la basse température est maintenue pendant le dégivrage ; ils devraient idéalement être connectés à une source d'énergie de réserve, ainsi quant à l'approvisionnement principal.

Si la durée prévisible de conservation du PFC en froid négatif est d'une année, il faut conserver le produit à une température inférieure à - 30°C ; mais pour un stockage de trois mois la température recommandée est de - 18 et -25.

Durant toute la conservation à l'état congelé et afin d'éviter les problèmes qui se produisent lors des manipulations, chaque poche doit être placée dans une boîte de protection (carton ou plastique).

Ensuite il est nécessaire que les appareils soient compartimentés pour éviter l'inconvénient des pertes de frigories et les variations de la température ambiante car si une rupture survient et qui amène les produits conservés à une température supérieure ou égale à - 18°C, ils ne sont plus considérés comme du PFC.

La température de stockage doit être maintenue aussi proche que possible durant le transport. A l'arrivée, les poches doivent être restées congelées.

Elles doivent être transportées immédiatement au lieu de conservation où la température recommandée est dominante.



Figure 4: Les poches de PFC dans un congélateur.

4.7. Décongélation [33, 35,41]

Les unités congelées doivent être manipulés avec précaution, car les poches peuvent être fragiles.

L'intégrité de l'emballage doit être vérifiée avant et après décongélation pour exclure tout défaut et fuite ; les poches non étanches doivent être écartées.

Le produit devrait être décongelé immédiatement après l'enlèvement du stockage dans un bain-marie thermostaté (35°-37°C), la poche étant homogénéisé continuellement pendant toute la durée de l'opération (30 minutes).

Elle ne doit jamais faire appel à des températures supérieures à 40°C (risque de floculation des protéines), ni être spontanée à température ambiante (formation de cryoprécipité et de pro fibrine).

Après décongélation, le contenu doit être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il n'y a pas d'altération de la couleur ou de cryoprécipité insoluble. Les poches présentant des défauts ne doivent pas être utilisées.

Pour préserver les facteurs labiles, le PFC doit être utilisé le plus rapidement possible après la décongélation et, en tout état de cause, dans

les 6 heures qui suivent. Il doit, entre-temps, être conservé à une température n'excédant pas 10°C. Il ne devrait pas être recongelé.

4.8. Bases immunologie de l'utilisation des PFC [8]

Tout plasma à usage transfusionnel doit être :

- Dépourvu d'agglutinines irrégulières.
- Dépourvu d'Anti-A et/ou B de titre élevé et/ou hémolysant.

Le plasma contient des anticorps du système ABO, de sorte que la compatibilité pour ce système doit être respectée « figure 5 ».

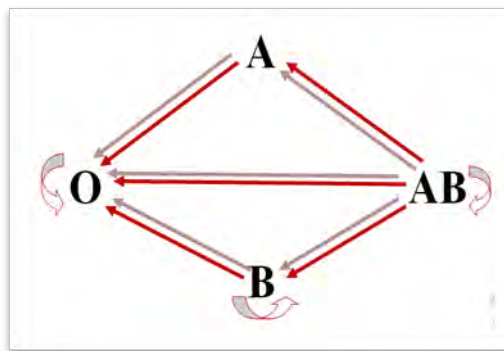


Figure 5: Règles de compatibilité ABO pour la transfusion du plasma [8].

5. Plasmas thérapeutiques sécurisés

En France, tout le plasma thérapeutique est bénéficié d'une sécurisation vis-à-vis du risque de transmission d'agents infectieux, soit par une quarantaine de 2 mois, soit par l'application d'un procédé de viro-atténuation par traitement physicochimique dont l'objectif est d'accroître la sécurité microbiologique de ce PSL.

5.1. Types des plasmas sécurisés

En 2012, la France a autorisé trois types de plasma pour une utilisation clinique [7, 42]:

- Le plasma sécurisé par quarantaine (PFCse)
- Le plasma frais congelé viro-atténué par solvant-détergent (PVA-SD)
- Le plasma frais congelé viro-atténué par Amotosalen (PVA-IA)

5.1.1. PFCse

Le plasma doit être conservé pendant un délai minimal de 60 jours. Passé ce terme, la « libération » du plasma est subordonnée à une nouvelle vérification de la conformité des examens biologique réglementaires (AgHBs, anti-VHB et l'anti-VHC, l'anti-VIH) chez les donneur pour exclure le risque associé avec la période de la fenêtre [43].

5.1.2 PVA-SD[44, 45]

La viro-atténuation par solvant-détergent est une méthode appliquée dans la préparation des médicaments dérivés du sang, avant d'être utilisé pour le plasma frais congelé.

En France, le PFC-SD est préparé à partir d'un pool de 200 plasmas d'aphérèse de même groupe sanguin ABO.

Après une congélation- décongélation l'inactivation des pathogènes est réalisée à l'aide d'un solvant (le tri-n-butyl phosphate) et un détergent (le trion X-100). Il est nécessaire d'éliminer tous les cellules et les pathogènes associés aux débris membranaires (plaquettaires, érythrocytaires, leucocytaires) par plusieurs filtration qui élimine ainsi que divers agents infectieux (dont les virus pourvus d'une enveloppe).

Ensuite vient L'élimination des inactivateurs par un lavage à l'huile de ricin et par chromatographie.

Afin de répondre à la norme des caractéristiques des PFC (taux de FVIII $\geq$ 0,7 UI/ml), les plasmas de groupe O sont concentrés par ultrafiltration.

5.1.3 PVA-IA

En France, le PVA-IA est préparé à partir d'un plasma d'aphérèse unitaire déleucocyté puis traité par un psoralène.

L'Amotosalen est un psoralène synthétique sous forme des composés hétérocycliques communs à de nombreuses plantes, en augmentant son pouvoir hydrophile donc son affinité vers les acides nucléiques par l'addition des chaînes d'acides aminés. Les psoralènes s'intercalent entre

les régions hélicoïdales des acides nucléiques et, après exposition aux UVA, forment des liaisons stables avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques « **figure 6** ». Les génomes ainsi réticulés des agents pathogènes et des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer[46].

Il est utilisé pour inactiver les pathogènes dans les produits sanguins Parmi les certaines de psoralènes, L'Amotosalen (psoralènes-59) a été choisi pour son activité antimicrobienne et son faible impact sur les produits sanguins. Le psoralène résiduel est éliminé par filtration spécifique[47].

Le PVA-IA doit être congelé dans les huit heures qui suivent le prélèvement[34].

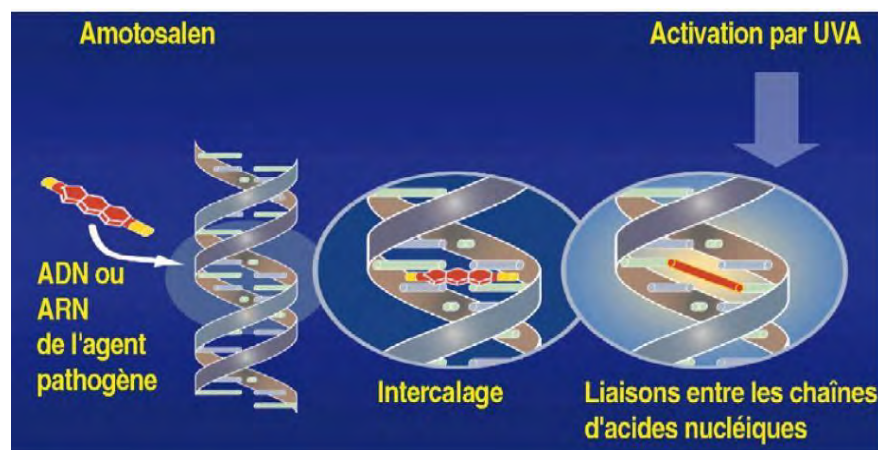


Figure 6: Mécanisme d'action du processus de viro-atténuation par l'Amotosalen sur les acides nucléiques [48].

5.2. Effet de l'inactivation microbiologique

La viro-atténuation par solvant-détergent est très efficace sur les virus enveloppés (VIH- 1/2, CMV, virus des hépatite B et C), mais elle est inefficaces sur les virus nus (virus des hépatites A et E, parvovirus B19) [45].

Le mélange de PFC viro-atténués implique la présence d'anticorps pouvant neutraliser des virus comme le virus de l'hépatite A (VHA) [47].

L'inactivation virale par Amotosalen est efficace sur les virus enveloppés et contre *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* et *Babesia microtii*, mais sur les virus nus leur efficacité est variable, allant d'une absence d'efficacité sur le VHA à une efficacité partielle sur le parvovirus B19 [49, 50].

5.3. Caractéristiques réglementaires des plasmas thérapeutiques sécurisées

Tableau IV: Les principales caractéristiques des plasmas sécurisés [51].

	PFCse	PVA-SD	PVA-IA
Origine	Aphérèse unitaire	Issus d'un mélange de 200 dons d'aphérèse de même groupe ABO	Aphérèse unitaire
Congélation après prélèvement	24 heures	6 heures	8 heures
Volume	200-850 mL	200 mL	200-650 mL
Facteur VIII	> 0,7 UI/mL	> 0,7 UI/mL	> 0,7 UI/mL
Concentration résiduelle en viro-atténuant	-	TnBP < 2µg/mL	IA < 2µM
GB_R	< 10 ⁴ /L	< 10 ⁴ /L	< 10 ⁴ /L
GR_R	< 6×10 ⁹ /L	< 6×10 ⁹ /L	< 6×10 ⁹ /L
PLT_R	< 25×10 ⁹ /L	< 25×10 ⁹ /L	< 25×10 ⁹ /L
Tests bactériologique		Oui	
Température de conservation	< -25 °C	< -25 °C	< -25 °C
Durée maximale de conservation	1 an	1 an à partir de la date de préparation	1 an

6. Transformations des plasmas

6.1. Mélange de plasma frais congelé [51, 52]

Il s'agit d'un mélange de PFC viro-atténués par solvant-détergent ou par Amotosalen, ou de PFC sécurisés par quarantaine.

Le volume minimal est de 400mL. Le mélange (après décongélation) est constitué de dons différents ou de lots différents (12 au maximum) de

même groupe ABO, dans le même récipient stérile et apyrogène.

Ces plasmas ont bénéficié du même type de sécurisation ou de viro-atténuation.

6.2. Préparation pédiatrique[52]

Ces unités pédiatriques, préparées avant congélation à partir d'un plasma unitaire, sont de volume supérieur à 50ml.

Cette solution peut éviter de décongeler un plasma de 200 ml (présentation normale de ce produit) si les besoins sont inférieurs à ce volume.

6.3. Sang reconstitué à usage pédiatrique[51, 53]

Ce produit est obtenu par le mélange d'un CGR avec 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.

6.4. Le plasma cryodesséché [42, 54]

Ce plasma, qui est exclusivement utilisé par le Centre de transfusion sanguine des Armées (CTSA) en France.

Il est stérile et se présente sous forme d'une poudre obtenu par lyophilisation dans un récipient en verre stérile et apyrogène d'un mélange de PFC sécurisé décongelés (10 au maximum) ; ce mélange est préparé à partir de PFC sécurisé issus d'aphérèse et/ou de sang total, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, conservés à une température inférieure ou égale à -25°C pendant des durées éventuellement différentes et de groupe ABO différents.

La durée maximale de conservation de ce plasma est de 2 ans après la lyophilisation à une température de +23 à +25° dont l'humidité résiduelle ne dépasse pas 2%.

Ensuite la reconstitution se fait dans de l'eau pour préparation injectable,

afin d'obtenir un liquide iso-osmotique renfermant un taux minimal de 0,5 UI/ml de FVIII et à l'utiliser immédiatement.

7. Assurance et contrôle de la qualité des PFC

7.1. Définitions

7.1.1. Assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est une grande notion qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité d'un produit, soit individuellement ou collectivement. Elle comprend toutes les mesures prises pour s'assurer que les produits sanguins labiles préparés à l'établissement de transfusion sanguine sont de la qualité requise pour l'utilisation prévue.

