

**ANNEE 2023**

N°

Gestion des stocks de concentrés de globules rouges à l'EFS de Bourgogne-Franche-Comté  
en période de tension : étude de deux alertes en 2021 et 2022 et de leurs conséquences.

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

11 octobre 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Arthur BACH

Né le 15/05/1995

A COLMAR

## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**ANNEE 2023**

N°

Gestion des stocks de concentrés de globules rouges à l'EFS de Bourgogne-Franche-Comté  
en période de tension : étude de deux alertes en 2021 et 2022 et de leurs conséquences.

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

11 octobre 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Arthur BACH

Né le 15/05/1995

A COLMAR

Année Universitaire 2023-2024  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2023

Doyen :  
Assesseurs :

**M. Marc MAYNADIÉ**  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

			<b>Discipline</b>
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	<b>BEDANE</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Moncef	<b>BERHOUMA</b>	Neurochirurgie
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Mathieu	<b>BLOT</b>	Maladies infectieuses
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophtalmologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN (WILSON)</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophtalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Philippe	<b>KADHEL</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie

M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	Pierre	<b>MARTZ</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique (Disponibilité du 01/06/2023 au 31/05/2024)
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Emmanuel	<b>SIMON</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	<b>TRUC</b>	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénérologie (Mission temporaire à Londres du 01/09/2023 au 31/08/2025)
M.	Bruno métaboliques	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/11/2021 au 31/10/2024)
Mme	Monique	<b>DUMAS</b>	(01/06/2022 au 31/05/2025)
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2022 au 31/08/2025)
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	(02/11/2022 au 31/10/2025)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			<b>Discipline Universitaire</b>
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Julie	<b>BARBERET</b>	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	<b>BASMACIYAN</b>	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Guillaume	<b>BELTRAMO</b>	Pneumologie
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie (Disponibilité du 17/04/2023 au 16/04/2024)
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	<b>DERANGER</b>	Histologie
M.	Jean-David	<b>FUMET</b>	Cancérologie radiothérapie
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	David	<b>GUILLIER</b>	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	<b>MARIET</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Thomas	<b>MOUILLOT</b>	Physiologie
M.	Maxime	<b>NGUYEN</b>	Anesthésie réanimation
M.	Alain	<b>PUTOT</b>	Gériatrie (Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	<b>TINEL</b>	Néphrologie
M.	Antonio	<b>VITOBELLO</b>	Génétique
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES**

M.	Ludwig Serge	<b>AHO GLELE</b>	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	<b>AHOSSI</b>	Odontologie
M.	Jacques	<b>BEURAIN</b>	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	<b>PINOIT</b>	Pédopsychiatrie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Katia	<b>MAZALOVIC</b>	Médecine Générale
Mme	Claire	<b>ZABAWA</b>	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>COMBERNOUX-WALDNER</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jérôme	<b>BEAUGRAND</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Alexandre	<b>DELESVAUX</b>	Médecine Générale
M.	Olivier	<b>MAIZIERES</b>	Médecine Générale
Mme	Ludivine	<b>ROSSIN</b>	Médecine Générale

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

#### PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

#### PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
----	----------	---------------------	---------

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	<b>CRANSAC</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël BASTIE

Membres : Monsieur le Professeur Sylvain AUDIA

Madame le Docteur Marie-Luce BOËNNEC

Madame le Docteur Maud MARCANDETTI

Monsieur le Docteur Christian NAEGELEN

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »*

## DEDICACES ET REMERCIEMENTS

### **Au Président du jury, Monsieur le Professeur Jean-Noël BASTIE :**

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

### **A ma Directrice de thèse, Madame le Docteur Marie-Luce BOËNNEC :**

Je suis profondément reconnaissant pour la disponibilité, la patience, le soutien et les encouragements constants qui ont été essentiels tout au long de ce travail. Cette expertise et cette bienveillance m'ont non seulement aidé pour ce travail, mais m'ont aussi apporté une assurance permettant de m'épanouir. Pour tout cela un grand merci.

### **A Monsieur le Professeur Sylvain AUDIA :**

Je vous exprime ma profonde gratitude pour avoir accepté d'évaluer ce travail malgré une sollicitation tardive.

### **A Monsieur le Docteur Christian NAEGLIN :**

Mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail et pour votre contribution à la partie sur la gestion des stocks.

