

**PLAQUETTES CONSERVEES
A + 4°C
INTÉRÊT EN PRATIQUE CLINIQUE**



Dr Pierre MONCHARMONT
EFS AUVERGNE RHONE ALPES

INTRODUCTION

Les indications de transfusions plaquettaires ont été récemment revues avec la mise à disposition des nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (octobre 2015). Elles demeurent nombreuses et très variées.

En pratique quotidienne, et, en particulier en situation d'urgence, la disponibilité de concentrés de plaquettes (CP) peut être réduite en raison d'un stock limité.

INTRODUCTION

La faible durée de péremption des CP (5 jours) est, dans certaines circonstances, en partie responsable d'une telle situation.

Mettre à disposition des cliniciens et des patients des CP permettant de palier ce risque tout en assurant l'efficacité du produit et le maintien de la sécurité du patient, représente une avancée dans le domaine de la thérapeutique transfusionnelle.

CONSERVER LES PLAQUETTES A + 4°C UNE VIEILLE BONNE IDÉE ?

La conservation de plaquettes au froid a été pratiquée autrefois.

Dans un article publié en 1970 (Transfusion 1970;10:52-57), Roy et al. écrivaient : « Jusqu'à récemment, il était généralement admis que les concentrés de plaquettes humaines devaient être réfrigérés pendant et après leur séparation du sang total. La transfusion dans un temps court (six à huit heures) après leur prélèvement chez le donneur était recommandée et généralement pratiquée. »

Ils citaient à cette occasion deux publications :

- l'une de 1953 (Stefanini M et Dameshek New Engl J Med 1953;248:797-802),
- l'autre de 1964 (Gardner F et al. J Lab Clin Med 1964;43:196).

CONSERVER LES PLAQUETTES A + 4°C UNE VIEILLE BONNE IDÉE ?

Roy et al. montraient que le stockage à + 4°C jusqu'à 24 h :

- n'affectait pas la recirculation plaquettaire in vivo
- qu' à 24 h post-transfusionnelles, l'augmentation résiduelle des plaquettes était significativement plus haute pour les plaquettes stockées à + 22°C qu'à + 4°C.

CONSERVER LES PLAQUETTES A + 4°C UNE VIEILLE BONNE IDÉE ?

En 1973, Becker et al. (Transfusion, 1973;13:61-68) observaient que les CP conservés à + 4°C étaient meilleurs que ceux stockés à + 22° C (stabilité du pH, agrégabilité et morphologie).

Dans le traitement du saignement chez les patients thrombopéniques, les plaquettes conservées à + 4°C, de 24 à 72 h étaient supérieures à celles stockées à + 22°C (capacité à diminuer le temps de saignement et effet hémostatique).

Par contre, le temps de survie des plaquettes à + 4°C était constamment réduit à 2-3 jours.

CONSERVER LES PLAQUETTES A + 4°C UNE VIELLE BONNE IDÉE ?

L'emploi de plaquettes réfrigérées a été abandonné dans les années 70 sur la croyance que, pour être cliniquement efficaces, les plaquettes devaient être fonctionnelles sur le plan hémostatique et survivre plusieurs jours dans le torrent circulatoire notamment dans le cadre des transfusions prophylactiques (Pidcoke et al. Shock 2014;41 Suppl.1:51-53).

L'utilisation de CP conservés à température ambiante avait également pour but de réduire le nombre de transfusions prophylactiques.

PLAQUETTES CONSERVÉES A TEMPERATURE AMBIANTE VERSUS A + 4°C

Les plaquettes conservées au froid présentent de **nombreux changements** touchant notamment :

- La morphologie avec une évolution de la forme discoïde vers une forme plus sphérique
- La libération réduite des granules et des cytokines
- La production de microparticules qui est accrue
- L'expression des récepteurs de surface qui est altérée :
 - ✓ Modification de la conformation de l' $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ intégrine (sous forme activée)
 - ✓ Augmentation de l'expression de la P-sélectine
 - ✓ Externalisation de la phosphatidylsérine

Ces deux derniers marqueurs sont des marqueurs d'activation.

(Waters et al. Vox Sanguinis 2018 DOI: 10.1111/vox.12640)

PLAQUETTES CONSERVÉES A TEMPERATURE AMBIANTE VERSUS A + 4°C

Les plaquettes conservées à + 4° C présentent, potentiellement, un accroissement de leur durée de vie par une diminution de leur métabolisme lié :

- à une consommation plus faible de glucose
- une réduction de la production d'acide lactique
- un meilleur maintien du pH.