L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de préparation mais également d'autres éléments qui sortent du sujet de ce règlement.

Selon l'organisation internationale de la normalisation (ISO), « l'assurance de la qualité est l'ensemble des activités préétablies et systématiques indispensables nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou un service satisfera les exigences de la qualité » [56, 57].

7.1.2. Contrôle de la qualité

- **Qualité** : Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire les besoins exprimés et implicites [38]. La qualité au laboratoire est définie par la fiabilité à propos des résultats finaux. ces derniers doivent être aussi précis que possible et le rendu doit être correct afin d'être utilisé à des fins cliniques ou de santé publique [58].
- **Contrôle** : Le terme désigne des activités telles que mesurer, examiner, essayer ou passer au calibre une ou plusieurs caractéristiques d'une entité et de comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de déterminer si la conformité est

obtenue pour chacune de ces caractéristiques [59].

- **Contrôle de 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. Sa réalisation se réfère à des caractéristiques réglementaires ou à des spécifications préétablies ou à un cahier des charges [38].
- **Le contrôle de qualité interne** : définie comme une mesure de la qualité pour vérifier que les PSL distribués, sont bien dans les normes préétablis. C'est donc un contrôle de conformité des produits finis.

Il faut savoir que le contrôle de qualité est différent d'assurance de la qualité [60] :

- **Différence temporelle** :
 - **Contrôle de qualité** : se préoccupe du présent et du passé avec pour objectif d'autoriser ce que l'on vient de produire à aller vers l'utilisateur.
 - **Assurance de qualité** : est-ce que l'on fait pour que dans le futur l'objet qui sera produit soit de la qualité prévue ? Il s'agit là d'une notion d'avenir.
- **Différence de nature** :
 - **Le contrôle de qualité** : est une activité quotidienne du service dont la mission est essentiellement d'accepter ou de refuser pour l'usage prévu l'objet ou le service que l'on vient de produire.
 - **L'assurance qualité** : s'agit d'un système complet et traçable qui englobe toutes les activités du service en vue de la qualité.

7.2. Objectifs du contrôle qualité interne

Le contrôle de qualité interne (CQI) est un élément essentiel du

programme d'assurance qualité dans les banques du sang , c'est une technique précieuse pour s'assurer que les résultats obtenus à partir de n'importe quel processus sont fiables et reproductibles.

Elle a pour objectif de garantir le maintien qualitatif du processus analytique dans son ensemble et de détecter toute anomalie ou altération pouvant être liée à de mauvaises conditions techniques incluant les actions de distribution, centrifugation, conservation ou à une altération des réactifs. Que l'analyse soit manuelle ou automatisée, certaines actions font intervenir du matériel qui peut s'altérer au cours du temps comme la centrifugeuse : les CQI sont donc justifiés et indispensables.

7.3. Champs d'application du contrôle qualité

Pratiquement On fait la mesure en suivant un programme qui définit les paramètres à contrôler reflétant les pratiques de bonne préparation et de bonne conservation des produits, leur fréquence, les personnels et ses responsabilités. Les contrôles des matériels, des réactifs et des méthodes en font partie. Ces mesures doivent être régulières (journalières, hebdomadaires, mensuelles).

7.3.1. Contrôle qualitatif des équipements

Toutes les procédures, locaux et équipements ayant une influence sur la qualité et la sécurité du sang et les composants du sang doivent être validé avant l'introduction et doit être revalidé à intervalles réguliers.

La qualité des équipements utilisés en sérologie, en particulier les centrifugeuses, les laveurs cellulaires automatiques, les bain-marie, les incubateurs, les réfrigérateurs, les congélateurs doit subir un contrôle périodique et systématique conformément aux directives du fabricant.

7.3.2. Contrôle de qualité des réactifs

Le contrôle de qualité recommandé dans cette partie peut être appliqué pour les réactifs utilisés pour des techniques manuelles ou automatiques.

Cependant, les réactifs destinés aux machines de groupage sanguin peuvent répondre à des exigences de qualité spéciales et exiger des contrôles plus approfondis, précisés par les fabricants.

L'utilisation des réactifs périmés, mal conservés, ou de mauvaise qualité peut influencer la fiabilité des résultats.

7.3.3. Contrôle de qualité des méthodes

Pour autant que la qualité de l'équipement et des réactifs satisfont aux exigences, les erreurs de résultats sont dues à la méthode elle-même soit parce qu'elle ne convient pas soit par ce qu'elles proviennent d'erreurs opérationnelles, liées à un fonctionnement défectueux ou à une mauvaise interprétation.

7.3.4. Contrôle des personnels

Le personnel est un partenaire important dans les laboratoires de contrôle de qualité dont le succès ou l'échec des méthodes de contrôle dépend des qualifications des personnels c'est-à-dire leur comportement professionnel et leur compétence technique au cours de l'exécution des différentes étapes de contrôles.

7.3.5. Contrôle des PFC

Le contrôle des PFC est l'action de vérification, d'analyse et de surveillance des paramètres mesurables nécessaires permettant la disponibilité d'un PFC de haute qualité avec une efficacité maximale et un risque minimal pour les receveurs [64]. Il doit faire la preuve de la conformité ou non-conformité du PFC aux spécifications ou exigences de qualité préalablement définis (33).

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

- Le contenu en F VIII : la valeur minimale acceptable en principe actif.
- La pureté requise : la valeur maximale acceptable en

composants résiduels (GR_R , GB_R , PLT_R) qui sont naturellement présents et qui ne sont pas totalement éliminés lors de la préparation du PPP.

- La conformité de la poche du PFC final : l'aspect général, l'étanchéité et l'étiquetage [55].

7.3.5.1. Prélèvement d'échantillon pour analyses

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 surs 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

a. Définition de l'échantillonnage

L'échantillonnage consiste à prélever, sur le produit, un échantillon destiné à la réalisation d'analyses. C'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.

b. 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.

c. 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 IV** ».

- 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 3 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 à 4 ml maximums.

- **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 3 transferts et refoulements successifs, entrecoupés de phases d'homogénéisation du produit.

- **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.

Tableau V: Avantages et inconvénients des méthodes d'échantillonnage [65].

	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 30 ml	Pas de restriction

d. Etapes critiques de l'échantillonnage

- Agitation de la poche :

Quelle que soit le mode de prélèvement utilisé, l'agitation du produit est essentielle, l'air contenu dans la poche est utilisé pour homogénéiser le produit. Elle est réalisée par au moins 10 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 [65].

- Rinçage du contenant de l'échantillon :

Il est fréquent que la tubulure à stripper contienne déjà du produit. Les 3 stripages successifs permettent un bon rinçage et le renouvellement complet de son contenu. 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 [65].

- **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 [65].

7.3.5.2. Contrôle de qualité spécifique du PFC

Le but est de vérifier que certains indicateurs restent stables pendant la phase de production et même au cours de la conservation (après congélation).

Tableau VI: Contrôle de qualité spécifique des PFC

Paramètre à vérifier	Norme de qualité	Fréquence du contrôle	Contrôle réalisé par
Volume	≥ 200 ml[67]	Toutes les unités	Laboratoire de préparation
FVIII	Moyenne après congélation-décongélation : au moins égal à 70 % du taux de F VIII [33]	Tous les 3 mois 10 unités	Laboratoire de CQ
Cellules résiduelles	GR : $< 6.0 \times 10^9/L$ Leucocytes: $< 0.1 \times 10^9/L$ Plaquettes: $< 50 \times 10^9/L$ [33]	1% du total des unités avec ≥ 4 unités par mois	Laboratoire de CQ
Fuites	Absence de fuite dans les différentes parties des dispositifs, vérifiée par exemple par inspection visuelle après pression dans un extracteur de plasma, avant la congélation et après la Décongélation [33]	Toutes les unités	Laboratoire de préparation et de réception
Modifications Visibles à l'œil nu	Aucune coloration anormale ; Pas de caillots visibles [33]	Toutes les unités	Laboratoire de préparation et de réception

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL ET EXPERIENCE

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Objectifs généraux

- C'est une étude prospective de contrôle de qualité interne du produit sanguin final (PFC) réalisé au sein de l'établissement français du sang pendant une période de 3 mois (du février à avril 2018), ainsi établir les principales caractéristiques et confronter aux exigences standards

1.2. Objectifs spécifiques

- Réaliser un contrôle de qualité interne des PFC issus d'un don de sang total.
- Comparer des résultats du contrôle de qualité des PFC aux normes
- Mettre en relief les principales difficultés et causes d'erreurs dans la Préparations des différents PFC et présenter d'éventuelles solution afin d'y remédier
- Evaluer la capacité du centre améliorer

1.3. Matériels :

1.3.1. Matériels de contrôle de qualité

- **Balance électronique SCA-301** : Permet de mesurer le poids des produits sanguin pour calculer secondairement le volume.
- **Extracteur de plasma Semi- automatic-extractor BMS** : pour détecter les fuites au niveau des poches de PFC.
- **Automate de numération formule sanguine Huma Count 30TS®**.
- **Analyseur de coagulation automatique STA compact Max 2** : pour effectuer un billon d'Hémostase et le dosage de facteur VIII.

1.3.2. Matériels de conservation des PFC

Congélateur Up right Ultrafrezer de Fiocchetti de -40°C : pour conserver les PFC destinés à la distribution jusqu'à 6 mois.

1.3.3. Autres

- **Clampeuse-soudeuse électrique BAXTER®** : permet de souder et couper les tubulures de PFC à partir des poches.
- **Pince à stripper** : utilisée pour homogénéiser le plasma à l'intérieure des tubulures et le renouvellement complet de son contenu.
- **Ciseaux** : pour couper l'extrémité des tubulures.
- **Tubes EDTA et tubes Eppendorf étiquetés** : pour la collecte des échantillons prélevés pour contrôle.
- **Bain mari Precistern Selecta®** : permet la décongélation des poches de PFC.
- **Une glacière** : pour acheminer les échantillons au laboratoire d'hémodiologie.

1.3.4. Les réactifs

Les réactifs utilisés pour le dosage de facteur VIII « **Tableau VII** »

Tableau VII: Les réactifs utilisés et leurs rôles dans le dosage de FVIII

Réactifs	Composition et Rôle
STA® Déficient VIII	Plasma humain citraté, lyophilisé (PHCL), dépourvu de FVIII par immuno-adsorption spécifique. Utilisé pour la détermination de l'activité du F VIII dans le plasma humain.
STA® CaCl₂	Solution de chlorure de calcium à 0,025 mole.
STA® Owren-Koller	Tampon pour la dilution.
STA® -PTT	Céphaline (équivalent du FP3) avec un activateur de la voie endogène (silice, kaolin, acide ellagique...).
STA® System control N+P	STA® - system control N: PHCL normal. STA® - system control P: PHCL anormal. Utilisés pour vérifier l'exactitude et la reproductibilité des résultats.
STA® Unicalibrator	Etalon

1.4. Méthodes

1.4.1. Contrôle de qualité des équipements

1.4.1.1. Contrôle de la balance numérique

- L'étalonnage de la balance ou la tare se fait à l'aide d'un objet de mesure qui a un poids prédéfini (500 gr) pour s'assurer de la précision de cette balance.
- Le calibrage de la balance (la remise à zéro) doit se faire avant chaque série de mesure.

1.4.1.2. Contrôle de l'automate de numération de formule sanguine

- Le contrôles de qualité définit par le fabricant se fait par les techniciens à l'aide du réactif HC-CONTROL à base de sang pour hématologie qui est stable jusqu'à 21 jours après ouverture (3 fois 2,5 ml).
- La calibration se fait automatiquement à l'aide du réactif HC-CAIBRATOR stable jusqu'à 7 jours (1 fois 2 ml).
- Le nettoyage se fait avant chaque application à l'aide d'un liquide de haute efficacité HC-CLEANER.
- Pour s'assurer de la précision de l'équipement un contrôle de leur répétabilité (effectué des mesures sur le même échantillon dans les mêmes conditions plusieurs fois) et leur reproductibilité (même échantillon avec changement d'un seul facteur : temps, personnel.....) est fait.