### **A Madame le Docteur Maud MARCANDETTI :**

Merci beaucoup pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail. Votre contribution a été un soutien précieux. Merci également d'avoir accepté de faire partie du jury.

### **A Madame le Docteur Mylène FLAMMANG :**

Je tiens à te remercier profondément pour ton aide et ta participation du début à la fin de ce travail. Un grand merci également pour m'avoir formé pendant mon stage à l'EFS.

### **A Madame le Docteur Marine BRANGER :**

Merci sincèrement pour l'encadrement et pour ma formation en immuno-hématologie dont j'ai pu profiter au cours de mon stage à l'EFS.

### **A l'équipe de l'EFS de Dijon :**

Je vous remercie tous chaleureusement pour votre accueil, vos conseils précieux et votre gentillesse.

### **A mes co-internes :**

Je tiens sincèrement à vous remercier toutes et tous. Partager mes stages et le quotidien au laboratoire avec vous a été une expérience enrichissante à tous points de vue. Votre bonne humeur a rendu chaque jour plus agréable et mon parcours à Dijon unique.

### **A ma famille :**

Merci pour votre amour et votre soutien !

# TABLES DES MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>18</b>
<b>I. LE CIRCUIT DES PSL : DU PRELEVEMENT A LA TRANSFUSION</b>	<b>19</b>
1) <b>PRELEVEMENT</b>	<b>20</b>
1. LES 2 PRINCIPAUX TYPES DE DON	20
2. LES CONTRE-INDICATIONS AU DON	21
2) <b>PREPARATION</b>	<b>22</b>
1. DELEUCOCYTATION	22
2. AJOUT D'UNE SOLUTION DE CONSERVATION	22
3) <b>QUALIFICATION BIOLOGIQUE DES DONS</b>	<b>23</b>
4) <b>DISTRIBUTION/DELIVRANCE</b>	<b>23</b>
1. DIFFERENCE DISTRIBUTION/DELIVRANCE	24
2. LES DIFFERENTS CIRCUITS DE DELIVRANCE D'UN PSL	24
3. ORGANISATION DE LA DELIVRANCE ET DE LA DISTRIBUTION DANS LA REGION BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	25
5) <b>TRANSFUSION</b>	<b>26</b>
1. URGENCE VITALE IMMEDIATE (UVI)	27
2. URGENCE VITALE (UV)	27
3. URGENCE RELATIVE (UR)	27
<b>II. LES CGR</b>	<b>28</b>
1) <b>ÉTIQUETAGE DES CGR</b>	<b>28</b>
2) <b>CONSERVATION DES CGR</b>	<b>30</b>
3) <b>LES DIFFERENTES QUALIFICATIONS ET TRANSFORMATIONS DES CGR</b>	<b>30</b>
1. CGR PHENOTYPE RH KEL1	30
2. CGR COMPATIBILISE	31
3. CGR PHENOTYPE ETENDU	31
4. CGR < 5 JOURS	31
5. CGR IRRADIE	31
6. PREPARATION PEDIATRIQUE	32
<b>III. IMMUNO-HEMATOLOGIE ET ALLO-IMMUNISATION</b>	<b>33</b>
1) <b>LES ANTIGENES ERYTHROCYTAIRES</b>	<b>33</b>
1. GENERALITES	34
2. LE SYSTEME RH	34
3. LE SYSTEME KEL	35
4. LES AUTRES SYSTEMES	36

