

EVALUATION DES TRANSFUSIONS PLAQUETTAIRES AU CHU DE CAEN



Agnès BAZIN¹, Angélique GALLET¹, Julie MAUNY¹

Leslie KOUAM YOUOGO¹, Farah KHEMIR^{1,2}, Michel DUPUIS⁴, Erwann QUELVENNEC^{3,4}, Gandhi DAMAJ²

¹Unité Hémovigilance, ²Institut d'Hématologie de Basse Normandie, ³Laboratoire HLA,
CHU, avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14033 CAEN CEDEX 9

¹Tel 02 31 06 32 19, GSM 06 63 54 87 88, fax 02 31 06 49 69, hemovigilance@chu-caen.fr

⁴Etablissement français du sang Hauts de France Normandie

PLAN

Introduction – Concentrés de plaquettes, focus en secteur protégé du service d'Hématologie du CHU de Caen et évaluations CHU Caen en 2021

1. Etude comparative en 3 périodes (2017, 2018, 2019)

2. Allo-immunisation dans le système HLA en 2019 (détection, déclaration)

3. Evolution des modalités de prescription et d'administration des concentrés plaquettaires au CHU de Caen (2021)

Conclusion - Transfusion plaquettaire, nouveaux axes de vigilance en 2020-2021

1. et 2. présentées le 3 juin 2021 à « Transfusion pratique en virtuel » - Société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle, relatives au secteur protégé d'Hématologie du CHU de Caen.

INTRODUCTION (1)

En moins de 20 ans, la transfusion plaquettaire a évolué, notamment au gré des changements de préparation des concentrés de plaquettes (CP) délivrés par l'Établissement français du sang, du CP d'aphérèse (CPA) au mélange de CP (MCP) inactivé par Amotosalen (IA) à péremption de 7 jours, parfois divisé.

Les 2 études menées en 2019 en **secteur protégé du service d'Hématologie du CHU de Caen** sont présentées et comparées aux données de l'établissement et à celles des rapports d'activité Hémovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

INTRODUCTION (2)

*Données EFS Hauts de France Normandie et CHU Caen (CURSUS-GUYOT WALSER INFORMATIQUE)

CP transfusés	2001	2010	2019	2020	2021 (1/1-31/8/2021)
CP cédés en France (Rapport d'activité Hémovigilance Afssaps-ANSM)	6% des PSL CP/CGR = 9,5% CPA/MCP = 7 148 276 CP	Normandie CPA/MCP = 3,5	11% des PSL CP/CGR = 13,4% MCP/CPA = 2 327 585 CP		
CP transfusés CHU Caen*	8% des PSL CP/CGR = 12% 1 657 CP (CPA)		21,4% des PSL CP/CGR = 32,8% MCP/CPA = 3,1 4 111 CP	23% des PSL CP/CGR : 34,8% MCP/CPA = 3,8 4 032 CP	23% des PSL CP/CGR : 36% MCP/CPA = 3,8 2800 CP (4200 ?)
CP transfusés CHU Caen Hématologie*	22% des PSL CP/CGR = 28% 821 CPA Septembre 2000-avril 2001 (591 CPA) 47% ≤ 3j	Janvier-avril 97% patients (≥ 5 CPA) dépistés Et 38% immunisés	47% des PSL CP/CGR = 91% 2 600 CP	47% des PSL CP/CGR = 89,9% 2 619 CP	