1.4.1.3. Contrôle du compteur de coagulation

- **Etalonnage et calibrage** : réalisé à l'aide du STA-Unicalibrator ; les différents points de la gamme d'étalonnage seront effectués automatiquement par l'instrument en STA-Owren-Koller selon les modalités inscrites dans le manuel. L'étalonnage pourra être visualisé sur l'écran à l'aide du menu calibration.

- **Contrôle** : se fait en utilisant le coffret STA-System Control N+P. ces contrôles sont utilisés purs ; la dilution en STA-OwrenKoller se fait automatiquement par l'appareil.

1.4.1.4. Contrôle de bain-marie PrecisternSelecta®

A l'aide d'un thermomètre de précision on mesure la température de l'eau pour s'assurer qu'elle correspond à 37°C.

1.4.2. Contrôle de qualité de PFC

1.4.2.1. Sélection de l'échantillon

Au cours de notre période de stage on a travaillé avec 40 poches de PFC (30 à l'état frais et 10 congelés):

- Pour la détermination de volume et le contenu des PFC en plaquettes, en leucocytes et en globules rouges résiduels : on a pris au hasard 20 Poches de PFC frais avant congélation ; 10 poches par mois pendant une durée de 3 mois (février, mars, avril).
- Pour la détermination du taux de facteur VIII : on a pris au hasard 10 Poches de PFC frais avant congélation + 10 Poches de PFC congelées âgées de 3 mois.
- La détection des fuites et les modifications visuelles se fait pour les 40 poches.

1.4.2.2. Prélèvement d'échantillon pour analyses

L'échantillonnage des PFC est réalisé de sorte qu'il ne présente aucun risque pour le produit et doit être représentatif de la poche.

- **Pour la numération formule sanguine « NFS »**

Les échantillons sont prélevés sur anticoagulant dans des tubes EDTA de bouchon violet étiquetés à partir d'un tronçon de tubulure de la poche après stripping (permet d'obtenir 4 ml de produit plasmatique).

Le prélèvement effectué après homogénéisation de poche par 10 retournements horizontal et de tubulure à l'aide d'une pince à stripper.

- **Pour la détermination du taux de facteur VIII**

▪ **Pour les PFC frais:**

L'échantillonnage se fait aussi par stripping de la tubulure de la poche, dans des tubes eppendorf étiquetés « pour éviter l'activation de la coagulation, on utilise soit des tubes en verre siliconés, soit des tubes en matière plastique ».

▪ **Pour les PFC congelées :**

L'échantillonnage se fait après décongélation des poche dans un bain marie Precistern Selecta® à 37 °C pendant 30 minutes, dans des tubes eppendorf étiquetés selon la technique destructive (par ouverture des poches).

1.4.2.3. Conservations et transport des échantillons pour le dosage de F VIII

- **La conservation :**

Une conservation inadéquate entraîne la détérioration des échantillons et ça peut fausser les résultats (le facteur VIII est moins stable, Il perd 50 % de son activité en 24 heures à température ambiante).

On doit Conserver les échantillons à température comprise entre 18 et 22 °C jusqu'au moment de l'analyse sans excéder 3 heures (le froid peut entraîner une activation de F VIII).

- **Le transport :**

Les prélèvements frais doit être acheminées au laboratoire d'hémobiochimie dans une glacière a poche de glace le plus rapidement possible sans excéder les 3 heures.

Les poches de PFC congelées doit être aussi acheminées au laboratoire d'hémobiochimie dans une glacière (la décongélation s'effectue à ce niveau).

1.4.2.4. Contrôle de qualité spécifique des PFC

Il consiste à déterminer les paramètres de spécification qui influence la qualité des PFC et qui sont :

- Le volume
- La conformité des poches (l'aspect et l'intégrité)
- Le nombre des cellules résiduels (PLT_R ; GR_R ; GB_R).
- Le taux de facteur VIII.

a. Le volume du PFC

La détermination de volume se fait en 3 étapes :

- **Mesure du poids brut de la poche de PFC** : se fait à l'aide de la balance électronique SCA-301
- **Calcul du poids net** : Pour connaître le poids net du produit sanguin, il faut soustraire la tare du poids brut.
- **Calcul du volume de PFC** :

Densité = masse volumique (ρ) du produit / ρ eau. (ρ eau = 1kg/L) **Densité** = ρ du produit =
masse / volume

Volume = masse / densité

$$\text{Volume du PFC} = \text{poids net de la poche} / \text{densité du PFC}$$

b. La détection des fuites et les modifications visuelles

- Après la séparation et la soudure de tubulure des PFC, on doit exercer une pression à l'aide d'extracteur de plasma **Semi-automatic-extractor BMS** sur la poche pour vérifier leur intégrité et l'absence des fuites dans leurs différentes parties ; cette vérification est appliquée aussi pour les poches décongelées. « figure 9 »

- Pour les modifications visuelles on doit vérifier l'absence de coloration anormale (érythrocytaire, ictérique, Verdâtre...) avant congélation et après décongélation, et l'absence de cryoprécipité insoluble après décongélation.



Figure 7: Détection des fuites par un extracteur de plasma semi-automatique-extractor BMS pour PFC.

c. Le nombre des cellules résiduelles (PLT_R ; GR_R ; GB_R)

Le contenu des PFC en plaquettes, en leucocytes et en globules rouges résiduel constitue un élément important de la qualité du PFC.

La détermination se fait en 2 étapes :

- Estimation du taux cellulaire par la numération formule sanguine « NFS » des poches de PFC à l'aide d'automate Huma Count 30TS[®] préparés avant congélation pour la détermination de la valeur maximale acceptable des cellules résiduelles GB, GR, PLT qui sont naturellement présents dans le sang totale et qui ne sont pas totalement éliminées lors de la préparation afin de s'assurer de la pureté requise. «

figure 8 »

- Calcul du nombre de chaque type cellulaire :

- **Le nombre des plaquettes résiduels :**

$$\text{NPLT}_R = \text{taux de plaquettes (10}^9/\text{L)} \times \text{volume de PFC}$$

- **Le nombre des GB résiduels :**

$$\text{NGB}_R = \text{taux de GB (10}^9/\text{L)} \times \text{volume de PFC (L)}$$

- **Le nombre des GR résiduels:**

$$\text{NGR}_R = \text{taux de GR (10}^9/\text{L)} \times \text{volume de PFC (L)}$$



Figure 8: La numération et formule sanguine « NFS » de PFC.

d. Taux de facteur VIII

Le facteur VIII est un indicateur de qualité des PFC ; leur contrôle doit démontrer que cet indicateur, reste stable et conforme à leur définition ou spécification ; à fin d'avoir une idée sur la qualité de sa préparation et sa conservation.

Le dosage des facteurs VIII était réalisés sur un automate multiparamétrique STA compact Max 2 après avoir vérifié la validité de la calibration et avoir passé les contrôles de qualité de chaque test.

- Principe de la méthode de dosage du facteur VIII:

Le principe de dosage consiste à mesurer, en présence de céphaline et d'activateur le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, et en excès (apportés par le STA[®] Déficient VIII) à l'exception du facteur VIII apporté par l'échantillon testé.

- Préparation des réactifs :

- Chaque flacon est reconstitue par 1 ml d'eau distillée.
- Refermer le bouchon et on laisse la solution se stabilise 30 minutes à température ambiante (18 - 25 °C).
- Avant l'emploi, on agite doucement le flacon pour homogénéiser le lyophilisat (éviter la formation de mousse).

(NB : après reconstitution : les réactifs sont stables 4 heures à température ambiante).

- Mode opératoire :

▪ Etalonnage :

- Préparer l'étalon STA[®]Unicalibrator et transférer à l'appareil les informations contenues dans le code-barres du papillon.
- Les différents points de la gamme d'échantillonnage seront effectués automatiquement par l'instrument en

STA[®]-Owren-Koller.

▪ **Préparation des plasmas à tester :**

- Les PFC tester sont utiliser purs, ils sont chargés dans l'instrument.
- Les dilutions seront réalisées automatiquement par l'instrument en STA[®]Owren-Koller.

▪ **Préparation des contrôles:**

- Préparer les contrôles STA`System control N+P et transférer à l'appareil les informations contenues dans le code-barres de chacun des 2 papillons.
- Les dilutions sont réalisées automatiquement.

▪ **Dosage :**

Il doit être réalisé rapidement après l'étalonnage et dans un délai compatible avec la durée de stabilité du facteur VIII dans le plasma.

1.4.2.5. Recueil traitement et analyse des données

- Le recueil des donnés est fait dans des tableaux qui classent tous les paramètres contrôlés de chaque série de PFC et regroupent les résultats finaux.
- Le traitement des donnés a été fait à l'aide du logiciel EXCEL 2007.
- Le progiciel statistique pour les sciences sociales (SPSS) (version 19.0, SPSS) pour Windows a été utilisé pour l'analyse. Les données continues ont été décrites en termes de moyenne $\pm$ déviation standard.

RÉSULTATS

2. RESULTATS

2.1. Résultats du contrôle de qualité des PFC 1ere série

Tableau VIII : Résultats du contrôle de qualité des volumes et le dénombrement des cellules sanguines résiduelles (NFS)

N° PFC	Poids /gr	Volume $\geq 200\text{ml}$	GR _R $10^{12}/\text{L}$	GB _R $10^9/\text{L}$	PLT _R $10^9/\text{L}$	GRRpoche $6 * 10^9/\text{L}$	GBRpoche $0.1 * 10^9/\text{L}$	PLTR poche $40 * 10^9/\text{L}$
1	217	211.5	0,00	0,080	54	0,00	0.016	11,421
2	207	201.75	0,00	0,040	25	0,00	0.008	5,043
3	237	231	0,00	0,00	20	0,00	0.00	4,620
4	212	206.62	0,00	0,00	2	0,00	0.00	0,413
5	252	245,61	0,01	0,030	88	0,0024	0.007	21,613
6	234	228.07	0,00	0,00	16	0,00	0,00	3,649
7	238	231.96	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,231
8	218	212.47	0,00	0,00	11	0,00	0,00	2.337
9	255	248.53	0,00	0,00	10	0,00	0,00	2,485
10	204	198.83	0,01	0,020	36	0,0020	0,003	7,157
11	234	228	0,00	0,00	2	0,00	0,00	0,456
12	208	202.72	0,00	0,00	14	0,00	0,00	2,838
13	209	203.7	0,00	0,00	6	0,00	0,00	1,222
14	259	252.43	0.00	0.00	7	0.00	0.00	1.767
15	236	230	0,00	0,00	49	0,00	0,00	11,270
16	242	235.86	0,00	0,00	17	0,00	0,00	4,009
17	208	202.72	0,00	0,00	31	0,00	0,00	6,284
18	222	227.77	0,00	0,020	5	0,00	0.004	1,138
19	209	204	0,00	0,080	45	0,00	0.016	9,180
20	245	238.79	0,01	0,040	20	0,024	0.009	4,775

Tableau IX : Résultats des volumes et des taux de F VIII des poches de PFC (1ère série)

N° PFC	Poids(g)	Volume(ml)	F VIII (%)
1	217	211.5	148
2	207	201.75	228
3	237	231	90
4	212	206.62	125
5	252	245.61	128
6	234	228.07	156
7	238	231.96	178
8	218	212.47	196
9	255	248.53	134
10	204	198.83	104

Tableau X : Résultats du contrôle de qualité des taux de F VIII (2ème série)

N° Poche PFC	F VIII (%)
1	7 %
2	138 %
3	225 %
4	44 %
5	112 %
6	96 %
7	102 %
8	48 %
9	108 %
10	71 %

2.2. Interprétation des résultats de contrôle de qualité des PFC

2.2.1. Caractéristiques statiques du volume des PFC

Tableau XI: Caractéristiques statiques du volume des PFC

Effectif (N)	Moyenne (ml)	Déviati-on- standard (ml)	Minimum (ml)	Maximum (ml)	Valeur normal (ml)
20	214,5	16,45915	192,98	250,48	≥ 200

$$V = 214.5 \text{ ml} \pm 16.46$$

❖ Représentation du volume de PFC_A en courbe :

