



**Donnons
au sang**
*le pouvoir
de soigner*

RÔLE DU LABORATOIRE DE CONTRÔLE QUALITÉ DANS LES DOSSIERS D'ÉVALUATION DES PSL

Dr M.COLOMBAT
Responsable CQ NVAQ



Sommaire

1. Caractéristiques des PSL
2. Le CTE PSL et l'avis au demandeur
3. Exemples de dossiers plasma
 - 3.1 Analyses réalisées dans les dossiers plasma
 - 3.2 Plasma sécurisé conservé décongelé à +4°
 - 3.3 Nouvel automate de plasmaphérèse
 - 3.4 Plasma traité Intercept avec illuminateur LED



01

CARACTÉRISTIQUES DES PSL

Caractéristiques des PSL

Pourquoi?

Les **PSL** (produits sanguins labiles) sont des produits à usage thérapeutique qui obéissent à des **caractéristiques** qui conditionnent leurs indications et leur usage :

- Caractéristiques de **principe actif** : hémoglobine, plaquettes, protéines
- Caractéristiques de **présentation** et de forme thérapeutique : hématocrite, concentration plaquettaire, mais aussi étiquette de fond de poche, étiquette apposée par l'EFS
- Caractéristiques d'**innocuité** relative aux composés indésirables ou contaminants : leucocytes résiduels, amotosalen résiduel
- Caractéristiques de **conditions de conservation** : hémolyse, pH, facteur VIIIc
- Ces caractéristiques sont établies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Caractéristiques des PSL

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES

Décision du 3 juin 2025 fixant la liste
et les caractéristiques des produits sanguins labiles

NOR : TSSM2516090S

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES

Décision du 26 août 2025 modifiant la décision du 3 juin 2025
fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles

NOR : TSSM2524007S

**C'est le rôle des laboratoires de contrôle de s'assurer que ces caractéristiques
sont bien respectées sur les produits contrôlés**

Caractéristiques des PSL

Quelques exemples de caractéristiques

- **QPA**

- Un CGR unité adulte doit contenir plus de 40 g d'hémoglobine
- Un CPA doit contenir plus de $2 \cdot 10^{11}$ plaquettes



- **Présentation**

- Un CGR (non déplasmatisé) doit avoir un hématocrite entre 50 et 70%
- Un CP doit avoir une concentration plaquettaire > 600 G/l



- **Innocuité**

- Les PSL cellulaires doivent avoir un taux de GB résiduels $< 1 \cdot 10^6$ /unité
- L'amotosalen résiduel doit être $< 7,5 \mu\text{M}$ dans les CP et $< 2 \mu\text{M}$ dans les plasmas

- **Conservation**

- L'hémolyse des CGR doit être $< 0,8 \%$ en fin de durée de conservation
- Le pH des plaquettes doit être $> 6,4$ en fin de durée de conservation
- Le Facteur VIIIc des plasmas sécurisés doit être $> 0,7$ UI/ml dans 70% des cas





02

CTE PSL ET AVIS AU DEMANDEUR

Fonctionnement du CTE PSL

Comment fait-on évoluer la liste et caractéristiques?

Besoin initial

- d'un fournisseur d'équipement ou de DMU : je propose une nouvel automate d'aphérèse; je veux modifier la composition de mes DMU; la législation change et m'impose de changer le plastifiant des DMU; je demande l'augmentation de la norme pour l'amotosalen résiduel.....
- de l'EFS ou du CTSA : je voudrais que les plasmas aient une péremption plus longue; je voudrais pouvoir conserver les plaquettes 7 jours; je voudrais pouvoir conserver le plasma décongelé plus longtemps...

Fonctionnement du CTE PSL

Le fournisseur fait une demande au CTE PSL (Comité Technique d'Evaluation des PSL)

- Structure EFS d'information, instruction et décision avec représentants de la direction médicale, de la direction collecte et production, du service juridique, des achats nationaux
- Se réunit tous les mois :

Est-ce que l'EFS appuie ou non cette demande? Est-ce que nous avons les moyens de mener cette évaluation? Est-ce que c'est intéressant pour l'EFS de porter cette demande auprès des autorités?

Toute demande d'évaluation pouvant avoir un impact direct ou indirect sur la qualité des PSL rentre dans le champ d'application du CTE-PSL.

→ Le fournisseur ou le CTE dépose alors une demande d'avis scientifique auprès de l'ANSM

ANSM

ANSM: 4 CSP par an (Comité scientifique permanent dédié aux PSL)

→ l'ANSM donne son avis et les conditions d'évaluation nécessaires si c'est favorable

→ Elle s'appuie sur un texte : l'Avis au demandeur (2012) , qu'elle peut faire compléter selon le dossier de différentes analyses



Situation la plus fréquente :

- Phase 1 sur 30 PSL dans un ETS, destructif



Si phase 1 ok

- Phase 2 sur 200 PSL dans 2 ETS, non destructif

Si phase 2 ok

- Phase 3 : grande échelle sur tous les ETS

Les analyses de laboratoire sont complétées par des données de prélèvement, sur la tolérance donneur, l'inactivation virale, les données cliniques etc... selon le type de dossier

L'avis au demandeur

Les analyses de la phase 1 sont beaucoup plus nombreuses que les paramètres contrôlés en routine :

→ CGR : caractères réglementaires +

- dosage du potassium (mEq/L), dosage du sodium (mEq/L),
- pH, dosage du lactate (mmol/L), dosage du glucose (mmol/L),
- pO₂, pCO₂
- au moins l'un des dosages suivants : ATP, 2-3 DPG, comptage du pourcentage de sphérocytes.

→ Plaquettes : caractères réglementaires +

- signe de lyse plaquettaire : taux de LDH (UI/L),
- signe d'activation plaquettaire : recherche de l'expression de la p-sélectine (ng/mL) à la surface de la membrane plaquettaire par cytométrie de flux, ou p-sélectine soluble
- indice de tournoiement,
- volume plaquettaire moyen (VPM) (fL ou µm³).