1. Etude comparative en 3 périodes (2017, 2018, 2019)

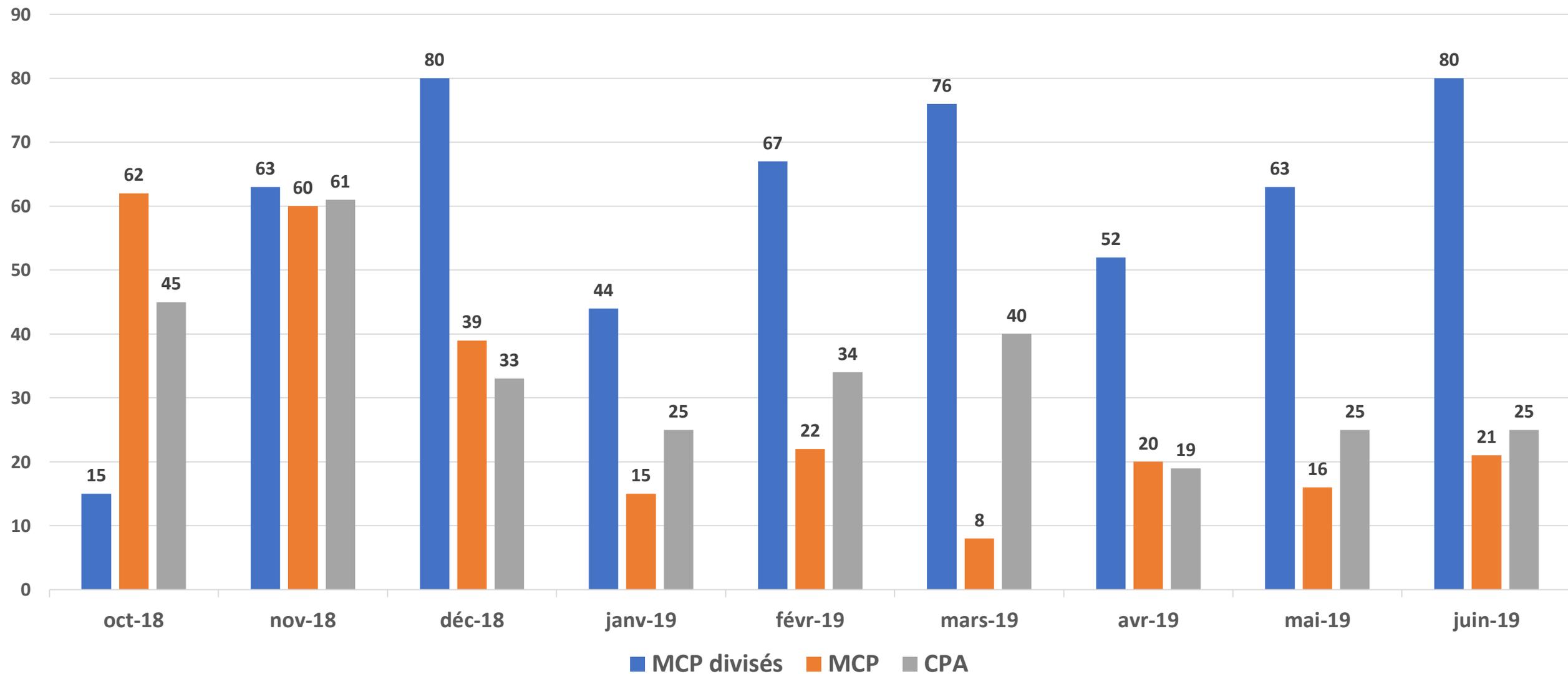


Leslie KOUAM YOUOGO



1. Etude comparative en 3 périodes (2017, 2018, 2019)

Evolution des CP transfusés – Secteur protégé-Hématologie-CHU Caen



Matériels et méthodes

→ Objectifs

- ❖ Evaluation des changements des CP
- ❖ Impact pour les patients

→ Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique

→ Patients en secteur protégé du service d'Hématologie clinique du CHU de Caen

→ Périodes d'étude : 1^{er} mai au 31 juin

- ❖ Année 2017 (période 1) : CPA et MCP non traités et durée de conservation jusqu'à 5 jours
- ❖ Année 2018 (période 2) : CPA et MCP + traitement Amotosalen et durée de conservation jusqu'à 5 jours
- ❖ Année 2019 (période 3) : CPA et MCP + traitement Amotosalen + division et durée de conservation jusqu'à 7 jours

→ Recueil des données (applications CHU Caen)

- ❖ Caractéristiques des produits transfusés (type, durée de conservation, qualifications/transformations...) et données immuno-hématologiques des patients, application CURSUS, Guyot Walser Informatique.
- ❖ Données sociodémographiques et médicales des patients (âge, sexe, poids, numération plaquettaire...), application CROSSWAY (dossier patient).

Résultats (1)

		Période 1	Période 2	Période 3
Nombre de CP transfusés		196	248	270
Nombre de patients transfusés		25	26	28
Caractéristiques des patients				
Sexe (N, %)	Homme	16 (64,0)	14 (53,8)	19 (67,9)
	Femme	9 (36,0)	12 (46,2)	9 (32,1)
Âge (années)	(Moyenne, écart-type)	61,3 (9,5)	53,4 (15,7)	58,6 (15,0)
Poids (kg)	(Moyenne, écart-type)	73,9 (14,0)	77,6 (13,7)	78,8 (14,7)
Facteur de risque de mauvais rendement* (N, %)	Aucun	46 (25,1)	81 (35,8)	55 (25,2)
	Au moins un	137 (74,9)	145 (64,4)	163 (74,8)
Par épisode transfusionnel				
Numération plaquettaire pré-transfusionnelle (G/L)	(Moyenne, écart-type)	15,3 (8,8)	16,6 (11,8)	19,5 (13,8)

* Contexte hémorragique, coagulation intravasculaire disséminée, fièvre, hépatosplénomégalie, traitement anticoagulant, infection.