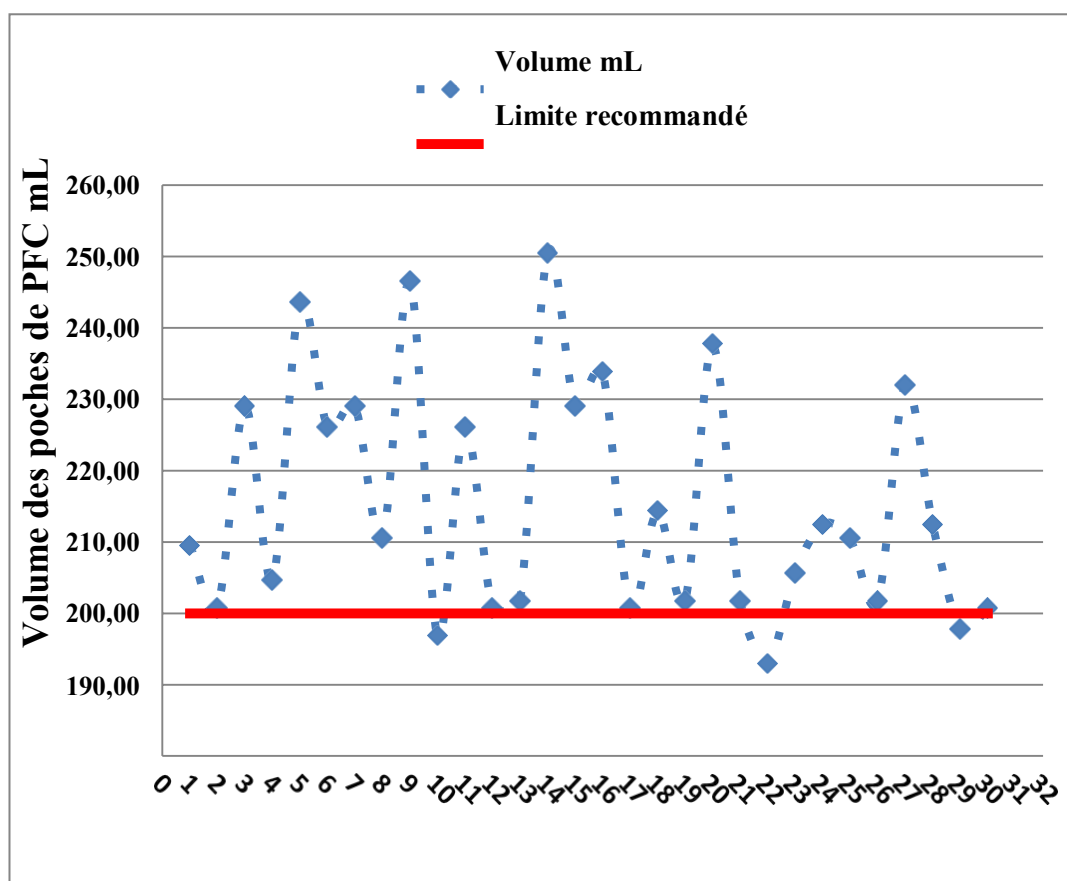


Figure 9: Représentation graphique du volume des PFC.

❖ Détermination du pourcentage de conformité :

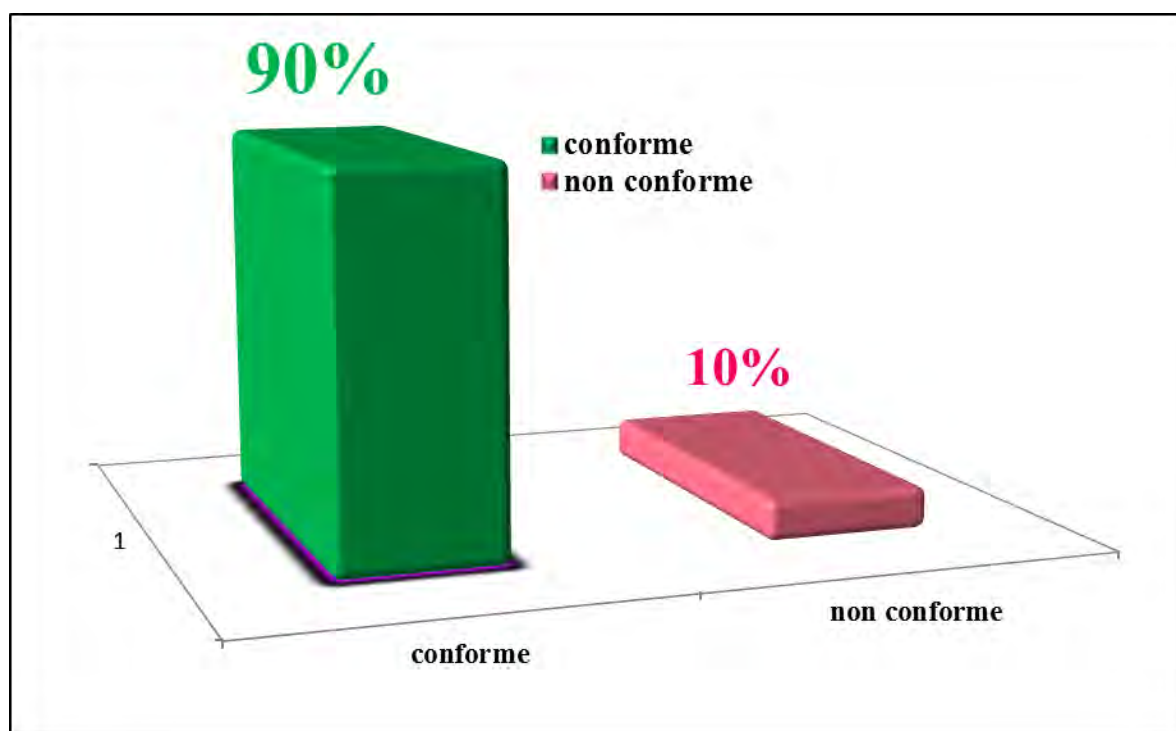


Figure 10: Représentation graphique du pourcentage de conformité des volumes des PFC aux normes européennes.

2.2.2 caractéristique statiques d (NGR_R, NGB_R, NPLT_R)

a. NGR_R

❖ Calculs des caractéristiques statiques :

Tableau XII: Caractéristiques statiques du NGR_R des PFC

Effectif (N)	Moyenne 10 ⁹ /L	Déviati- standard (10 ⁹ /L)	Minimum (10 ⁹ /L)	Maximum (10 ⁹ /L)	Valeur normale (10 ⁹ /L)
30	0,01027	0,0042	00	0 ,0237	6

$$\text{NGR}_R = 0,01038 \times 10^9/\text{L} \pm 0,0042 \times 10^9$$

❖ Représentation du NGR_R des PFC en courbe :

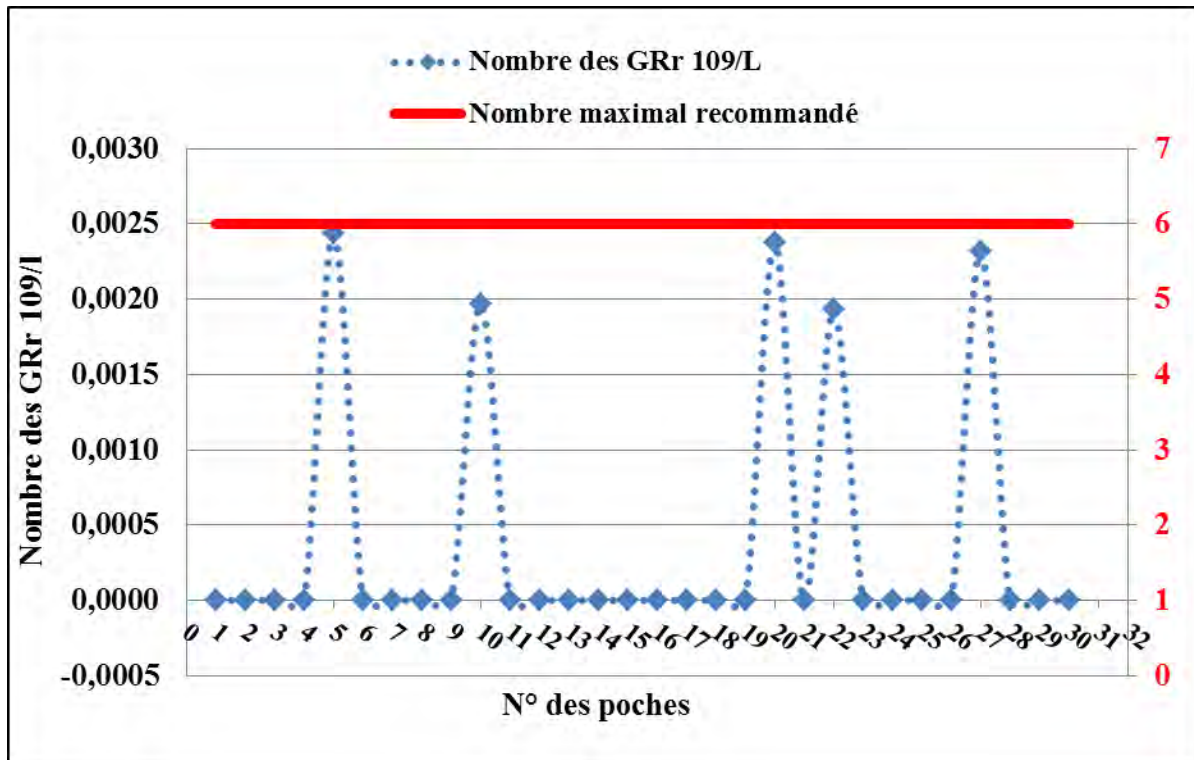


Figure 11: Représentation graphique du NGR_R des PFC.

❖ Détermination du pourcentage de conformité :

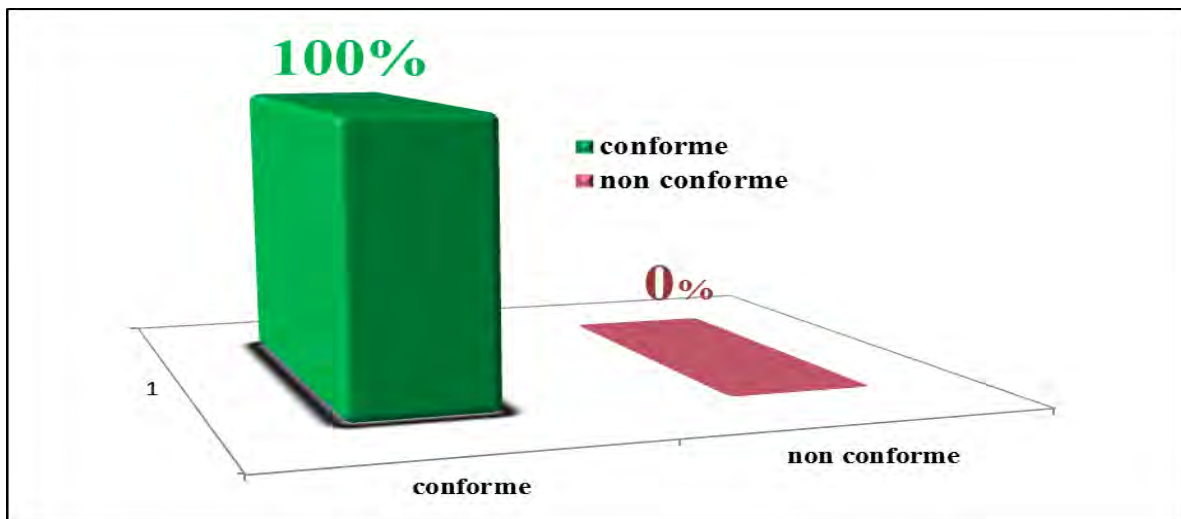


Figure 12: Représentation graphique du pourcentage de conformité du NGR_R aux normes européennes

b. NGB_R

❖ Calcul des caractéristiques statiques :