L'avis au demandeur

Les analyses de la phase 1 sont beaucoup plus nombreuses que les paramètres contrôlés en routine :

→ Plasmas: caractères réglementaires +

- * Protéines plasmatiques : protéines totales (g/L), albumine et immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) (g/L).
- * Facteurs de coagulation : facteurs V, VIII, activité du fibrinogène, VII, II, IX, X, XI, Willebrand (antigène et activité) (UI/mL), antithrombine (% activité), protéine C et protéine S (% activité).
- * Protéines du système fibrinolytique : plasminogène et $\alpha 2$ antiplasmine (% activité).
- * Tests de coagulation : TQ (%) et TCA (ratio).
- * Marqueurs de l'activation de la coagulation : au moins 1 des 2 tests suivants : fragments 1+2 de la prothrombine (nmol/L), complexes TAT.
- * Marqueur de la contamination érythrocytaire : hémoglobine plasmatique dans le produit après décongélation (mg/L).
- * Marqueur de l'activation du complément : C3a et C5a ($\mu\text{g/L}$).
- * Dosage de l'activité de l'ADAMTS 13.

34 analyses versus 7 pour les contrôles de routine

L'ANSM demande de plus en plus souvent d'autres analyses que celles listées dans l'Avis au demandeur (TGT, recherche de microvésicules)

L'avis au demandeur

Les protocoles sont réalisés dans toutes les régions métropolitaines sur proposition du CTE-PSL mais les analyses de l'avis au demandeur sont prises en charge dans des laboratoires de contrôle spécialisés :

- Bordeaux et Nancy pour les analyses spécialisées plasma
- St-Etienne pour les analyses spécialisées CGR
- Nancy pour les analyses spécialisées plaquettes

➡ CSP ANSM

Questions complémentaires, investigations

Réponses de l'EFS et du fournisseur

Avis favorable (ou non)

Puis modification de la liste et caractéristiques



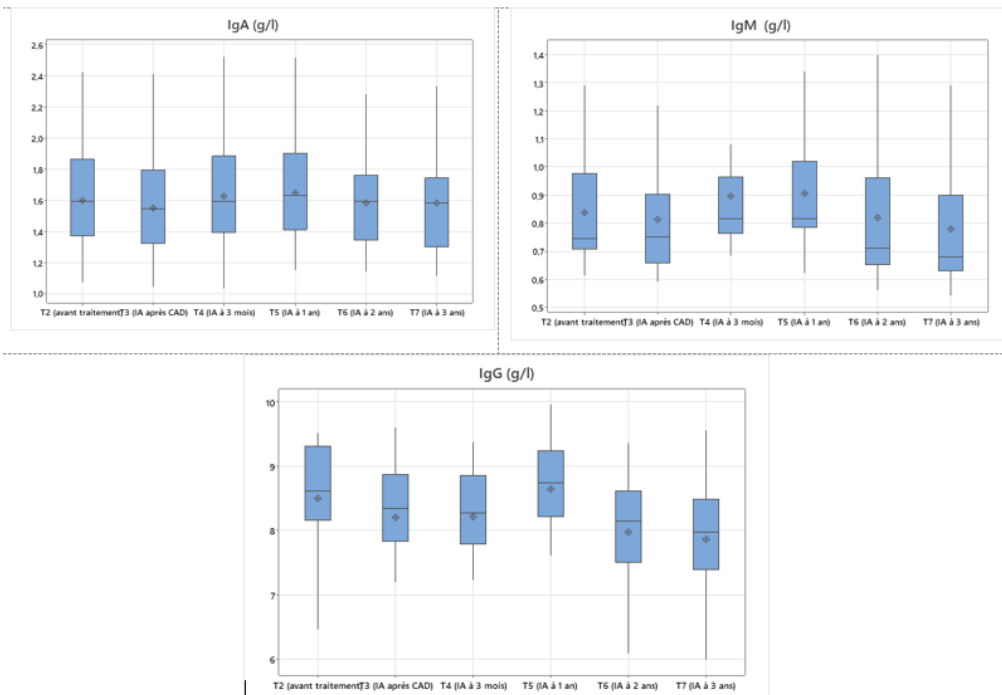
03

EXEMPLES DE DOSSIERS PLASMAS

Analyses réalisées sur les plasmas

→ Biochimie : protéines totales et spécifiques Albumine IgG IgA IgM

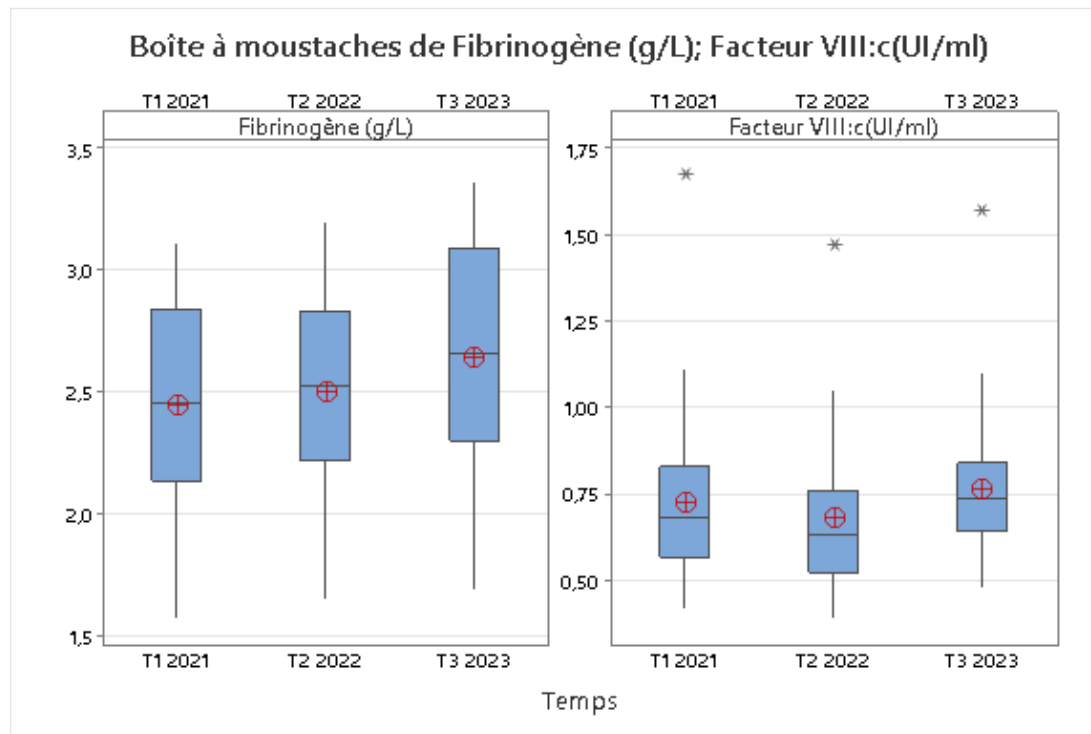
Pentra C200 Horiba®



→ Hémoglobine libre : Hémocue

Analyses réalisées sur les plasmas

→ Tests d'hémostase globaux, facteurs de coagulation, inhibiteurs de coagulation et protéines de la fibrinolyse (Starmax STAGO®)