Le risque de contamination bactérienne est plus faible, la croissance bactérienne étant inhibée à basses températures.

(Waters et al. Vox Sanguinis 2018 DOI: 10.1111/vox.12640)

PLAQUETTES CONSERVÉES A TEMPERATURE AMBIANTE VERSUS A + 4°C

La recirculation des plaquettes conservées au froid est plus courte, de 2 à 4 jours contre 7 à 9 jours pour les plaquettes conservées à température ambiante (Waters et al. Vox Sanguinis 2018 DOI: 10.1111/vox.12640).

Cependant, les plaquettes **conservées à température ambiante** ont :

- Un effet hémostatique moins performant.
- Un risque de contamination bactérienne plus élevé (la température ambiante facilitant la croissance bactérienne). *Pour rappel, en France, les infections bactériennes transmises par transfusion en 2015 et 2016 étaient très majoritairement liées à des CP (Rapports d'activité hémovigilance 2015 et 2016 ANSM).*

PLAQUETTES CONSERVÉES A TEMPERATURE AMBIANTE VERSUS A + 4°C

A l'inverse, les plaquettes **conservées à +4°C** ont :

- Un effet hémostatique plus rapide et efficace.
- Un risque diminué de contamination bactérienne.

PLAQUETTES CONSERVÉES A TEMPERATURE AMBIANTE VERSUS A + 4°C

Une solution « intermédiaire » existe. **Elle consiste à remettre à température ambiante des plaquettes conservées à + 4° C de manière cyclique** (Milford EM and Reade MC Transfusion 2016;56:S140-S148)

Les lésions de stockage liées au froid (+ 4°C) sont réversibles si le stockage continu à cette température est inférieur à 12 - 18 heures.

En réchauffant des plaquettes à + 37°C pendant 30 minutes toutes les 12 heures, la réponse à l'agrégation est normale et la récupération au choc osmotique est meilleure que pour les plaquettes conservées à + 4° C en continu ou à température ambiante.

Cette pratique augmente également la durée de vie des plaquettes *in vivo*.

PLAQUETTES CONSERVÉES A TEMPERATURE AMBIANTE VERSUS A + 4°C

Une étude de Johnson et al. (Transfusion 2016;56:1807-1818) a comparé les plaquettes stockées à température ambiante, à +4°C et cryoconservées.

Par rapport aux plaquettes conservées à température ambiante,

- Des changements morphologiques sont observés.
- Le métabolisme glucidique est ralenti pour les plaquettes stockées à + 4°C, accéléré pour les plaquettes décongelées.
- Par contre, la phosphorylation oxydative n'est pas affectée par ces deux modes de stockage.
- L'agrégation est augmentée pour les plaquettes conservées à + 4°C, diminuée pour les plaquettes cryoconservées.
- Les deux modes de stockage entraînent une formation plus rapide du caillot et une augmentation de la production de microparticules.

EN PRATIQUE CLINIQUE

Les objectifs sont différents entre la prévention du saignement qui nécessite des temps de circulation longs donc la survie des plaquettes et le contrôle d'une hémorragie qui nécessite une initiation de la coagulation donc l'activation plaquettaire (Pidcoke et al. 2014 Shock 2014;41 Suppl.1:51-53).

EN PRATIQUE CLINIQUE

D'une manière synthétique, le questionnement sur l'utilisation de ces plaquettes conservées à + 4°C repose, en partie, sur les objectifs recherchés :

- ✓ Si l'objectif est **la survie**, ce sont les plaquettes conservées à température ambiante qui seront privilégiées.
- ✓ Si l'objectif est **l'obtention rapide d'une hémostase efficace**, ce sont les plaquettes conservées à + 4°C qui seront choisies.

EN PRATIQUE CLINIQUE

Dans le cadre du « Damage Control Resuscitation » et des protocoles de transfusions massives, la correction rapide de l'hémostase permet :

- de **limiter les pertes sanguines**
- de **réduire le nombre de transfusions.**

Rétablir **l'hémostase dans les 6 premières heures** après une hémorragie massive d'origine traumatique **augmente le taux de survie.**

EN PRATIQUE CLINIQUE

La transfusion rapide de CP lors d'hémorragie massive est actuellement pratiquée.

La durée de survie courte des plaquettes conservées à + 4°C ne représente pas un obstacle, la finalité recherchée, dans ce contexte, étant de parvenir, dans le temps le plus court possible, à une hémostase efficace.