Résultats (2)

		Période 1	Période 2	Période 3
Caractéristiques des CP transfusés				
Type de CP transfusés (N, %)	CPA	67 (34,2)	83 (33,5)	60 (22,2)
	MCP	129 (65,8)	165 (66,5)	210 (77,8)
				Dont 166 (79%) divisés et 44 (21%) non divisés
Compatibilité ABO (N, %)	Compatible	167 (85,2)	212 (85,5)	234 (86,3)
	Incompatible	29 (14,8)	36 (14,5)	36 (13,7)
Age du CP (N, %)	< 3 jours	58 (29,6)	89 (35,9)	69 (25,6)
	[3 -5[jours	138 (70,4)	159 (64,1)	185 (68,5)
	≥ 5 jours	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (5,9)
Quantité de produit actif (x10¹¹)	(Moyenne, écart-type)	4,5 (0,8)	4,3 (0,8)	4,5 (1,3)
Adéquation de la quantité de produit actif au poids du patient * (N, %)	Adaptée	162 (83,5)	172 (71,8)	151 (65,9)
	Non adaptée	32 (16,5)	71 (29,2)	178 (34,1)

* Quantité de produit actif recommandée = $0,5 - 0,7 \cdot 10^{11}$ pour 10 kg de poids

Résultats (3)

		Période 1	Période 2	Période 3
Impact patient				
Rendement transfusionnel plaquettaire (en classe)* (N, %)	<0,2	118 (61,8)	155 (64,9)	140 (63,1)
	≥0,2	73 (38,2)	84 (35,1)	82 (36,9)
Survenue d'effet indésirable receveur (N, %)	Aucun	193 (98,5)	242 (97,6)	269 (99,6)
	Au moins un	3 (1,5)	6 (2,4)	1 (0,4)
Patient(s) ayant reçu 2 CP ou plus en 24H au moins une fois (N, %)	Non	20 (80,0)	17 (65,4)	11 (39,3)
	Oui	5 (20,0)	9 (34,6)	17 (60,7)
Nombre moyen de CP reçu/jour/patient	(Moyenne, écart-type)	0,51 (0,27)	0,73 (0,72)	0,71 (0,39)

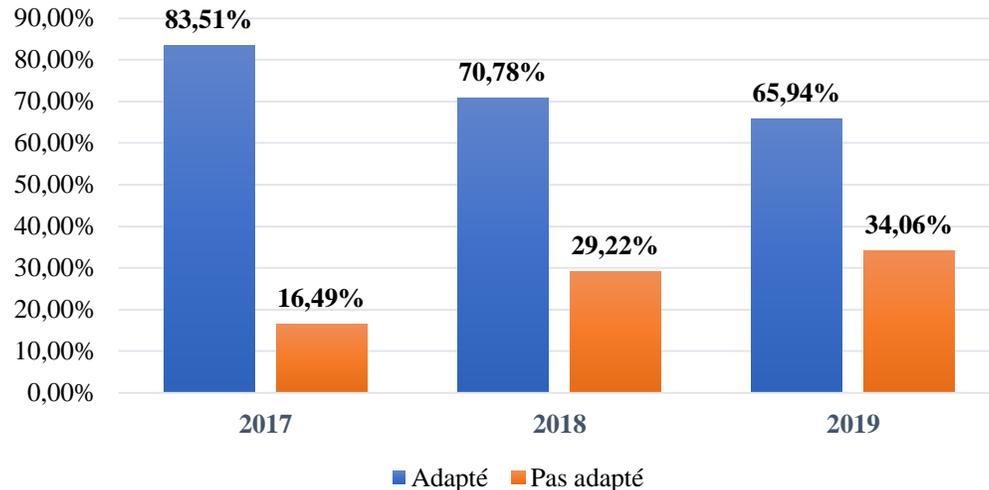
$$* \text{RTP} = \frac{(\text{numération plaquettaire post-transfusionnelle G/l}) - (\text{numération plaquettaire pré-transfusionnelle G/l}) * \text{poids (kg)} * 0,075}{\text{nombre de plaquettes transfusées (1011)}}$$