<b>2) L'ALLO-IMMUNISATION</b>	<b>37</b>
1. MECANISME DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-ERYTHROCYTAIRE	37
2. FACTEURS INFLUENÇANT LA REPOSE IMMUNITAIRE DANS LE CADRE DE L'IMMUNO-HEMATOLOGIE	39
3. ALLO-IMMUNISATION ET PATHOLOGIE DU RECEVEUR : EXEMPLE DE LA DREPANOCYTOSE	42
4. CARTOGRAPHIE DES ALLO-IMMUNISATIONS EN BOURGOGNE FRANCHE-COMTE ENTRE 2015 ET 2020	43
<b>3) RAI ET PRINCIPE DE BASE DE L'IMMUNOHEMATOLOGIE</b>	<b>44</b>
1. DEPISTAGE	44
2. IDENTIFICATION	45
<b>4) SUIVI DES TRANSFUSIONS NON COMPATIBLES</b>	<b>46</b>
<b>5) L'HEMOVIGILANCE</b>	<b>46</b>
1. ORGANISATION DE L'HEMOVIGILANCE EN FRANCE	46
2. ACTU'STOCK	47
<b>IV. LES ALERTES STOCK</b>	<b>47</b>
<b>1) L'AUTOSUFFISANCE</b>	<b>47</b>
<b>2) BAISSSE DES DONS</b>	<b>48</b>
<b>3) LES MESURES MISES EN PLACE POUR LIMITER LA BAISSSE DES DONS EN BFC</b>	<b>50</b>
<b>4) DECLENCHEMENT DES ALERTES STOCK</b>	<b>52</b>
1. AU NIVEAU NATIONAL	52
2. CAS DE LA BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE	52
<b>OBJECTIFS</b>	<b>54</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b>	<b>55</b>
<b>1) PERIODES ETUDIEES</b>	<b>55</b>
1. PERIODES ETUDIEES DU POINT DE VUE DE LA DELIVRANCE (CGR TRANSFUSES)	55
2. PERIODES ETUDIEES DU POINT DE VUE DE L'HEMOVIGILANCE (ALLO-IMMUNISATIONS)	56
<b>2) DONNEES UTILISEES ET LEURS PROVENANCES</b>	<b>56</b>
1. EXTRACTION DES DONNEES DE CGR TRANSFUSES	56
2. EXTRACTION DES DONNEES D'ALLO-IMMUNISATIONS	56
<b>RESULTATS</b>	<b>58</b>
<b>I. DONNEES DE DELIVRANCE (CGR DELIVRES)</b>	<b>58</b>
<b>1) NOMBRE TOTAL DE CGR DELIVRES, REPARTITION EN FONCTION DES PHENOTYPES ERYTHROCYTAIRES ABO</b>	<b>58</b>
1. PREMIERE PERIODE D'ALERTE (26/08/2021 AU 05/10/2021)	58
2. DEUXIEME PERIODE D'ALERTE (06/10/2022 AU 26/10/2022)	58
3. PREMIERE PERIODE DE REFERENCE (26/08/2019 AU 05/10/2019)	59
4. DEUXIEME PERIODE REFERENCE (06/10/2020 AU 26/10/2020)	59
<b>2) NOMBRE DE CGR DE PHENOTYPES ERYTHROCYTAIRES A ET O DELIVRES, REPARTITION EN FONCTION DU PHENOTYPE RH1</b>	<b>60</b>
1. PREMIERE PERIODE D'ALERTE (26/08/2021 AU 05/10/2021)	60
2. DEUXIEME PERIODE D'ALERTE (06/10/2022 AU 26/10/2022)	60
3. PREMIERE PERIODE DE REFERENCE (26/08/2019 AU 05/10/2019)	61
4. DEUXIEME PERIODE REFERENCE (06/10/2020 AU 26/10/2020)	61
<b>3) NOMBRE DE PATIENTS RECEVANT DES CGR NON COMPATIBLES</b>	<b>64</b>