Cet objectif est atteint plus efficacement avec l'emploi de CP conservés à + 4°C. Pour les plaquettes conservées à + 22°C, la récupération d'une fonction hémostatique complète requiert une à deux heures après la transfusion (Stubbs et al. Transfusion 2017;57:2836-2844).

EN PRATIQUE CLINIQUE

L'emploi de CP conservés au froid est intéressant pour assurer un approvisionnement satisfaisant dans certains contextes environnementaux :

- **Militaire**
- **Zones isolées, notamment rurales**
- **Logistique**

Le transport du sang total et des CP stockés à + 4°C dans des containers isothermes associés à des médicaments limiterait la contrainte logistique d'un transport de produits à des températures différentes (Pidcoke et al. 2014).

Ce point pratique faciliterait également la transfusion pré-hospitalière de CP (Stubbs et al. Transfusion 2017;57:2836-2844).

EN PRATIQUE CLINIQUE

Le 29 juin 2015, la Food and Drug Administration (FDA) autorisait, aux Etats Unis, l'utilisation de CP d'aphérèse conservés à entre + 1 et + 6° C sans agitation pendant 3 jours pour réanimer des patients victimes d'hémorragie aiguë.

**“Exceptions and Alternative Procedures Approved Under 21 CFR
640.120**

21 CFR 606.65(e) & 610.53(c)

a) To store apheresis platelets at refrigerator temperature (1-6 C) without agitation for up to 3 days. The cold stored platelets will only be used in the resuscitation of actively bleeding patients. The new storage conditions will be reflected in Circular of Information.”

L'utilisation de CP issus de sang total et stockés jusqu'à 3 jours chez les patients thrombopéniques a été approuvée par la FDA depuis les années 70 (Apelseth et al, ISBT Science Series 2017;12:488-495).

EN PRATIQUE CLINIQUE

Inconvénients d'une telle mesure

Le **temps de stockage court** imposé entraîne un taux de péremption très élevé de ces CP (jusqu'à plus de 80%; Stubbs et al. Transfusion 2017;57:2836-2844).

La **formation de caillot**. Le stockage entre +1 et + 6°C favorise la formation de caillot (Stubbs et al. Transfusion 2017;57:2836-2844).

EN PRATIQUE CLINIQUE

Inconvénients d'une telle mesure

Comment les palier ?

Le stockage de CP d'aphérèse en solution de conservation (PAS) dilue le fibrinogène à un taux qui prévient l'agrégation (Getz et al. Transfusion 2016;56:1320-1328).

Les CP en PAS stockés au froid ne présentaient pas d'augmentation des microparticules, ni d'expression de la P-sélectine ou de la phosphatidylsérine par rapport au CP en plasma et en PAS stockés à température ambiante (Getz et al. Transfusion 2016;56:1320-1328).

Les CP stockés au froid ayant un métabolisme réduit et conservant leur fonction hémostatique, ils pourraient être conservés plus longtemps que les CP à température ambiante (Stubbs et al. Transfusion 2017;57:2836-2844)

EN PRATIQUE CLINIQUE

Une équipe chinoise vient de montrer que des plaquettes stockées à + 4°C et **conservées entre 10 et 14 jours** présentaient :

- une numération plaquettaire
- une morphologie cellulaire
- une membrane cellulaire
- des structures cytoplasmiques
- des taux d'agrégation
- et des fonctions hémostatiques meilleures que des plaquettes **stockées à + 22°C** pendant 5 jours

(Yang et al. Transfusion 2018;58:736-747).

EN CONCLUSION

L'utilisation de CP stockés au froid (à + 4°C) :

- **Offre une plus grande efficacité hémostatique dans le traitement de l'hémorragie massive aiguë.**
- **Réduit le risque d'infection bactérienne transmissible par transfusion.**
- **Permet une durée de conservation plus longue entraînant une réduction des pertes par péremption avec les conséquences financières afférentes et une amélioration de la gestion du stock.**
- **Rend possible une extension d'utilisation à d'autres patients [Résultats préliminaires de l'étude de Strandenes et al. montrant que la transfusion de CP d'aphérèse stockés à + 4°C est efficace pour traiter le saignement post-opératoire de patients en chirurgie cardiaque lourde. Transfusion 2016;56 (suppl 4) S29].**

Merci de votre attention

Contact

Dr Pierre MONCHARMONT

 **e-mail : pierre.moncharmont@efs.sante.fr**

 **Tél. : +33 (0)4 78 65 60 76.**