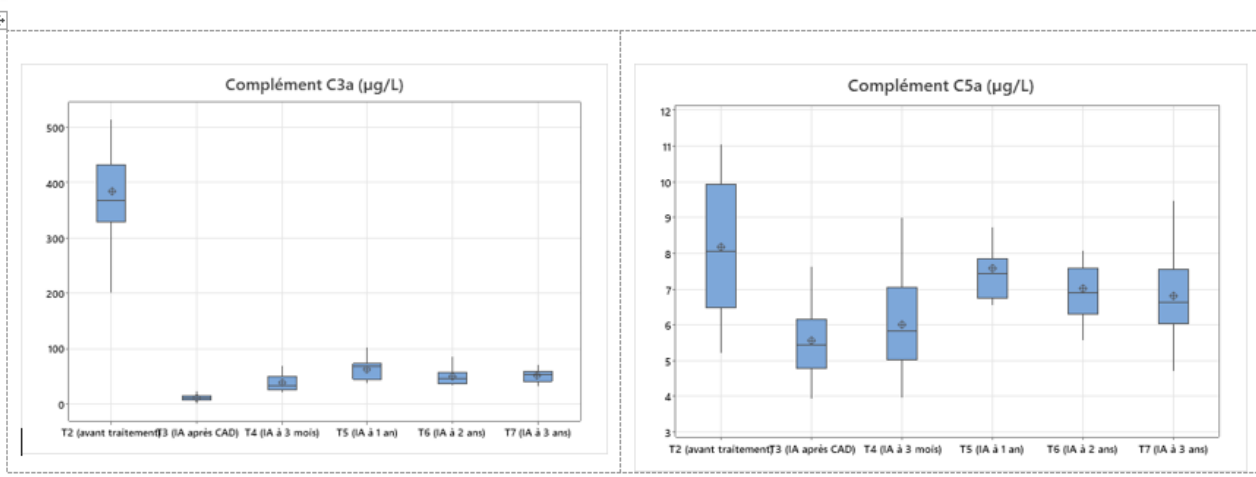
→ Les analyses sont parfois faites sur 3 ans : difficultés liées aux calibrations, lots de réactifs différents : les différences statistiquement observées sont-elles liées à la qualité du plasma ou aux conditions analytiques?

Analyses réalisées sur les plasmas

→ Marqueurs d'activation de la coagulation, activité de l'ADAMTS13, marqueurs d'activation du complément

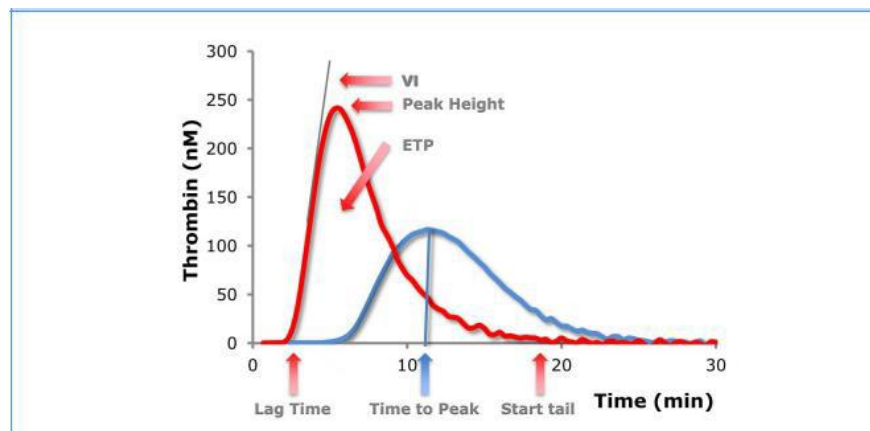


Techniques de microplaque (Evolis Biorad®)

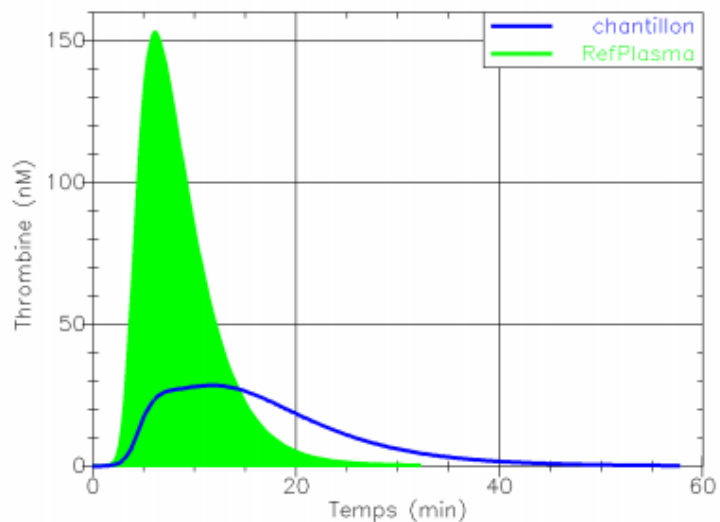


Analyses réalisées sur les plasmas

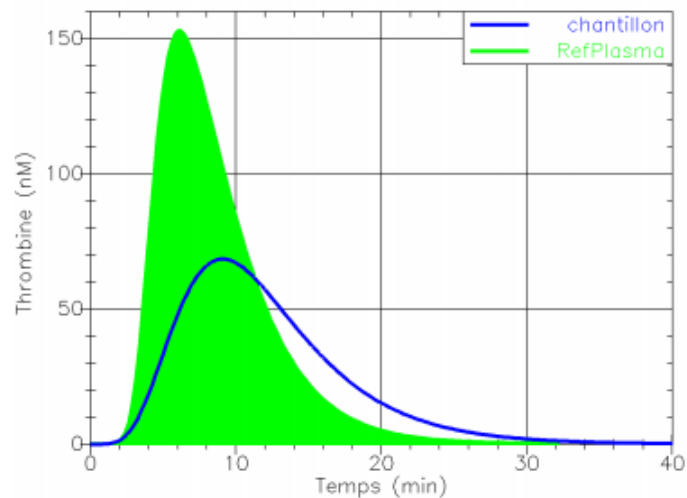
→ TGT : test de génération de thrombine (Genesis Stago®)