<b>4) LIEUX DE DELIVRANCE DES CGR</b>	<b>64</b>
1. SITE EFS, DEPOT DE DELIVRANCE OU DEPOT D'URGENCE	64
2. SERVICES TRANSFUSEURS	67
<b>II. DONNEES D'HEMOVIGILANCE</b>	<b>69</b>
<b>1) ANALYSE GENERALE</b>	<b>69</b>
1. PERIODE DE REFERENCE SANS ALERTE STOCK	69
2. PERIODES D'ALERTE	71
<b>2) ALLO-IMMUNISATIONS CONCERNANT LES ANTIGENES RH1, RH2 ET RH3</b>	<b>74</b>
1. PERIODE DE REFERENCE SANS ALERTE STOCK	74
2. PERIODES D'ALERTE	75
3. ANALYSE STATISTIQUE	76
<b>3) ANALYSE STATISTIQUE DE LA REPARTITION PAR SEXE ET PAR AGE</b>	<b>80</b>
<b>4) ANALYSE DES DONNEES D'HEMOVIGILANCE EN SE FOCALISANT SUR LES CGR O+ DELIVRES A DES PATIENTS O-</b>	<b>80</b>
1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES TABLEAUX	81
2. ANALYSE COMPARATIVE	82
<b>5) ANALYSE DES DONNEES D'HEMOVIGILANCE EN SE FOCALISANT SUR LES CGR A+ DELIVRES A DES PATIENTS A-</b>	<b>83</b>
1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES TABLEAUX	85
2. ANALYSE COMPARATIVE	85
3. OBSERVATIONS ET INTERPRETATIONS	86
<b>DISCUSSION</b>	<b>87</b>
<b>I. COMPARAISON DES PERIODES DU POINT DE VUE DE LA DELIVRANCE DE CGR</b>	<b>87</b>
<b>1) SERVICES TRANSFUSEURS</b>	<b>87</b>
1. SERVICES DES URGENCES, REANIMATION ET CHIRURGIE	87
2. AUTRES SERVICES DE MEDECINE	88
<b>2) SITE EFS, DEPOT DE DELIVRANCE OU DEPOT D'URGENCE</b>	<b>88</b>
<b>II. COMPARAISON DES PERIODES DU POINT DE VUE HEMOVIGILANCE</b>	<b>89</b>
<b>1) COMPARAISON DES DONNEES DE LA PERIODE DE REFERENCE AUX IMMUNISATIONS DE 2015 A 2020 EN BFC</b>	<b>89</b>
<b>2) ANALYSE DES IMMUNISATIONS EN PERIODE D'ALERTE STOCK</b>	<b>92</b>
1. SEX-RATIOS, AGE MOYEN ET NOMBRE D'IMMUNISATIONS	92
2. DELAI ET LIEU DE SURVENUE DES ALLO-IMMUNISATIONS	92
<b>III. OPTIMISATION DE LA SECURITE TRANSFUSIONNELLE : APPEL AU DON, GESTION DES STOCKS ET CONSIDERATIONS ETHIQUES</b>	<b>93</b>
<b>1) MESURES PROPOSEES PERMETTANT D'AUGMENTER LES DONS</b>	<b>93</b>
<b>2) REFLEXION SUR LA PROPOSITION DE NOUVEAUX SEUILS D'ALERTE</b>	<b>93</b>
<b>3) OUTILS DE COMMUNICATION</b>	<b>94</b>
<b>4) RETOUR D'EXPERIENCES DE DIFFERENTS DEPOTS</b>	<b>94</b>
<b>5) PRIORISATION DE LA TRANSFUSION EN CGR COMPATIBLES ET CONSIDERATIONS ETHIQUES</b>	<b>95</b>
<b>IV. LES LIMITES DE L'ETUDE</b>	<b>96</b>

<b>1) DONNEES RESTREINTES A UNE REGION</b>	<b>96</b>
<b>2) METHODOLOGIE STATISTIQUE</b>	<b>96</b>
1. PREREQUIS DES TESTS	96
2. DISCORDANCE STATISTIQUE ET CLINIQUE	97
<b>3) BIAIS</b>	<b>97</b>
<b>4) VARIABILITE DANS LA QUALITE DES CGR</b>	<b>97</b>
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>103</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>105</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Les 36 systèmes de phénotypes érythrocytaires officiellement reconnus par l'International Society for Blood Transfusion (ISBT)</b>	33
<b>Tableau 2 : Nombre total de CGR délivrés en 1ère période d'alerte et de référence</b>	58
<b>Tableau 3 : Nombre total de CGR délivrés en 2ème période d'alerte et de référence</b>	58
<b>Tableau 4 : Répartition par phénotype RH1 des CGR A et O délivrés pendant la 1ère période d'alerte et la 1ère période de référence</b>	60
<b>Tableau 5 : Répartition par phénotype RH1 des CGR A et O délivrés pendant la 2ème période d'alerte et la 2ème période de référence</b>	60
<b>Tableau 6 : Calcul des p-values des CGR non compatibles transfusés dans chaque période étudiée</b>	63
<b>Tableau 7 : Lieu de délivrance des CGR (distinction entre sites EFS et dépôts)</b>	66
<b>Tableau 8 : Lieu de délivrance des CGR (distinction entre dépôts de délivrance et dépôts d'urgence)</b>	66
<b>Tableau 9 : Pourcentage des services transfuseurs de CGR non compatibles (différenciation médecine/chirurgie)</b>	68
<b>Tableau 10 : Calcul des p-values des immunisations anti-RH1, anti-RH2, anti-RH3</b>	77
<b>Tableau 11 : Répartition des immunisations par sexe et âge</b>	80
<b>Tableau 12 : Tableau d'hémovigilance de référence sans alerte : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype O non compatibles pour l'antigène RH1</b>	80
<b>Tableau 13 : Tableau d'hémovigilance post alerte stock : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype O non compatibles pour l'antigène RH1</b>	81
<b>Tableau 14 : Tableau d'hémovigilance de référence sans alerte : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype A non compatibles pour l'antigène RH1</b>	83
<b>Tableau 15 : Tableau d'hémovigilance post alerte stock : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype A non compatibles pour l'antigène RH1</b>	84
<b>Tableau 16 : Calcul de la p-value des immunisations anti-RH1 en comparaison à la littérature</b>	91