Tableau XIII: Caractéristiques statiques du NGB_R des PFC

Effectif (N)	Moyenne $10^9 / \text{L}$	Déviati-on- standard $10^9 / \text{L}$	Minimum $10^9 / \text{L}$	Maximum $10^9 / \text{L}$	Valeur normale $10^9 / \text{L}$
30	0,0046	0,0067	00	0,0221	0.1

$$\text{NGB}_R = 0,0046 \times 10^9 / \text{L} \pm 0,0067 \times 10^9$$

❖ Représentation du NGB_R des PFC en courbe :

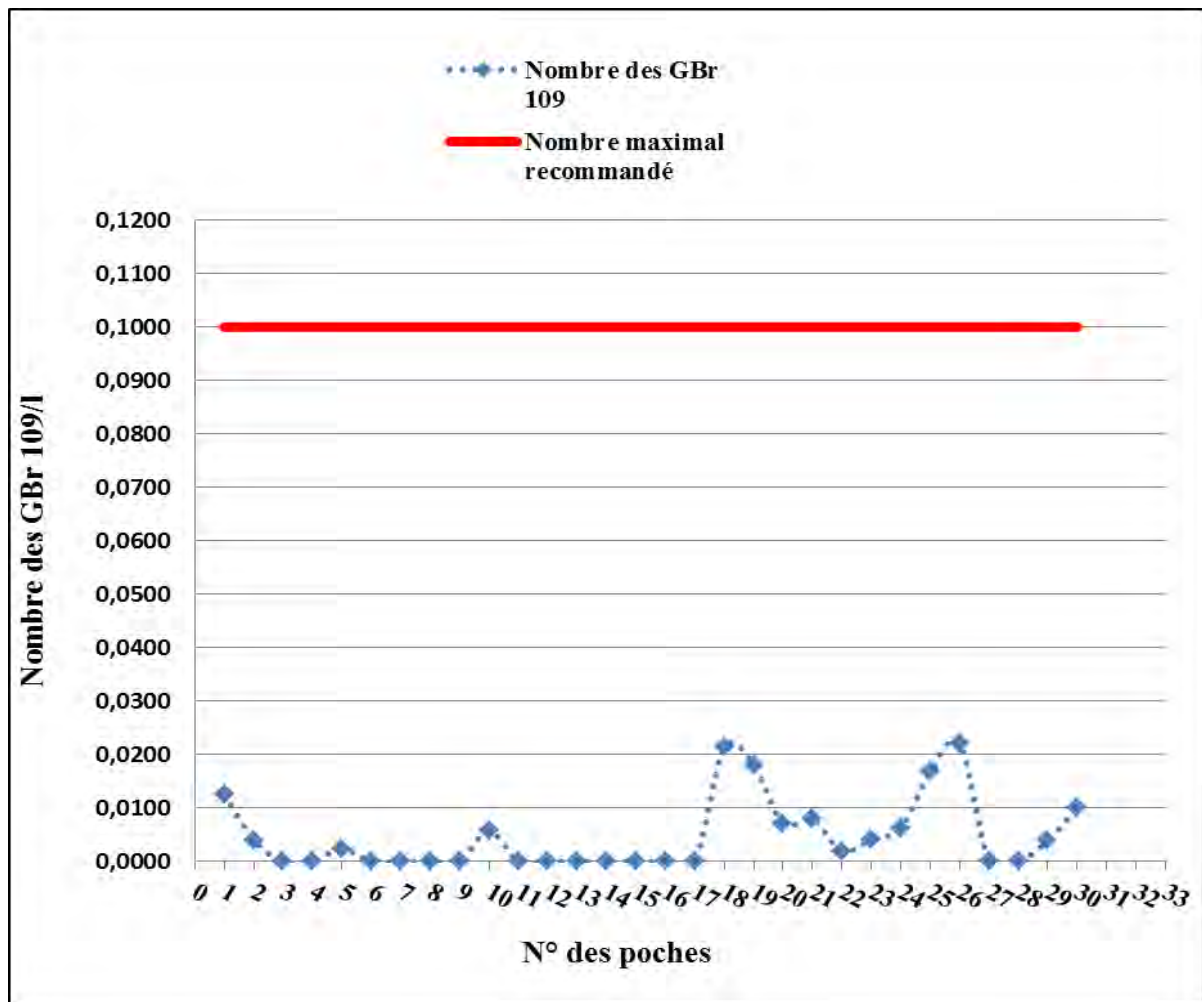


Figure 13: Représentation graphique du NGB_R des PFC.

❖ **Détermination du pourcentage de conformité**

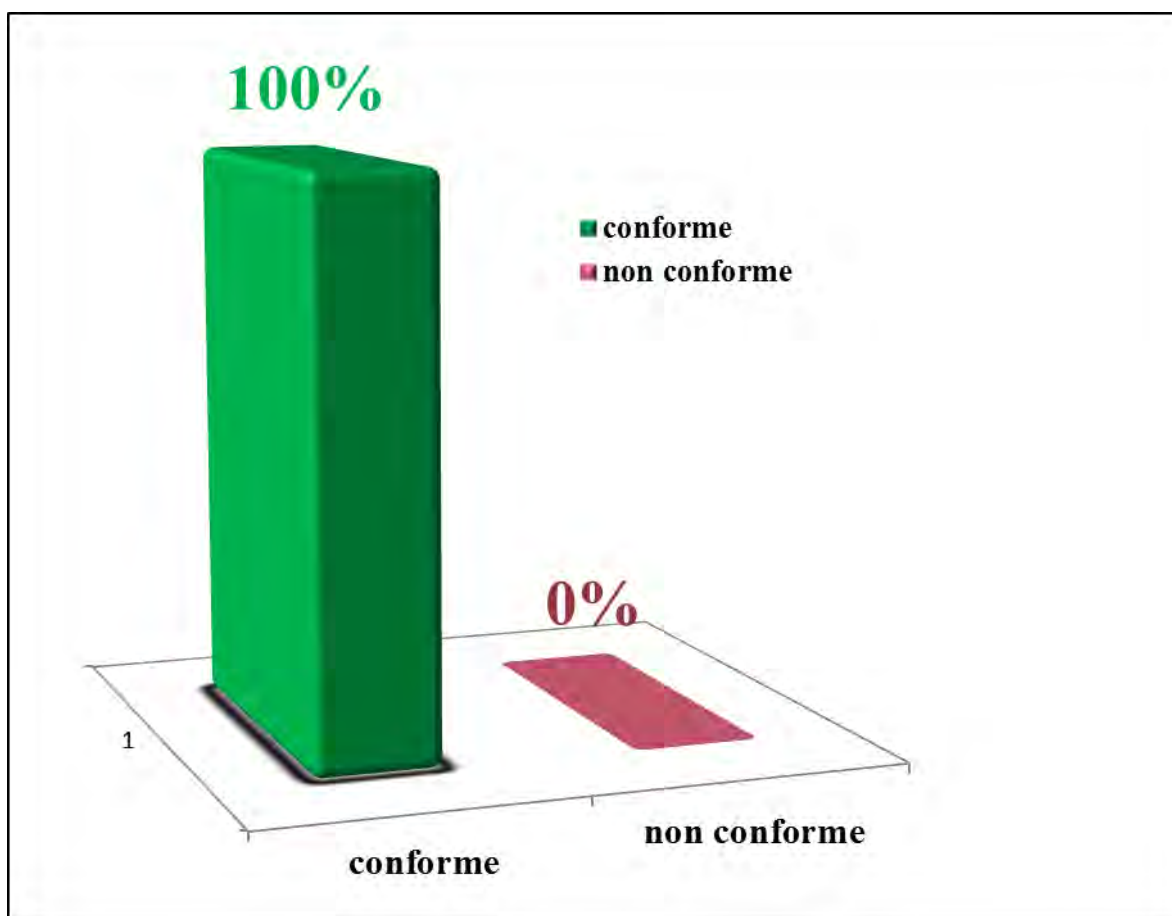


Figure 14: Représentation graphique du pourcentage de conformité du NGB_R aux normes européennes.

c. NPLT_R:

❖ **Calculs des caractéristiques statiques :**

Tableau XIV : Caractéristiques statiques du NPLT_R des PFC

Effectif (N)	Moyenne 10 ⁹ / L	Déviati- standard 10 ⁹ / L	Minimum 10 ⁹ / L	Maximum 10 ⁹ / L	Valeur normale 10 ⁹ / L
30	5,37	4,79	0.229	21,44	50

$$\text{NPLT}_R = 5,37 \times 10^9 / \text{L} \pm 4,79 \times 10^9$$

❖ Représentation du $NPLT_R$ des PFC en courbe :

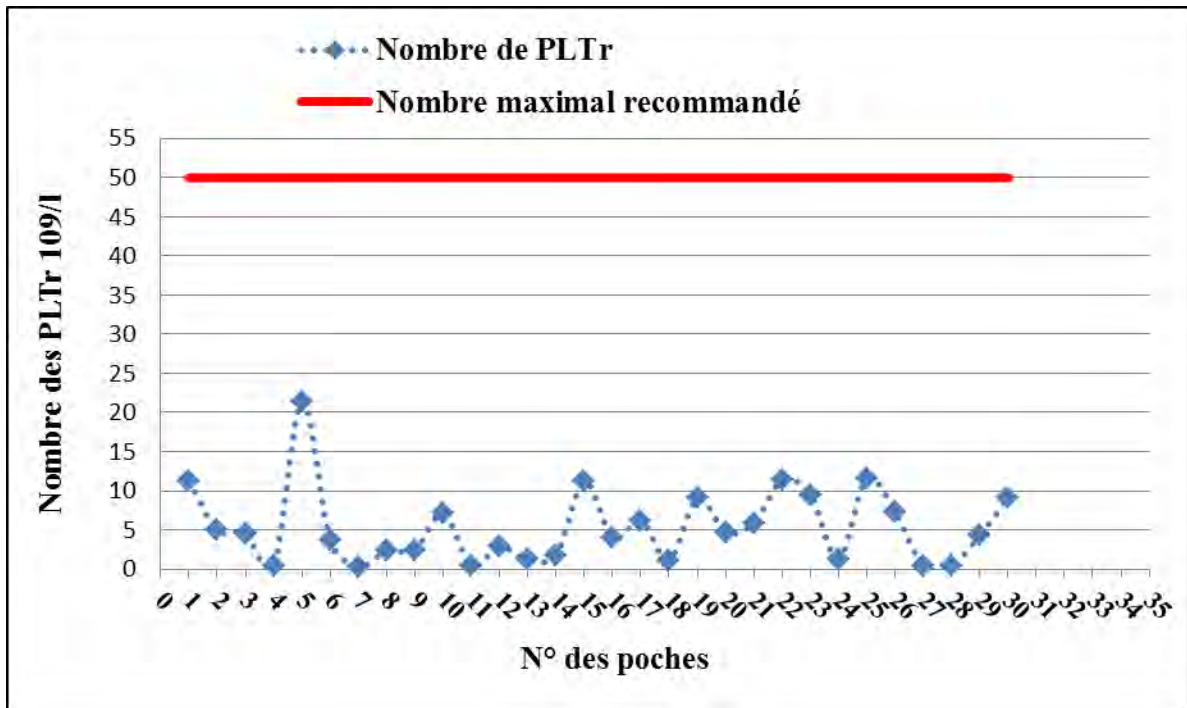


Figure 15: Représentation graphique du $NPLT_R$ des PFC.