Thrombogramme plasma déficient VIII



Thrombogramme plasma déficient VIII dilué au ½ en pools de plasma normal



Exemples de dossiers plasmas: des bénéfices concrets

**Nouveaux
automates de
plasmaphérèse**

Back-up
disponible

**Plasma IA
traité en
illuminateur
LED conservé
3 ans**

Amélioration
technique
Extension
péremption
des PFCMIA

**Stabilité du
plasma traité
par amotosalen
et UVA
conservé 3 ans**

A venir :
péremption
3 ans pour
les plasmas
IA

**Plasma sécurisé :
durée de
péremption
prolongée de 1 à 3
ans**

Amélioration
gestion des
stocks;
permet de
transfuser en
isogroupe

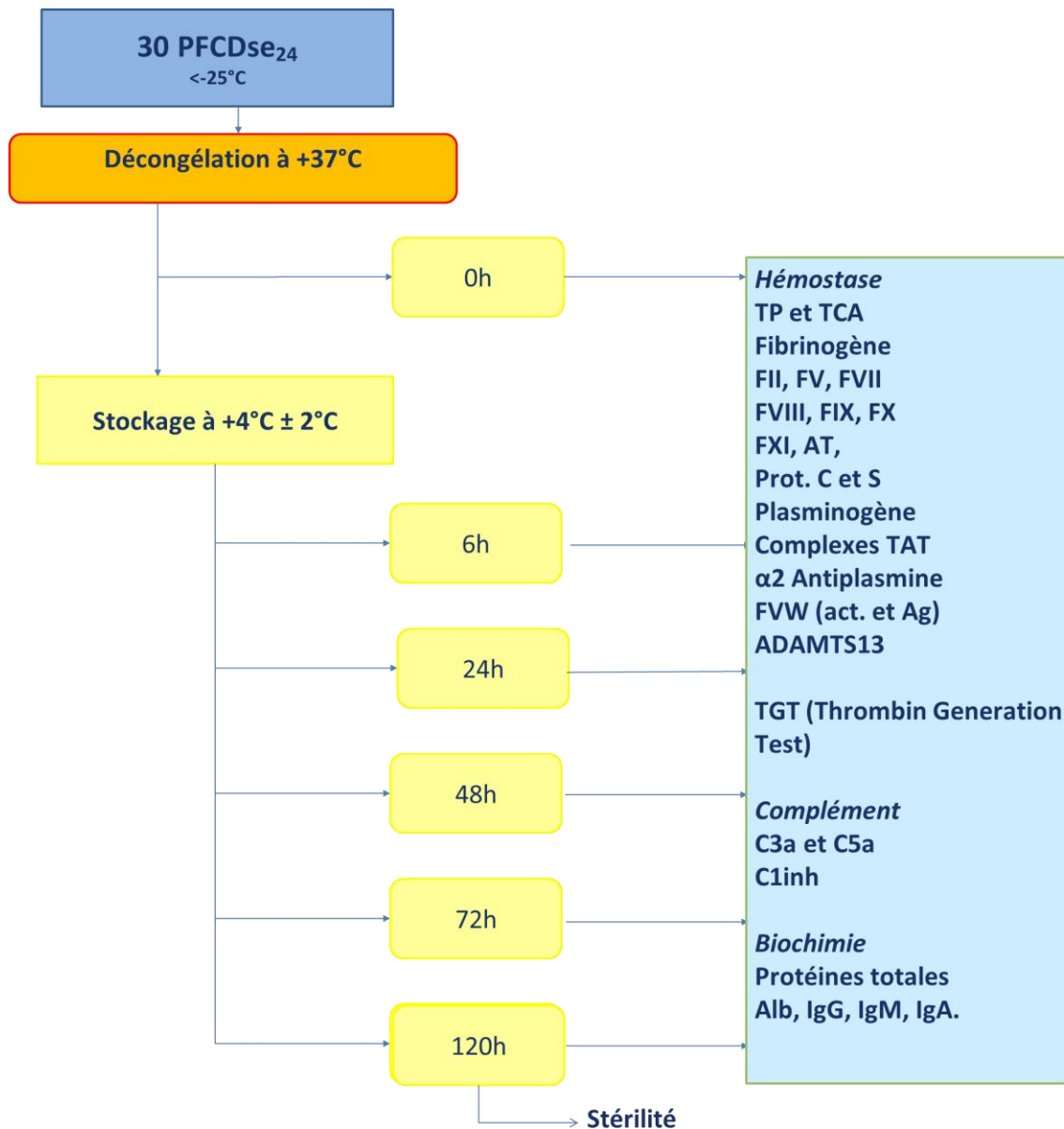
**Plasma sécurisé
décongelé et
conservé 5 jours à +
4°C**