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Du prélèvement à la transfusion, le parcours des PSL</b>	19
<b>Figure 2 : PSL pouvant être obtenus à partir d'un don de sang total</b>	21
<b>Figure 3 : Organisation de la transfusion dans la région Bourgogne-Franche-Comté</b>	24
<b>Figure 4 : Carte des dépôts en BFC</b>	26
<b>Figure 5 : Exemple d'un CGR étiqueté</b>	29
<b>Figure 6 : Polypeptides RH</b> Bailly P, Chiaroni J, Roubinet F. Les groupes sanguins érythrocytaires. John Libbey Eurotext; 2015. 416 p. (22)	35
<b>Figure 7 : Les antigènes érythrocytaires</b>	36
<b>Figure 8 : Prévalence des antigènes érythrocytaires</b> Thierry Peyrard INTS 44ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux – Nantes- Septembre 2015	41
<b>Figure 9 : Répartition des principaux allo-anticorps dans la population générale en BFC entre 2015 et 2020</b>	43
<b>Figure 10 : Périodes étudiées</b>	57
<b>Figure 11 : Répartition des phénotypes érythrocytaires ABO des CGR délivrés en 1ère période d'alerte et de référence</b>	59
<b>Figure 12 : Répartition des phénotypes érythrocytaires ABO des CGR délivrés en 2ème période d'alerte et de référence</b>	59
<b>Figure 13 : Répartition des CGR A et O délivrés pendant la 1ère période d'alerte et la 1ère période de référence</b>	61
<b>Figure 14 : Répartition des CGR A et O délivrés pendant la 2ème période d'alerte et la 2ème période de référence</b>	62
<b>Figure 15 : Récapitulatif sur les CGR A et O délivrés pendant les différentes périodes étudiées</b>	62
<b>Figure 16 : Pourcentages des CGR délivrés incompatibles pour l'antigène RH1</b>	63
<b>Figure 17 : Pourcentage des CGR non compatibles délivrés en fonction des services transfuseurs en 1ère alerte</b>	67
<b>Figure 18 : Pourcentage des CGR non compatibles délivrés en fonction des services transfuseurs en 2ème alerte</b>	67
<b>Figure 19 : Fréquence des âges des patients allo-immunisés en période de référence</b>	69
<b>Figure 20 : Répartition homme/femme en période de référence</b>	70
<b>Figure 21 : Fréquence des allo-anticorps en période de référence</b>	71
<b>Figure 22 : Fréquence des allo-anticorps du 26/08/2021 au 26/01/2023</b>	72
<b>Figure 23 : Fréquence des allo-anticorps en périodes d'alerte</b>	73
<b>Figure 24 : Fréquence des âges des patients allo-immunisés en périodes d'alerte</b>	73
<b>Figure 25 : Répartition homme/femme en périodes d'alerte</b>	74
<b>Figure 26 : Immunisations, CGR délivrés et nombre de patients RH:-1 pendant les deux périodes comparées</b>	75
<b>Figure 27 : Immunisations anti-RH1, anti-RH2 et anti-RH3 pour 100 000 CGR en périodes d'alerte et de référence</b>	79
<b>Figure 28 : Pourcentage des allo-anticorps retrouvés dans les différentes périodes étudiées</b>	90
<b>Figure 29 : Les 6 anticorps les plus retrouvés en BFC</b>	91

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Ac** : Anticorps

**ADSB** : Association de Donneurs de Sang Bénévoles

**Ag** : Antigène

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**BFC** : Bourgogne-Franche-Comté

**CGFL** : Centre Régional De Lutte Contre Le Cancer Georges-François Leclerc

**CGR** : Concentré de Globules Rouges

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CP** : Concentré Plaquettaire