❖ Détermination du pourcentage de conformité :

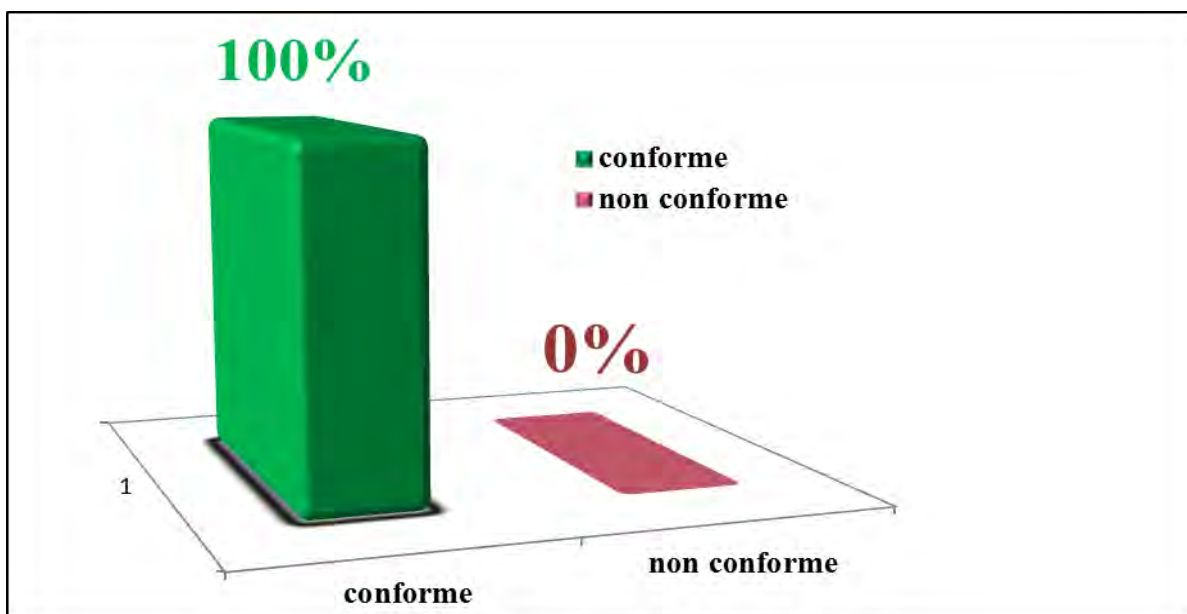


Figure 16: Représentation graphique du pourcentage de conformité du $NPLT_R$ aux normes européennes.

2.2.3. Caractéristique statiques du F VIII des PFC :

Tableau XV : Caractéristique statiques du F VIII des PFC :

Effectif f (N)	Moyenne (UI/ml)	Déviati- standard (UI/ml)	Minimum (UI/ml)	Maximum (UI/ml)	Valeur normale (% / UI/ml)
10	1.58	0,71	0,99	2,37	70 / 0.8

Taux de FVIII = 1,47UI/ml± 0,42

❖ Représentation des taux de facteur VIII des PFC en courbe :

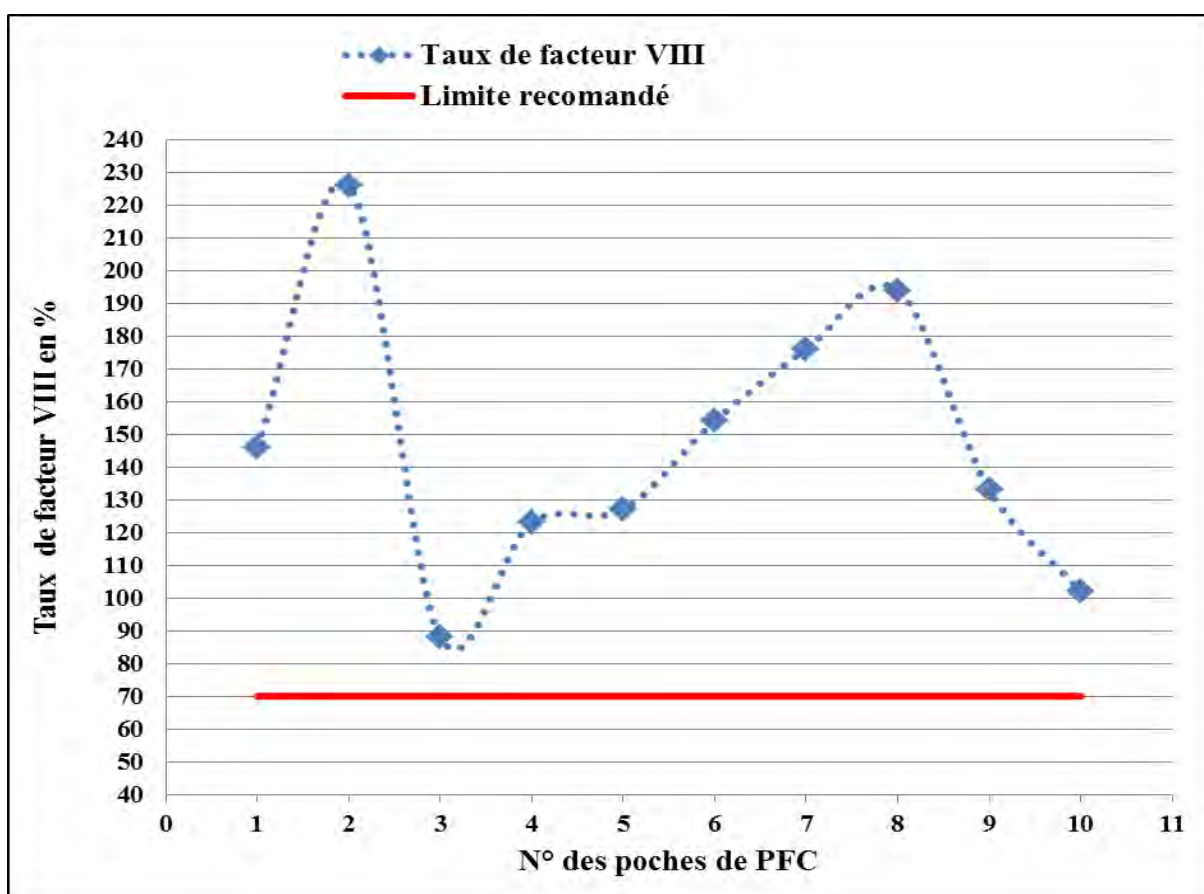


Figure 17: Représentation graphique des pourcentages de facteur VIII des PFC

❖ **Détermination du pourcentage de conformité :**

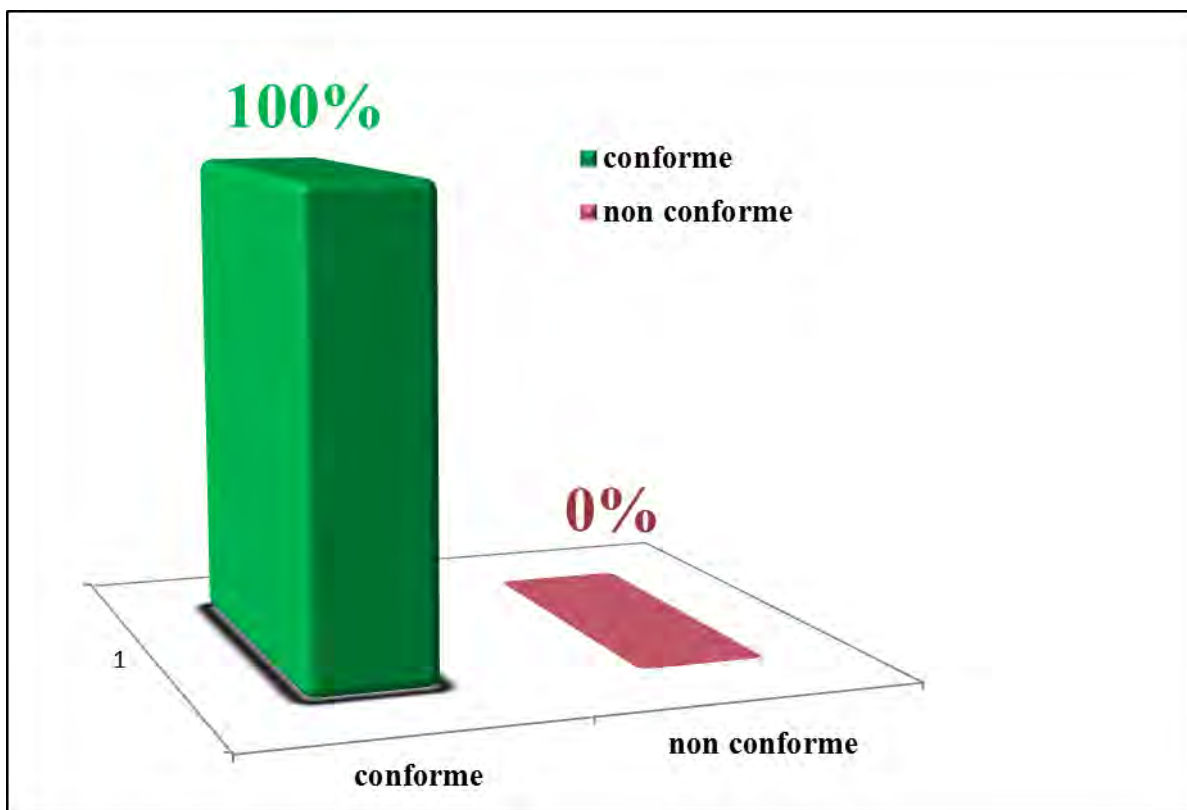


Figure 18: Représentation graphique du pourcentage de conformité des taux de facteur VIII des PFC aux normes européennes.

2.2.4. Caractéristiques statiques du taux de F VIII des PFC 2ème série (âgées de 3mois)

Tableau XIV : Caractéristiques statiques du taux de F VIII des PFC 2ème série

Effectif (N)	Moyenne (UI/ml)	Déviati-on-standard (UI/ml)	Minimum (UI/ml)	Maximum (UI/ml)	Valeur normale (% / UI/ml)
10	1.01	0,56	0,47	2.23	70 / 0,7

Taux de FVIII = 1.01UI/ml± 0,52

❖ Représentation des taux de F VIII en courbe :

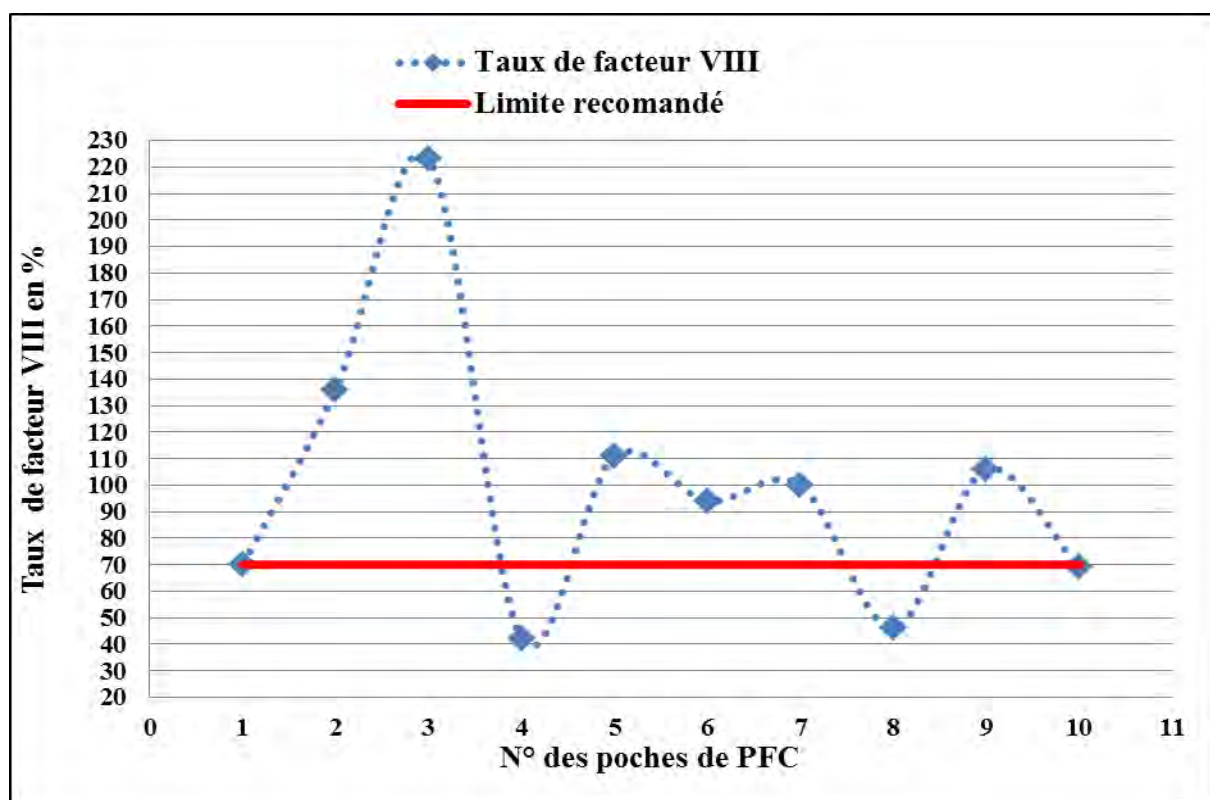


Figure 19: Représentation graphique des taux de F VIII des PFC (2^{ème} série).