Diminue le
délai de mise
à disposition
pour les UV

**Plasma prélevé en
DMU DEHP free**

Mise en
conformité
réglementation
européenne
DEHP

Plasma sécurisé décongelé et conservé 5 jours à + 4°C



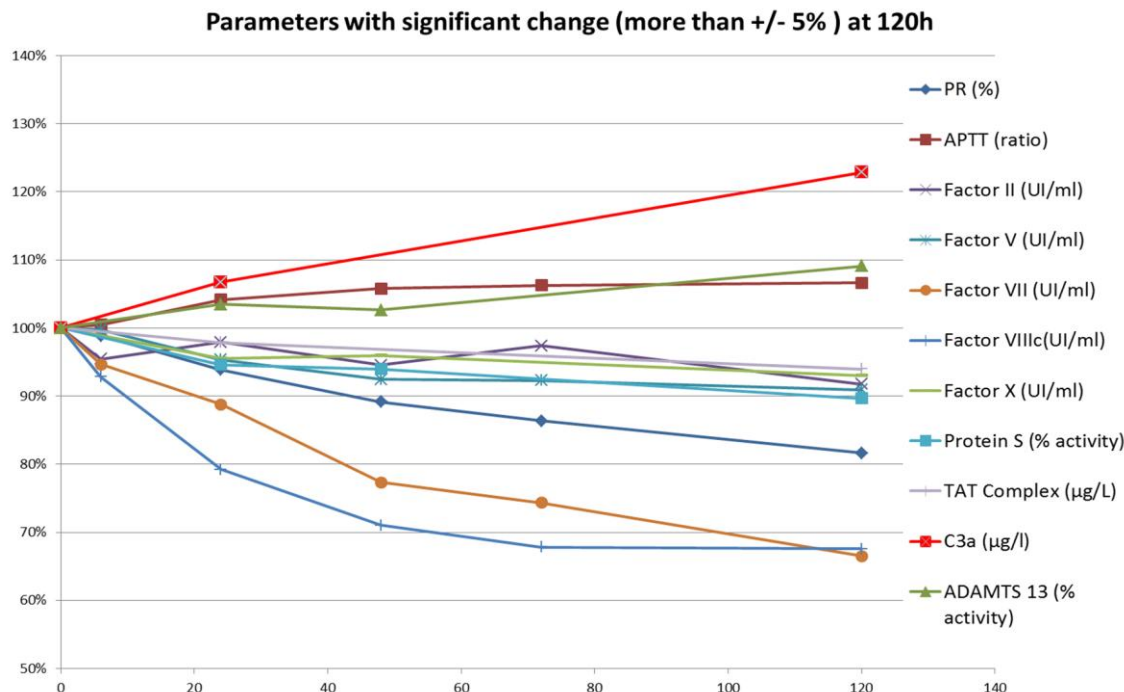
Plasma sécurisé décongelé et conservé 5 jours à + 4°C

Mesure de l'évolution par rapport au temps 0h

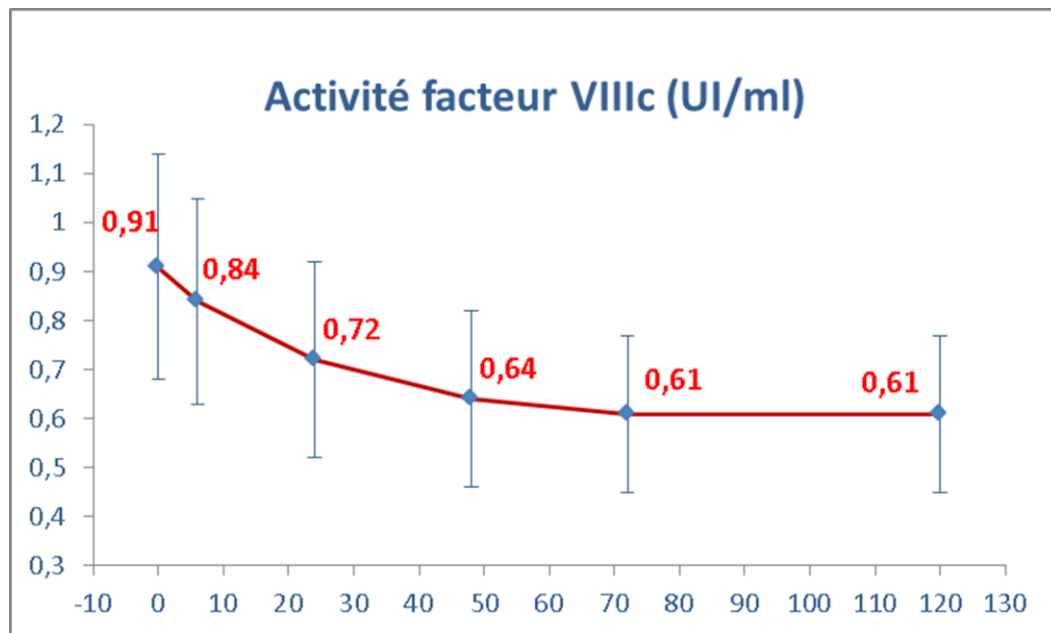
Certains paramètres n'évoluent pas de +/- 5% entre 0 et 5 jours : toutes les protéines, le fibrinogène, les facteurs IX, XI, la protéine C, l' AT, le plasminogène, le C1-inh, l'α2-antiplasmine, le C5a et les facteurs de Willebrand (Antigène et % d'activité) .

Certains paramètres évoluent de plus de 5% au cours du temps lors de la conservation à +4°C : TP, TCA, Facteurs II, V, VII, VIIlc, X, Protéine S, Complexes TAT, C3a et ADAMTS13.

Les facteurs les plus affectés sont le facteur VIIlc et le facteur VII.