Conclusion

→ **Transfusion plus fréquente de CP de MCP**

→ **Transfusion plus fréquente de CP divisés de CP proches de péremption**

Adéquation de la QPA au poids du patient



→ **Majorité de rendements transfusionnels faibles**

→ **Conséquences chez les patients ?**
→ **Transfusion de plus de CP/patient**
→ **Transfusion plus fréquente de 2 CP/patient/jour**

2. Allo-immunisation plaquettaire dans le système HLA (détection, déclaration)



Farah KHEMIR



2. Allo-immunisation dans le système HLA (détection, déclaration)

L'allo-immunisation peut être responsable d'une inefficacité transfusionnelle plaquettaire et parfois même d'un état réfractaire (défini par l'absence d'efficacité de 2 transfusions successives¹).

Trois études randomisées ont tendance à confirmer l'absence de différence en terme d'allo-immunisation entre MCP et CPA déleucocytés ²⁻⁴.

¹ HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Octobre 2015/p50.

² Sintnicolaas K, Vriesendorp HM, Sizoo W, Stenfert Kroese WF, Haije WG, Hop WC, et al. Delayed alloimmunisation by random single donor platelet transfusions. A randomised study to compare single donor and multiple donor platelet transfusions in cancer patients with severe thrombocytopenia. Lancet 1981;1(8223):750-4.

³ Gmür J, von Felten A, Osterwalder B, Honegger H, Hörmann A, Sauter C, et al. Delayed alloimmunization using random single donor platelet transfusions: a prospective study in thrombocytopenic patients with acute leukemia. Blood 1983;62(2):473-9.

⁴ Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. N Engl J Med 1997;337(26):1861-9.

Matériel et Méthodes

Etude rétrospective monocentrique avec 3 critères d'inclusion :

- Avoir reçu au moins 1 CP,
- Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2019,
- En Secteur protégé du Service d'Hématologie du CHU de Caen.

Roadmap de ce travail :

1. Requête des patients selon les critères d'inclusion (CHU Caen, CURSUS)
2. Extraction des résultats de recherche et d'identification d'anticorps anti-HLA (EFS, INLOG)
3. Sélection des allo-immunisations post-transfusionnelles
4. Etude du rendement (formule CCI)
5. Déclaration des effets indésirables receveurs en hémovigilance (e-FIT)

Résultats – Discussion (1)

Au total **108 patients** inclus :

- Sexe ratio H:F de 1,42
- **76/108** atteints de leucémie aigue myéloïde LAM (70,4%)
- **41/108** admis en secteur protégé pour allogreffe (38%)
- 28/41 allogreffés pour LAM (68%)
- 19/108 patients décédés en 2019 (17,6%)

Résultats – Discussion (2) – CP transfusés

Cohorte de patients d'hématologie adulte hospitalisés en secteur protégé courant de l'année 2019

Caractéristiques	nombre (% or intervalle)
Nombre de patients étudiés	108
Total CGR transfusés en 2019, n	1469
Moyenne par patient, n (intervalle)	13.6 [0–50]
≥ 20 CGR en 2019,	25 (23.1%)
Médiane par patient	14 CGR/patient
Total CP transfusés en 2019, n	2054
Moyenne par patients, n (intervalle)	19 [1–92]
Médiane par patient	15 CP/patient
Type de CP :	
MCP, n (%)	1570 (76.4%)
MCP, moyenne par patient, n (intervalle)	14.5 [0–64]
CPA, n (%)	484 (23.6%)
CPA, moyenne par patient, n (intervalle)	4 [0–32]

**Ratio MCP/CPA de 3,24
(1570/484)**

Inversion du ratio MCP/CPA par rapport à 2010 : ratio 0,28⁵ (2626/9171) en Normandie, concordant avec l'évolution de la répartition des CP rapportée par l'EFS. En effet, entre 2005 et 2011, elle est passée d'une répartition inégale : 85 % CPA pour 15 % MCP à une répartition équivalente (50/50)¹

⁵ M. Faucon et al. *Transfusion Clinique et Biologique* 18 (2011) 338–419

¹ HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Octobre 2015

Résultats – Discussion (3) – Dépistage - immunisation

65% des patients (70/108) dépistés avant 1^{ère} transfusion plaquettaire en 2019