❖ Détermination du pourcentage de conformité :

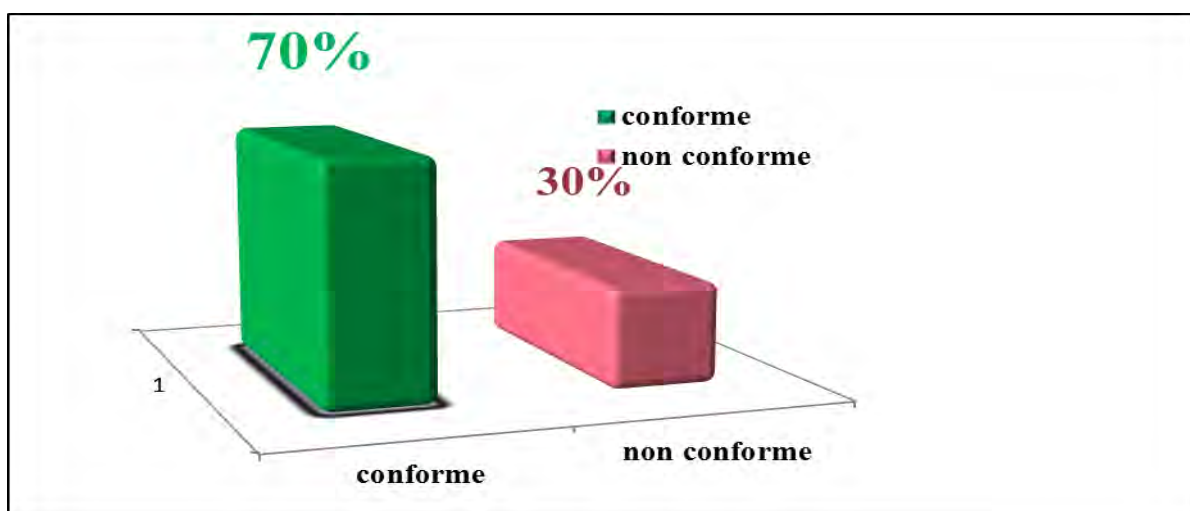


Figure 20: Représentation graphique du pourcentage de conformité des taux de facteur VIII des PFC (2^{ème} série) aux normes européennes.

2.2.5 Interprétation générale des résultats de contrôle de qualité des PFC

Tableau XV: Interprétation générale des résultats de contrôle de qualité des PFC

Poches	Paramètres	Moyenne	Ecart-type	%conformité
20 PFC 1 ^{ère} série (avant congélation)	Volume (ml)	214,08	16,45	90
	N GR_R .10⁹/L	0,01027	0,0042	100
	N GB_R .10⁹/L	0 .0046	0,0067	100
	N PLT_R .10⁹/L	5,37	4,79	100
10 PFC 1 ^{ère} série (avant congélation)	F VIII / UI /ml	1 .47	0 .42	100
10 PFC 2 ^{ème} série (âgés de 3 mois)	F VIII / UI/ml	0.99	0.52	70

2.2.6 Résultats de contrôle d'aspect général des PFC

Tableau XVI: Résultats de contrôle d'aspect général des poches du PFC

Contrôle	Fréquence de contrôle	Nombre de poches testées	% des résultats conforme	Etat normal
Intégrité du système clos / fuites	Contrôle quotidien	Toutes les unités	96.66 %	Etanche / absence de fuites
Aspect	Contrôle quotidien	Toutes les unités	100%	Limpide et jaune orangé
Tubulure	Contrôle quotidien	Toutes les unités	80%	Conforme et plein

DISCUSSION

3. DISCUSSION

Notre étude est déroulée au sein de l'établissement Français de sang du Marseille pendant une durée de 3 mois pour objet de contrôle de qualité interne des PFC issus de sang total produits au sein de notre banque et comparaison des résultats obtenus avec les normes européennes indiqués dans le guide du conseil de l'Europe de préparation, usage et contrôle de qualité des PSL 18eme édition[33].

Lorsque le processus de préparation des produits est maîtrisé, les textes réglementaires autorisent à sélectionner un échantillon « représentatif » de produits prêts à être libérés et à vérifier la « mesure ou la valeur des paramètres » avec lesquelles ces produits finis respectent les caractéristiques réglementaires préétablis dans le cadre du CQPF (contrôle de qualité des produits finis). Cet acte de contrôle va nous ramener à la mise en place de mesures correctives qui assureront une amélioration continue de la production des PFC.

Nous avons contrôlé la qualité de 40 unités de PFC (30 PFC avant congélation qui représentent la 1^{ère} série et 10 PFC âgées de 3 mois qui représentent la 2^{ème} série). Pour juger la qualité de ces PFC, notre contrôle a compté sur plusieurs paramètres définis dans les normes préétablis le volume, l'aspect général des poches de PFC, les cellules sanguines résiduelles : GR, GB, PLT et le F VIII. Pour chaque paramètre contrôlé nous avons établi le pourcentage de produits (PFC) conformes et non conformes.

Le premier paramètre que nous avons contrôlé est : l'aspect général des PFC. Toutes les unités sont limpides et de couleur normal jaune orangé. 96, 66% des unités ont un système d'intégrité clos et seulement une poche de la 2^{ème} série qui a représenté des fuites. 20% des poches de la 2^{ème} série n'ont pas de boudins, tubulures vide et trop courtes ce qui explique la raison de sacrifier les poches de la 2^{ème} série pour l'échantillonnage.

Concernant le volume ; les normes et les lignes directrices européennes recommandent que les PFC aient un volume ≥ 200 ml. Le niveau moyen calculé des volumes de 20 poches contrôlés dans notre étude est : $214.50 \text{ ml} \pm 16.46$. La comparaison de nos résultats de volume avec les normes recommandés montre qu'ils sont conformes avec un pourcentage de 90% (3 unités sur 20 sont non conformes) car ces PFC sont déjà passés par l'étape de validation de la préparation et sont prêts à être libérés ; ces trois poches non conformes ne sont pas très loin de la limites recommandés et cela peut être expliqué soit par un défaut du réglage de l'agitateur par les personnels au cours du prélèvement (volume du sang total prélevé inférieure à 450ml) ou une mauvaise séparation du PPP (volume nécessaire pour le concentré plaquettaire est trop dépassé) ou tout simplement une déshydratation du sujet donneur d'où la nécessité du conseiller les donneurs de boire au moins 1litre d'eau avant prélèvement pour avoir une bonne hydratation et un bon rendement en PFC.

Le préparateur doit être informé sur l'importance du respect de volume de nos produits finis prêt à être libérer (≥ 200 ml) idéale pour avoir un bon rendement du F VIII et une concentration minimale en cellules résiduelles. Au cours de la préparation des PFC, les 2 centrifugations peuvent influencer le volume et même les autres paramètres (la concentration en cellules résiduelles) dans notre produit final [68].

2^{ème} point de contrôle est la pureté des PFC. Elle est déterminée par dénombrement des cellules sanguines résiduelles par FNS sur 20 poches PPP (avant congélation).

L'assurance de l'innocuité du produit final est bien aussi importante que l'assurance de la qualité. Dans ce but nous avons déterminé les niveaux moyens des nombres de GR, GB, PLT qui étaient respectivement : $(0,01027 \pm 0,0042) \times 10^9/\text{L}$; $(0,0046 \pm 0,0067) \times 10^9/\text{L}$; $(5,37 \pm 4,79) \times 10^9/\text{L}$.

On note que les valeurs exigées par les normes européennes des GR, GB, PLT sont respectivement : $6 \cdot 10^9/L$; $0,1 \cdot 10^9/L$; $50 \cdot 10^9/L$.

D'abord le contrôle de la numération des globules rouges résiduels (GR_R) a montré que 100 % de nos PFC étaient conformes aux normes préétablis. Cela prouve que la 1^{ère} centrifugation et la séparation de culot globulaire le PRP sont bien maîtrisés.

La contamination des PFC par les globules rouges dépend soit des étapes de préparation et plus précisément les deux centrifugations (vitesse / temps de centrifugation) et/ou la séparation soit du personnel lui-même dont la négligence en pré et /ou post centrifugation peut être en cause.

Selon une étude faite une centrifugation à vitesse minimale (< 2700 tour lors de la 1^{ère} centrifugation / < 1200 tour lors de la 2^{ème} centrifugation selon le protocole suivi dans notre service) ou à temps réduit (< 5 min lors de la 1^{ère} centrifugation / < 18 min lors de la 2^{ème} centrifugation) peut entraîner une réduction du volume de PRP ce qui résulte une diminution en volume de PPP et une richesse en cellules sanguines donc un produit final non conforme.

Il existe aussi un risque de passage des globules rouges vers le PRP au cours de l'extraction si le personnel dépasse le temps nécessaire de séparation ou un risque création de plis au niveau de la poche piégeant les globules rouges ce qui va empêcher leur sédimentation et provoque une contamination du plasma par les globules rouges avant la séparation.

Un simple passage des GR du culot vers le surnageant au moment de déchargement des poches par excès de mouvement peut aussi fausser les résultats pour cela les personnels de préparation doivent être bien informés et plus attentifs.

Puis le contrôle de la numération des GB_R a montré que 100 % des PFC étaient conformes aux normes européennes préétablis.

Enfin le contrôle du nombre des plaquettes contenus dans nos PFC a

montré que 100% des résultats étaient conformes aux normes avec une moyenne de $(5,37 \pm 4,79) \times 10^9/L$. Ces deux derniers résultats prouvent que la 2^{ème} centrifugation et la séparation du PPP et le concentré plaquettaire sont bien faites donc le processus de préparation est bien maîtrisé dans notre banque de sang.

3^{ème} paramètre contrôlé est le taux de F VIII. Les niveaux moyens de taux de FVIII des PFC de série 1 (avant congélation) et série 2 (après congélation) était respectivement : 1.47 ± 0.42 UI/ml et 0.99 ± 0.52 UI/ml sachant que la valeur européenne recommandée est 0.7 UI/L.

Le pourcentage de conformité pour la 1^{ère} série des PFC (avant congélation) et la 2^{ème} série (âgés de 3 mois) était respectivement 100%, 70% (3 unités sur 10). Notre contrôle a montré que ce paramètre était celui qui a le moins constamment répondu aux normes. Cela s'est aussi confirmé à travers un taux de non-conformité (NC) de 30%.

Donc les non conformités du taux de F VIII sont plus observés en série 2 qu'en série 1.

Les résultats du taux de F VIII des PFC de la 1^{ère} série nous confirment que nos produits sont préparés de façon correcte en tenant compte à :

- ✓ La durée du prélèvement recommandé par l'ANS qui doit être inférieure à 10 min pour les poches du sang destinées la préparation des PPP.

- ✓ Le temps optimal de préparation de PFC qui ne doit pas dépasser un délai maximal compris entre (0 – 4 h) qui est la demi-vie du facteur VIII.
- ✓ Le délai aussi entre la validation de préparation et la conservation qui ne doit pas dépasser les 4h à température ambiante et de préférence le plus possible rapidement transférer les poches au congélateur pour éviter la dégradation de facteur VIII[31].

Nous pouvons dire que le CQI des PFC de la 1^{ère} série est bien réussi d'après les résultats qui répondent à la conformité.