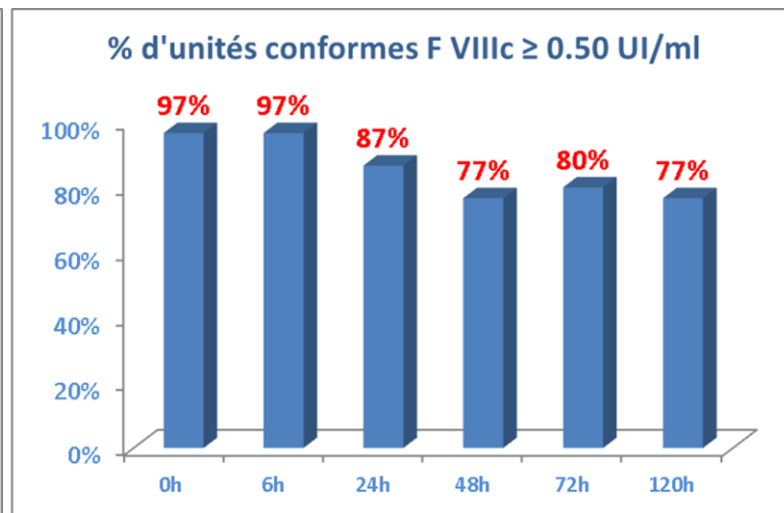
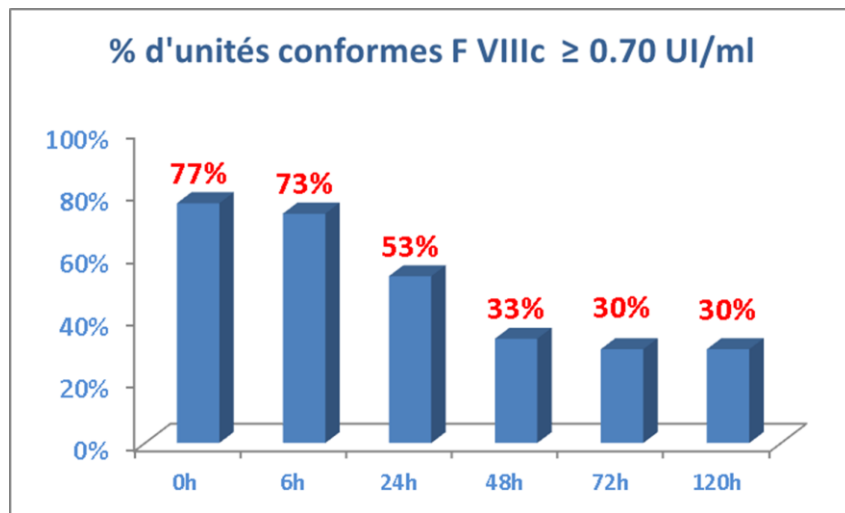


Plasma sécurisé décongelé et conservé 5 jours à + 4°C



diminution d'activité du facteur VIIIc nette dans les 24 premières heures, surtout dans les 6 premières.

Stabilisation de l'activité à environ -30% à partir de 72h.



Plasma sécurisé décongelé et conservé 5 jours à + 4°C

Une longue histoire....

- Analyses réalisées fin 2015
- Refus de l'ANSM de modifier la norme du facteur VIII
- Multiples échanges EFS/ANSM
- Avis favorable de l'ANSM en mai 2024 seulement pour les UV et UVI
- → Modification de la liste et caractéristiques

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Décision du 3 juin 2024 modifiant la décision du 4 juin 2020 modifiée fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles

« Décongélation

« Le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine est utilisé immédiatement et au plus tard dans les 24 heures après décongélation si conservé à une température comprise entre + 2 °C et + 6 °C.

« Toutefois, le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine peut être décongelé et conservé à une température comprise entre + 2 °C et + 6 °C jusqu'à 120 heures (5 jours) après décongélation en vue de sa délivrance. Dans ces conditions, au-delà de 24 heures de conservation, le plasma ne peut être délivré que pour la prise en charge des urgences vitales et des urgences vitales immédiates.

« Si une phase de transport intervient après décongélation, la température du plasma frais décongelé doit être maintenue entre + 2 °C et + 6 °C.

« Le plasma frais congelé sécurisé par atténuation d'agents pathogènes par amotosalen doit être utilisé immédiatement et au plus tard dans les 6 heures après décongélation. »|

Nouvel automate de plasmaphérèse

Tableau 3 : Durées des procédures et rendements

		Durée de procédures (min)	Vol sang traité (mL)	Volume ACD-A utilisé (mL)	Volume cible plasma (mL)	Volume Plasma réalisé machine (mL)
	Effectif	40				
	Moyenne	42	1949	190	650	649
	Ecart-type	4	165	14	0	4
	Médiane	40	1865	183	650	649
	Minimum	36	1757	173	650	627
	Maximum	50	2338	225	650	651

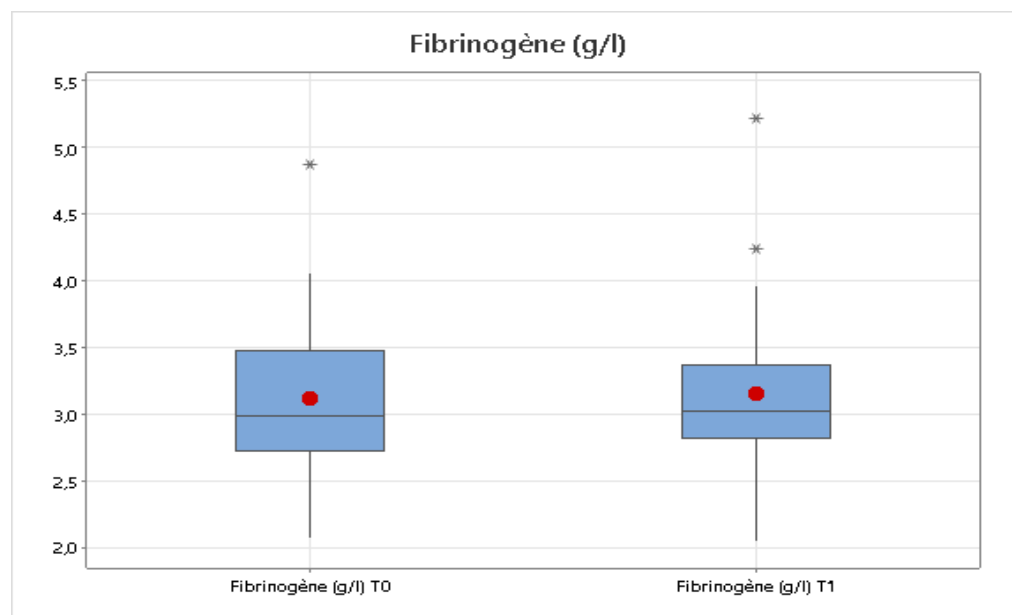
Tableau 6 : Constantes cyto-hématologique pré & post don

	<u>Pré-don</u>				<u>Post-don</u>			
	GB (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dL)	Hte (%)	Plaquettes (10 ³ /mm ³)	GB (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dL)	Hte (%)	Plaquettes (10 ³ /mm ³)
Effectif	40							
Moyenne	6,9	14,4	42,8	250,8	7,1	15,4	45,3	249,8
Ecart-type	1,7	1,1	2,9	52,2	1,6	1,3	3,5	50,2
Médiane	6,8	14,8	43,5	254,0	7,1	15,7	46,4	248,5
Minimum	4,3	12,0	35,8	122,0	4,6	12,6	38,1	150,0
Maximum	11,0	16,4	48,3	398,0	10,2	17,7	51,5	397,0