Cohorte de patients d'hématologie adulte hospitalisés en secteur protégé courant de l'année 2019

Caractéristiques	nombre (% or intervalle)
Dépistage avant la première transfusion de CP en 2019, n (%)	70 patients (64.8%)
Recherche AC anti-HLA classe I positive, n (%) ¹	14 AC positifs (20%)
Dépistage après la dernière transfusion de CP en 2019, n (%)	41 patients (38%)
Recherche AC anti-HLA classe I positive, n (%) ¹	12 AC positifs (29.3%)
Allo-immunisation (AI) anti-HLA post-transfusionnelle possible ou probable en 2019, n (%)	15 AI (13.9%)
Total des allo-immunisations anti-HLA, n (n patients ou % patients)	32 AI (28 patients ou 25.6%)
Post-transfusionnelle possible ou probable, avant 2019/ courant 2019	9 AI avant 2019/15 AI en 2019
Avant toute transfusion, n (%)	8 AI

¹ dépistage par Luminex™

100% des patients dépistés en 2010⁵

La recherche d'anticorps anti-HLA faisant partie du bilan systématique à l'admission en secteur protégé.

⁵ M. Faucon et al. *Transfusion Clinique et Biologique* 18 (2011) 338–419

Résultats – Discussion (4) - Immunisation

Pour les 15 patients allo-immunisés HLA en 2019 :

Médiane de 26 CP transfusés/patient en 2019 [10,42].

Rendement transfusionnel efficace à 21% (CCI ≥ 7 pour 91/427 CP).

Cohorte de patients d'hématologie adulte hospitalisés en secteur protégé courant de l'année 2019

Caractéristiques	nombre (% or intervalle)
Dépistage avant la première transfusion de CP en 2019, n (%)	70 patients (64.8%)
Recherche AC anti-HLA classe I positive, n (%) ¹	14 AC positifs (20%)
Dépistage après la dernière transfusion de CP en 2019, n (%)	41 patients (38%)
Recherche AC anti-HLA classe I positive, n (%) ¹	12 AC positifs (29.3%)
Allo-immunisation (AI) anti-HLA post-transfusionnelle possible ou probable en 2019, n (%)	15 AI (13.9%)
Total des allo-immunisations anti-HLA, n (n patients ou % patients)	32 AI (28 patients ou 25.6%)
Post-transfusionnelle possible ou probable, avant 2019/ courant 2019	9 AI avant 2019/15 AI en 2019
Avant toute transfusion, n (%)	8 AI

¹ dépistage par Luminex™

40% des patients dépistés

24 AI :
9AI/5 patients + 15 AI/15 patients

15-25% d'état réfractaire en milieu d'oncohématologie. ⁷⁻¹⁰

⁷ Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008; 142:348.

⁸ Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105:4106.

⁹ Legler TJ, Fischer I, Dittmann J, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol* 1997; 74:185.

¹⁰ Klingemann HG, Self S, Banaji M, et al. Refractoriness to random donor platelet transfusions in patients with aplastic anaemia: a multivariate analysis of data from 264 cases. *Br J Haematol* 1987; 66:115.