Le contrôle de la seconde série des PFC contrôlés âgés de 3 mois a montré un taux élevé de NC (30%) pour le FVIII.

Rappelant que la qualité des PFC dépend de plusieurs paramètres qui s'étalent sur tout le système de production et précisément les conditions de leur préparation et de leur conservation. Dans notre cas 3 paramètres peuvent influencer le rendement de F VIII des PFC de la 2^{ème} série :

- ✓ le délai entre la décongélation et le lancement de notre contrôle.
- ✓ le délai entre sa validation de la préparation et sa conservation au moment de leur préparation elle-même.
- ✓ Le temps de solidification.

Les conditions de décongélation du PFC pour la réalisation du contrôle du facteur VIII sont des points essentiels à harmoniser. La décongélation de nos PFC est faite selon les normes à 37°C au bain-marie pendant 30 min au maximum au laboratoire d'hémobiochimie. Le dosage est lancé immédiatement après décongélation afin d'éviter la réactivation de la chaîne de coagulation.

Il est recommandé que le plasma puisse être congelé rapidement après sa préparation (une solidification qui ne dépasse pas les 60 min à -25°C) à l'aide de surgélateurs.

CONCLUSION

Ces dernières années les processus de contrôle de qualité ont été développés, les normes internationales ont progressé, les BPF de haute qualité ont été redéfinis ; tout ça visant à améliorer la qualité des PSL y compris les PFC car leur qualité dépend de la maîtrise de l'ensemble de toutes les étapes de production qui permettent d'aboutir à des produits finis conformes aux exigences réglementaires. Donc L'engagement doit être mis tout le long de la chaîne transfusionnelle pour maintenir en permanence la qualité et la sécurité à la fois.

Notre étude a focalisé sur les composants et les paramètres considérés comme marqueurs de qualité des PFC qui devraient être à des valeurs quantitatives strictes. Ce point revêt une certaine importance car l'évaluation de la qualité des PFC au niveau clinique cible l'efficacité et la non occurrence d'effets indésirables chez les receveurs.

La qualité interne des PFC dans notre banque du sang est globalement conforme aux normes européennes recommandées par rapport à la chaîne de production et même pour la chaîne de conservation. Les procédures de préparation sont bien maîtrisées au sein de l'établissement mais il faut mettre en place un protocole de contrôle de qualité des PFC et commencer à l'appliquer et établir un système d'accréditation et cela était évidemment notre objectif à travers cette étude. C'est ce qui va nous inciter à penser dans le sens d'impôt des procédures opérationnelles standards, une documentation appropriée avec un audit régulier, une compétence et une formation du personnel plus professionnelle et même une installation d'un nouveau matériel de conservation et contrôles de qualité plus performante pour assurer la qualité des produits finis au niveau de ce service.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Quaranta, J.-F., et al., Transfusion sanguine : la sécurité de la chaîne. La Presse Médicale, 2015. **44**(2): p. 214-220.
2. Binet, J.-L., La transfusion dans l’histoire, la littérature et les arts. Transfusion Clinique et Biologique, 2007. **14**(1): p. 1-2.
3. Institut national de la transfusion sanguine, H.d.l.t.s., Disponible à l’URL: <http://www.ints.fr/TransfusionHistorique.aspx> .
4. Jaulin, P. and J.-J. Lefrère, Les premières transfusions sanguines en France (1667–1668). Transfusion clinique et biologique, 2010. **17**(4): p. 205-217.
5. Swiech, A. and S. Ausset, Les produits sanguins labiles en 2016. Médecine Intensive Réanimation, 2016. **25**(5): p. 475-483.
6. Djoudi, R., Transfusion de plasma: produits–indications. Transfusion clinique et biologique, 2013. **20**(2): p. 47-54.
7. Garraud, O., et al., Les différents types de plasmas thérapeutiques sont-ils équivalents ? Transfusion Clinique et Biologique, 2014. **21**(1): p. 31-36.
8. Genetet, B. and J.Y. Muller, Aide Memoire De Transfusion. 3ème édition. 1999: Médecine Sciences Publications.
9. Masse, M., Du contrôle à la gestion de qualité. Application à la production des produits sanguins labiles. Revue française de transfusion et immuno-hématologie, 1988. **31**(5): p. 747-756.
10. Menche, N., Anatomie physiologie biologie
11. Waugh, A., et al., Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. 2011: Elsevier Health Sciences France.
12. Guide anatomie-physiologie: aides-soignants et auxiliaires de puériculture. 2009: MASSON - FRANCE.

13. Katja Hoehn, E.N.M., Anatomie et physiologie humaines. 2010: Adaptation de la 8e édition américaine.
14. M.F., A., Facteur VIII: anti-hémophilique A, EMC Hématologie, Paris, 2003.
15. EL KHORASSANI M , B.A.N., le facteur VIII coagulant.Médecine du Maghreb 1996 n°55.
16. Bihoreau, N., Le facteur VIII (anti-hémophilique A) recombinant : relation structure/fonction 1992
17. Composition du sang. http://recap-ide.blogspot.com/2014/09/le-sang_9.html.
18. Danic, B., Énoncer les conditions d'un don du sang standard et les motifs d'exclusion. Transfusion clinique et biologique, 2005. 12(3): p. 287-289.
19. Sandid, I., Réglementation européenne relative au sang et à ses composants: déclinaison au niveau de la réglementation française. Transfusion clinique et biologique, 2010. 17(5): p. 310-314.
20. Agence nationale du sang (ANS), M.d.l.s., de la population et de la réforme hospitalière, Les bonnes pratiques transfusionnelles 2005.
21. Maroc, C.N.d.T.S., Référentiel Bonnes Pratiques Transfusionnelles 2009.
22. LEFRÈRE, F., Hématologie et transfusion. 2011 (7ème édition): ESTEM.
23. Danic, B., La sélection clinique des candidats à un don du sang. Transfusion clinique et biologique, 2003. 10(3): p. 227-233.

24. Ministère des affaires sociales et de la santé Arrêté du 5 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang.
25. Danic, B., La sélection des donneurs de sang et la sécuritétransfusionnelle. Revue Française des Laboratoires, 2003. **2003**(355): p. 29-32.
26. Danic, B., La collecte du sang et de ses composants en France en 2009. Hématologie, 2009. **15**(5): p. 336-341.
27. Tissot, J.-D., B. Danic, and T. Schneider, Transfusion sanguine: en toute sécurité d'approvisionnement. La Presse Médicale, 2015. **44**(2): p. 178-188.
28. Basu, D. and R. Kulkarni, Overview of blood components and their preparation. Indian J Anaesth, 2014. **58**(5): p. 529-37.
29. Council of, E., Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins: recommandation n° R (95) 15. Editions du Conseil de l'Europe. 2007: Council of Europe Pub.
30. Harif, M. and L. Loukhmas, La Transfusion Sanguine a l'usage du praticien.
31. ANS, Direction de normalisation et qualité.ANS/PRE/PRO03/V01/17.
32. Mukherjee., B., Transfusion Medicine Step by Step Technical Manual of Blood Components Preparation Vol. 154. 2016.
33. HealthCare, E.D.f.t.Q.o.M., Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components Recommendation No. R (95) 15 18th Edition. 2015: Counsil of Europe.
34. Schneider, T., M. Hacquard, and T. Lecompte, Indications des différents types de plasma dans les maladies hématologiques. Hématologie, 2009. **15**(5): p. 356-363.

35. L'Europe, C.d. and C.d. ministres, Recommandation N° R (86) 6 du comité des ministres aux états membres relative aux lignes directrices pour la préparation, le contrôle de qualité et l'utilisation du plasma frais congelé (PFC) (adoptée par le Comité des Ministres le 13 mars 1986, lors de la 394^e réunion des Délégués des Ministres).
36. Mller, J.-Y., G.Avenard, and E.MArtini, Les dérivés sanguins . ed. P. Frison-Roche. 1992.
37. GENEVA, W.H.O.B.T.S., The Clinical Use of Blood. 2002.
38. 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.
39. Arrêté du 29 avril 2003 (France) fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.
40. Arrêté du 29 avril 2003 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.
41. Française., R., Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. . Bulletin officiel du 28 novembre 2010.
42. Ministère de santé. décision du 20 octobre 2010 fixant le liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles,. Journal officiel du 28 novembre 2010;.
43. Ministère de Santé. Arrêté du 29 avril 2003 fixant le liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. Journal officiel du 28 mai 2003 .

44. Horowitz, B., et al., Inactivation of viruses in labile blood derivatives. I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri (n-butyl) phosphate detergent combinations. *Transfusion*, 1985. **25**(6): p. 516-522.
45. Horowitz, B., et al., Virus Inactivation by Solvent/Detergent Treatment and the Manufacture of SD-Plasma. *Vox sanguinis*, 1998. **74**(S1): p. 203-206.
46. Solheim, B. and J. Seghatchian, Update on pathogen reduction technology for therapeutic plasma: an overview. *Transfusion and apheresis science*, 2006. **35**(1): p. 83-90.
47. Pelletier, J.P., S. Transue, and E.L. Snyder, Pathogen inactivation techniques. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006. **19**(1): p. 205-42.
48. Lefrère, J.-J. and P. Rouger, *Pratique nouvelle de la transfusion sanguine*. 2011: Elsevier Masson.
49. Horowitz, B., Pathogen inactivated transfusion plasma: existing and emerging methods. *Vox sanguinis*, 2002. **83**(s1): p. 429-436.
50. Singh, Y., et al., Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion*, 2006. **46**(7): p. 1168-1177.
51. MULLER, L., *Utilisation des produits sanguins*. 2012: Lavoisier.
52. Lefrère, J.-J. and J.-F. Schved, *Transfusion en hématologie*. 2010: John Libbey Eurotext.
53. 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.

54. Martinaud, C., A. Cauet, and A. Sailliol, Les plasmas thérapeutiques dans le monde. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2013. **20**(2): p. 255-260.
55. 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.
56. L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. principes de Mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé. Paris : ANAES; avril 2002.
57. Garnerin, P. and E. Hergon, Transfusion sanguine et assurance de la qualité. *Transfusion Clinique et Biologique*, 1994. **1**(6): p. 467-476.
58. Houot, O., et al., Chapitre VII Organisation du laboratoire et contrôle de qualité, in *Interprétation des examens de laboratoire*. 1981, Karger Publishers. p. 61-76.
59. DUCHAMP, S., contrôle national de qualité: rapports avec l'inspection.2001.
60. BERTHE, F., Thèse de Pharmacie: Assurance Qualité Au Centre National De Transfusion Sanguine (Cnts) De Bamako.2006.
61. Xu, G.-P., et al., Performance assessment of internal quality control (IQC) products in blood transfusion compatibility testing in China. *PloS one*, 2015. **10**(10): p. e0141145.
62. Kearney, E., Internal quality control. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ), 2013. **1065**: p. 277.

63. Mannessier, L., Nouvel arrêté de bonnes pratiques d'immunohématologie: analyse critique. Transfusion clinique et biologique, 2003. **10**(3): p. 201-205.
64. Sultan, S., et al., Internal quality control of blood products: An experience from a tertiary care hospital blood bank from Southern Pakistan. J Lab Physicians, 2018. **10**(1): p. 64-67.
65. Bégué, S., et al., Le contrôle de qualité des produits sanguins labiles. Pourquoi et comment bien prélever un échantillon? Transfusion clinique et biologique, 1999. **6**(6): p. 403-408.
66. Evaluation des produits sanguins labiles : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Juillet 2012. 2013.
67. L'utilisation clinique du sang en médecine interne, obstétrique pédiatrie, chirurgie et anesthésie traumatologie et soins aux brûlés : Organisation mondiale de santé (OMS), 2012.
68. Bouslama, M., et al. Contrôle de qualité des concentrés plaquettaires: expérience du centre de transfusion de Sousse (Tunisie). in Annales de Biologie Clinique. 2004.
69. Feteke, L., et al., Internal quality control of the blood products in the Lome National Blood Transfusion Centre. Tunis Med, 2008. **86**(7): p. 698-703.