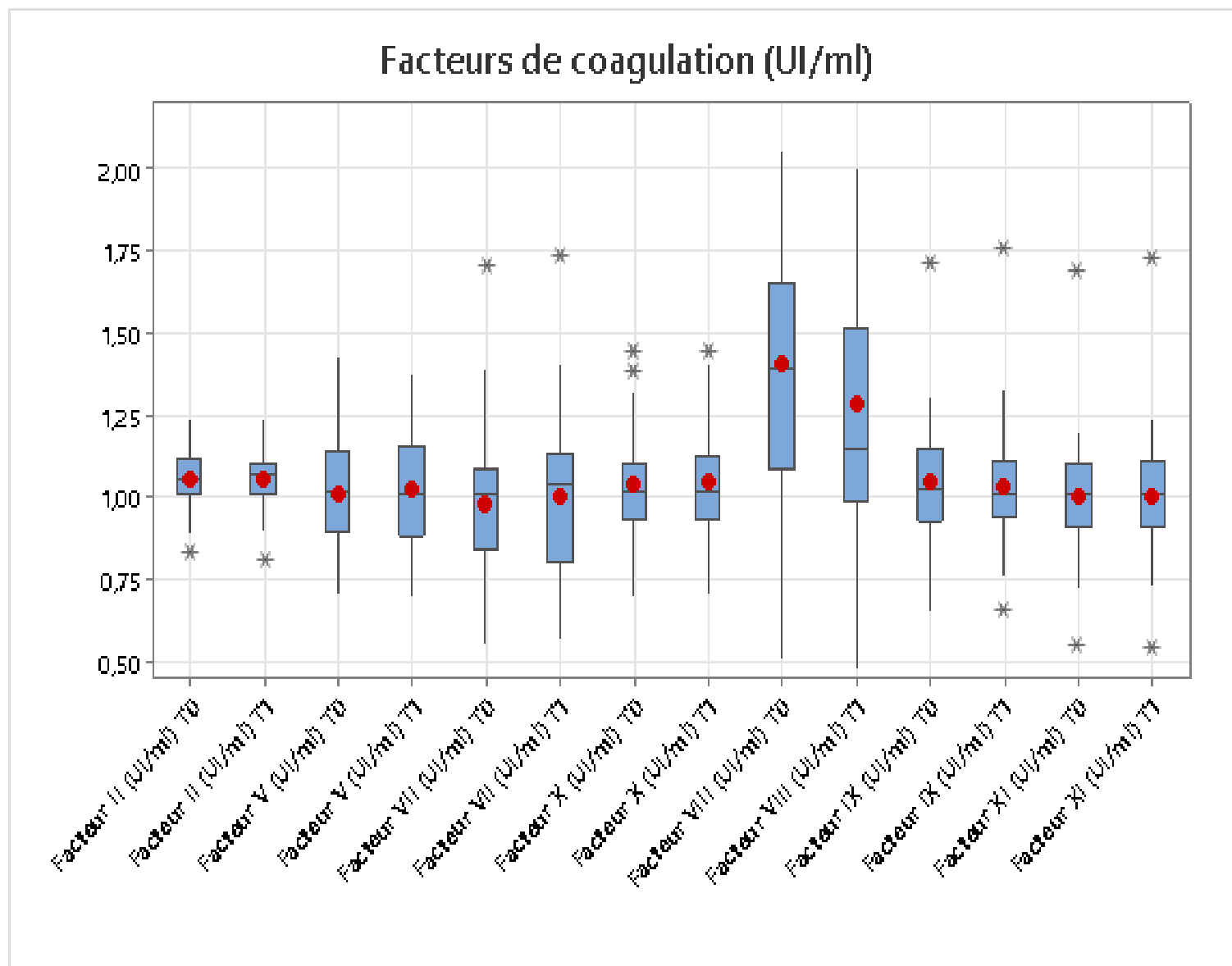
Nouvel automate de plasmaphérèse

Rapport CTE-PSL2024.002b Vf

	Concentration en globules blancs (10 ⁶ /L)	Protéines totales (g/L)	Volume (mL)	Facteur VIII (UI/mL)
	J0 (avant congélation)		T1 (après 1 mois)	
Cible	≤ 1	> 50	≥ 150	≥ 0.70
Moyenne	0.79	62.20	154	1.28
Ecart-type	0.511	2.836	2.85	0.565
Médiane	0.60	62.4	155	1.15
Minimum	0.15	58.4	145	0.48
Maximum	2.30	68.1	161	3.72
Effectif	33	33	33	33
Effectif NC	8	0	3	3
% de non-conformes	24%	0%	9%	9%