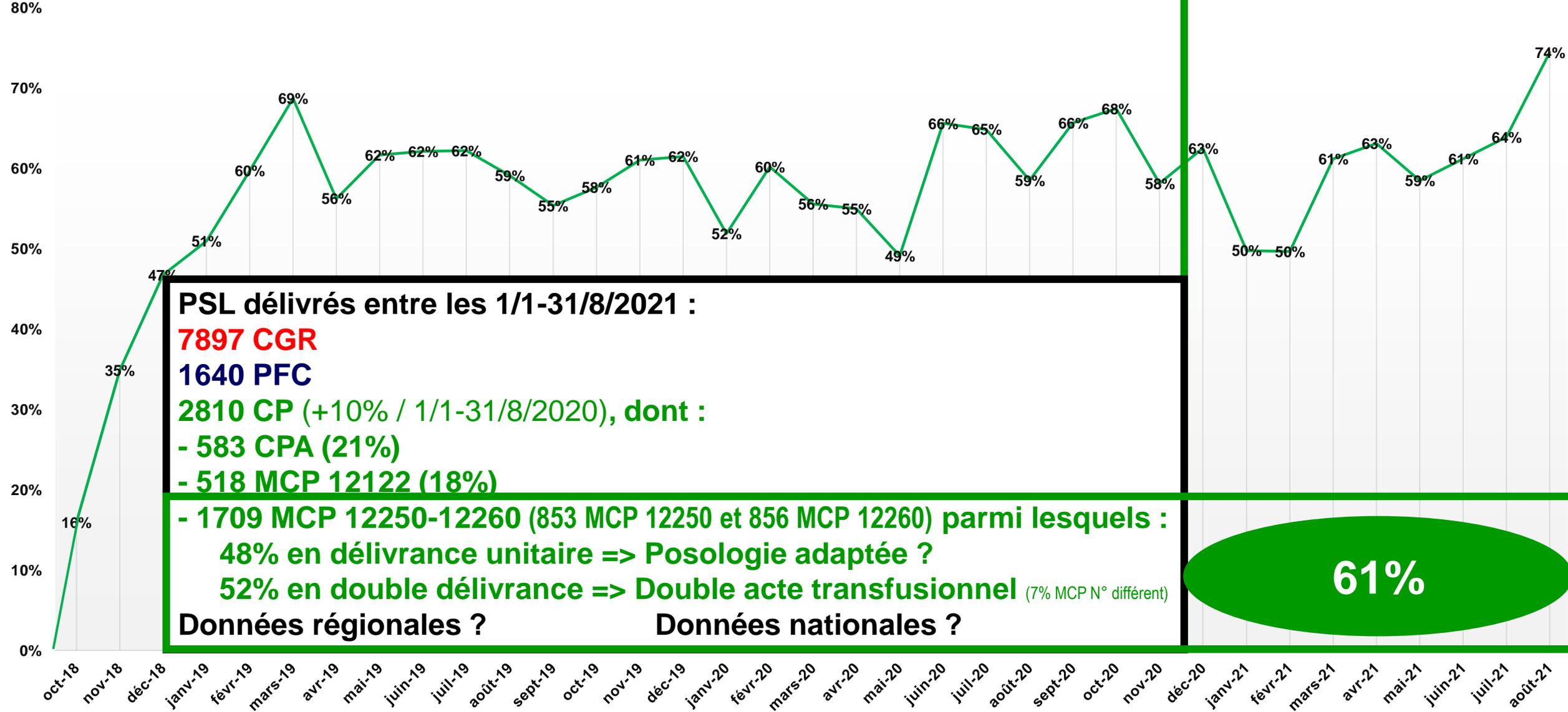
Conclusion

A l'issue de ce travail, 24 EIR d'allo-immunisation HLA ont été déclarés sur e-fit (2 successives chez 4 patients).

La sous-estimation de cet EIR, conséquence d'un sous-dépistage et d'une sous-déclaration, incite à rappeler l'importance du dépistage des immunisations HLA surtout chez les patients à haut risque d'AI, afin d'optimiser leur prise en charge transfusionnelle (CPA HLA typés).

3. Evolution des modalités de prescription et d'administration des concentrés plaquettaires (2021)

% CP délivrés 12250-12260/CP - CHU Caen - 01/01/2017 au 31/08/2021



PSL délivrés entre les 1/1-31/8/2021 :

7897 CGR

1640 PFC

2810 CP (+10% / 1/1-31/8/2020), dont :

- 583 CPA (21%)

- 518 MCP 12122 (18%)

- 1709 MCP 12250-12260 (853 MCP 12250 et 856 MCP 12260) parmi lesquels :

48% en délivrance unitaire => Posologie adaptée ?

52% en double délivrance => Double acte transfusionnel (7% MCP N° différent)

Données régionales ?

Données nationales ?



3. Evolution des modalités de prescription des CP (données CHU Caen-CURSUS)

1/1-31/8/2020 :

2 549 CP délivrés pour 520 receveurs

2 194 ordonnances de CP

1/1-31/8/2021 :

2 810 CP délivrés pour 522 receveurs (dont 89% \geq 50kg)

2 292 ordonnances de CP (+5%)

Prescriptions antérieures non complètes sur CURSUS...

Et, données CURSUS :

Renseignements cliniques difficiles à analyser,

Taux plaquettes difficile à analyser,

Et, aucun signalement en Hémovigilance...

Entre 1/1 et 31/8/2021 :

36% des ordonnances de CP ont conduit à la délivrance d'1 CP 12250 ou 12260

(d'en moyenne 3,2 10^{11} plq ; adapté chez patient de 46 kg).