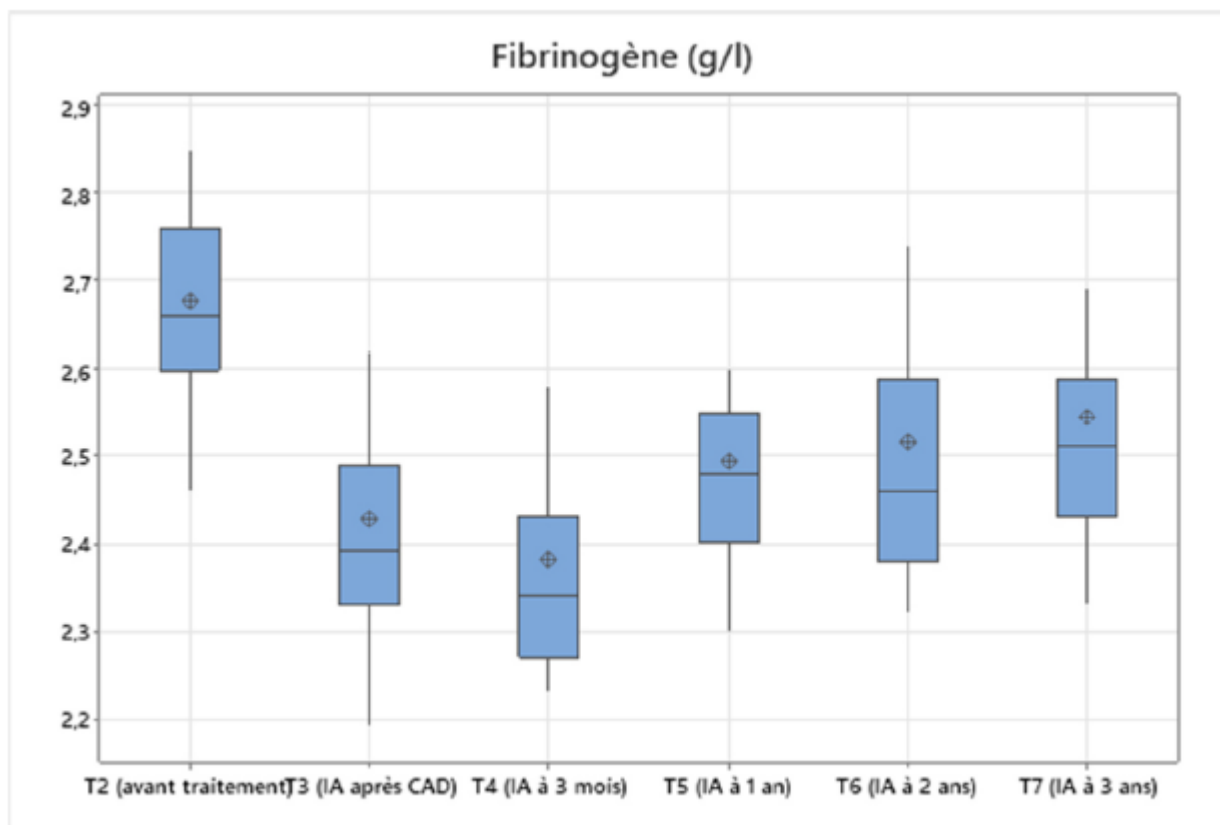


Nouvel automate de plasmaphérèse

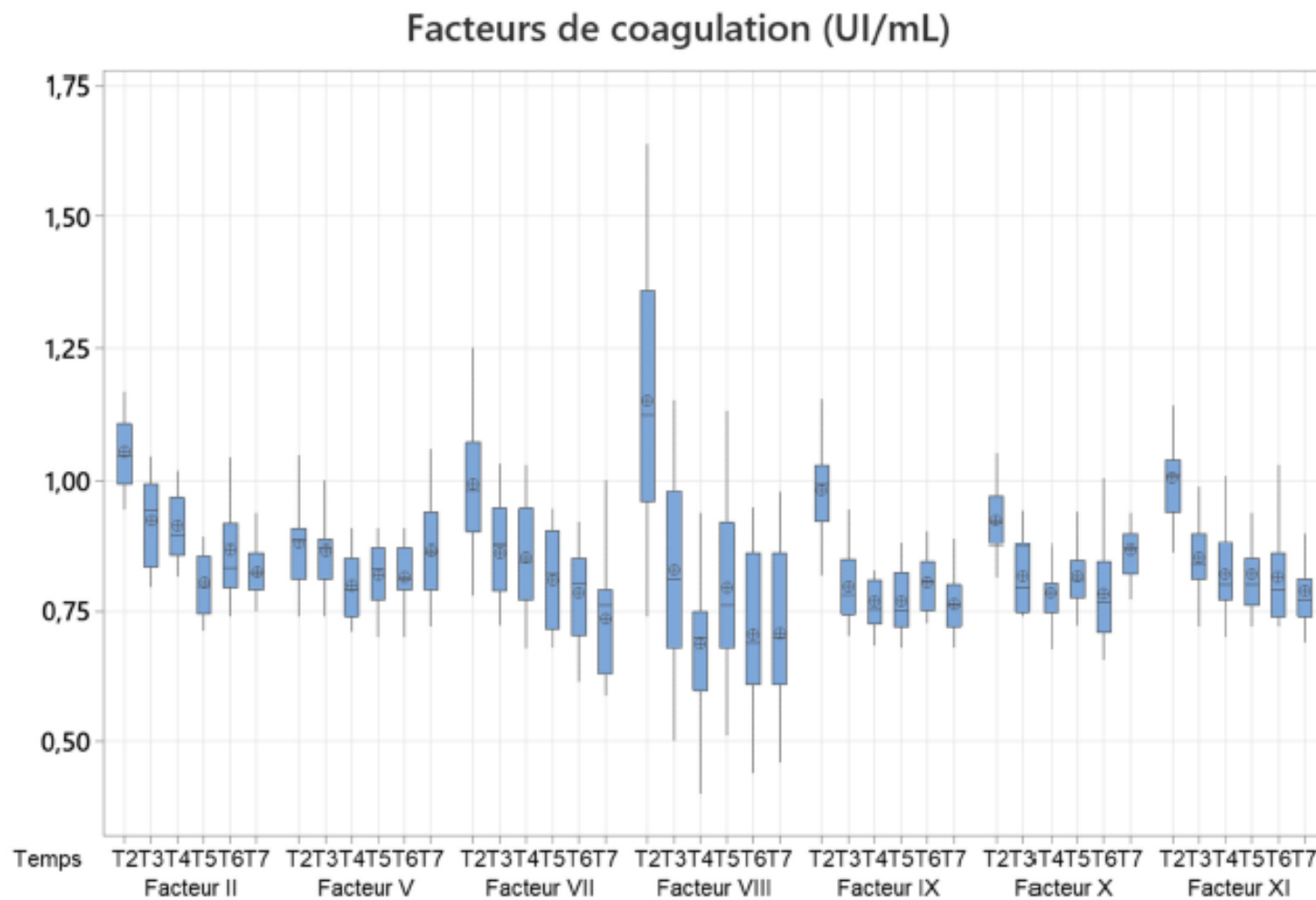


Plasma traité Intercept en illuminateur LED et conservé 3 ans

19 mélanges de 5 unités de plasma issu de sang total déleucocyté ont été préparés, puis répartis en 2 sous-unités, chacune connectée à un dispositif pour le plasma INT31 et traité par amotosalen et UVA (LED), avant adsorption par le CAD et congélation.



Plasma traité Intercept en illuminateur LED et conservé 3 ans





MERCI DE VOTRE ATTENTION

CONTACT

Marie COLOMBAT

marie.colombat@efs.sante.fr

+ 33 (0)6 89 41 41 86

+ 33 (0)5 56 90 83 92