⇒ Proportion de CP délivrés sous dosés ?

(/89% des receveurs de CP \geq 50kg, en l'occurrence 50-145kg, 78kg en moyenne).

3. Evolution des modalités de prescription et d'administration des concentrés plaquettaires

% CP délivrés 12250-12260/CP - CHU Caen - 01/01/2017 au 31/08/2021



PSL délivrés entre les 1/1-31/8/2021 :

7897 CGR

1640 PFC

2810 CP (+10% / 1/1-31/8/2020), dont :

- 583 CPA (21%)

- 518 MCP 12122 (18%)

- 1709 MCP 12250-12260 (853 MCP 12250 et 856 MCP 12260) parmi lesquels :

48% en délivrance unitaire => Posologie adaptée ?

52% en double délivrance => Double acte transfusionnel (7% MCP N° différent)

Données régionales ?

Données nationales ?

2021

61%

3. Evolution des modalités d'administration des CP

Acte transfusionnel doublé (19% des transfusions plaquettaires) :

- ⇒ **Double réception (12250/12260 + précision code produit demandée CURSUS),**
- ⇒ **Deux contrôles ultimes au chevet du patient,**
- ⇒ **Deux tubulures,**
- ⇒ **Deux poses,**
- ⇒ **Double traçabilité (12250/12260).**

CP en stockage intermédiaire (agitateur...)

Pose second CP parfois décalée (autres actes de soins-autres patients, patient transféré...)

Et, selon les contextes :

- ⇒ **Majoration risque septique (patients souvent immunodéprimés) ?**
Deux entrées en chambre et deux connexions sur voie veineuse (souvent centrale).
- ⇒ **Prise en charge plus compliquée**
En urgence vitale notamment.
- ⇒ **Charge du travail infirmier majorée.**
- ⇒ **Et risque d'erreur ?**

A l'opposé de la tendance des CGR en prescription unitaire.

3. Evolution des transfusions plaquettaires/patient

- Conséquences chez les patients ?
- Transfusion de plus de CP/patient
- Transfusion plus fréquente de 2 CP/patient/jour

Conséquences de délivrance d'un seul MCP 12250-12260 (risque sous-dosage)

Hémorragiques (purpura, bulles endo-buccales, autres...) ?

Conséquences de délivrance de 2 MCP 12250-12260 (19% des délivrances de CP)

- Septiques ?
- Immunologiques (7% MCP de numéro différent) ?
- **Transfusion amputée d'un volume de tubulure (14-28ml ; environ 10% d'un MCP 12250-12260).**

MCP 12250-12260	Volume (ml)	Nombre plaquettes (10^{11})	Nombre plq (10^9)/ml
Min	141	2,2	1,22
Max	224	4,7	2,18
Moyen	192	3,24	1,69

En 2021, prescription plaquettaire simple/contenu et efficacité biologique et clinique incertains...

CONCLUSION (1)

Malgré les limites de ces études, courtes, rétrospectives, et même si le contexte des patients (pathologies, traitements...) a évolué, la prescription d'un CPA « frais » (HLA compatible et ajustée avec l'EFS, avec rendement à H1), s'est muée en prescription quantitative, répétée, voire pluriquotidienne chez un même patient, sans suivi HLA et sans adaptation de la stratégie transfusionnelle de patients pourtant immunisés.

Conséquences ?

- **Prescripteur ?**

- **Transfuseur (infirmier) :**

⇒ **Multiples actes transfusionnels compliquent la prise en charge du patient et majorent la charge de travail des infirmiers.**

- **Patient (hémorragique, immunologique, infectieux...) ?**

CONCLUSION (2)

L'hémovigilance s'est-elle adaptée à cette mutation ?

Traçabilité

=> Double vigilance (en temps réel).

Elle serait facilitée par la généralisation des **codes produit et N° de prélèvement concaténés (codes barres)**.

Effets indésirables receveurs :

=> Recherche active des allo-immunisations HLA.

=> Surveillance rapprochée des transfusions plaquettaires (inefficacités transfusionnelles, complications hémorragiques / prescription CPA HLA compatibles...).

La perspective d'une nouvelle vigilance - médecine transfusionnelle ?

En remerciant vivement

Les médecins et infirmiers d'Hématologie et leurs responsables,

Les médecins de l'EFS Caen,

Et tous ceux qui ont soutenu ce travail.

Avec un grand Merci à Leslie et à Farah.