**CPA** : Concentré Plaquettaire d'Aphérèse

**CPD** : Solution de Citrate-Phosphate-Dextrose

**DD** : Dépôt de Délivrance

**DMU** : Dispositif Médical à usage Unique

**DOM** : Départements d'Outre-Mer

**DUV** : Dépôt d'Urgence Vitale

**EDA** : Examen Direct à l'Antiglobuline

**EDC** : Épreuve Directe de Compatibilité

**EFS** : Établissement Français du Sang

**EIR** : Effet Indésirable Receveur

**ETS** : Établissement de Transfusion Sanguine

**FEIR** : Fiche d'Effet Indésirable Receveur

**GR** : Globule Rouge

**GVH** : Réaction Greffon contre Hôte

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**Hb** : Hémoglobine

**HGE** : Hépatogastro-entérologie

**HPTR** : Hémolyse Post-Transfusionnelle Retardée

**IADE** : Infirmier Anesthésiste Diplômé d'État

**IFM** : Incompatibilité Foëto-Maternelle

**IgG** : Immunoglobuline G

**IgM** : Immunoglobuline M

**IH** : Immuno-Hématologie

**ISBT** : Société Internationale de Transfusion Sanguine

**IV** : Intra-Veineux

**LB** : Lymphocyte B

**LT** : Lymphocyte T

**LTreg** : Lymphocyte T régulateur

**MCPS** : Mélange de Concentrés Plaquettaires Standard

**MHNN** : Maladie Hémolytique du Nouveau-né

**NQL** : Niveau de Qualité Limite

**OSIRIS** : Outil Spécifique Interne de Requêtes INLOG et de Statistique

**PSL** : Produit Sanguin Labile

**QBD** : Qualification Biologique des Dons

**RAI** : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

**SAGM** : Solution saline d'Adénine, de Glucose et de Mannitol

**TIA** : Test Indirect à l'Antiglobuline

**USIC** : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques

**UVI** : Urgence Vitale Immédiate

**UV** : Urgence Vitale

**UR** : Urgence Relative

**VHE** : Virus de l'Hépatite E

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## INTRODUCTION

La transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) est un acte médical thérapeutique qui est pratiqué de façon quotidienne dans tous les établissements de santé. Elle est basée sur l'adéquation entre les caractéristiques immuno-hématologiques des donneurs et celles des receveurs s'appuyant sur des règles de compatibilité antigénique bien établies.

Cependant, la transfusion sanguine n'est pas sans risques. L'un d'eux est l'allo-immunisation post-transfusionnelle c'est à dire l'apparition chez le receveur d'allo-anticorps dirigé(s) contre un (des) antigène(s) des globules rouges du donneur. Le risque d'allo-immunisation est d'autant plus faible que la compatibilité entre les antigènes érythrocytaires du receveur et ceux du donneur est respectée. Cette compatibilité constitue un des critères de sélection des CGR à transfuser mais elle est dépendante des stocks de CGR disponibles à l'Établissement Français du Sang (EFS).

Cette thèse reprend le parcours d'un PSL (produit sanguin labile), du don jusqu'à la transfusion, avec un accent particulier sur l'importance d'une gestion efficace des stocks et sur la prévention de l'allo-immunisation chez les patients receveurs.

Pour mieux introduire cette étude, une description complète du processus transfusionnel sera effectuée, allant du don de sang jusqu'à la transfusion aux patients.

La première partie est donc consacrée au versant "donneur" du processus en étudiant le parcours d'un produit sanguin labile (PSL) depuis le don, en passant par le processus de qualification, jusqu'à son arrivée dans le stock de l'EFS en mettant un accent particulier sur la gestion des stocks et sur l'importance de l'autosuffisance.

Puis le versant "receveur" du processus sera détaillé, en se concentrant sur les questions de l'allo-immunisation.

Au cours de ce travail, pour faciliter la lecture et la compréhension, des abréviations courantes pour désigner les types de CGR en fonction de leur phénotype érythrocytaire ABO et RH1 seront utilisées. Ainsi :

**O-** représente les CGR de phénotype érythrocytaire O et RH:-1

**O+** représente les CGR de phénotype érythrocytaire O et RH1

**A-** représente les CGR de phénotype érythrocytaire A et RH:-1

**A+** représente les CGR de phénotype érythrocytaire A et RH1.

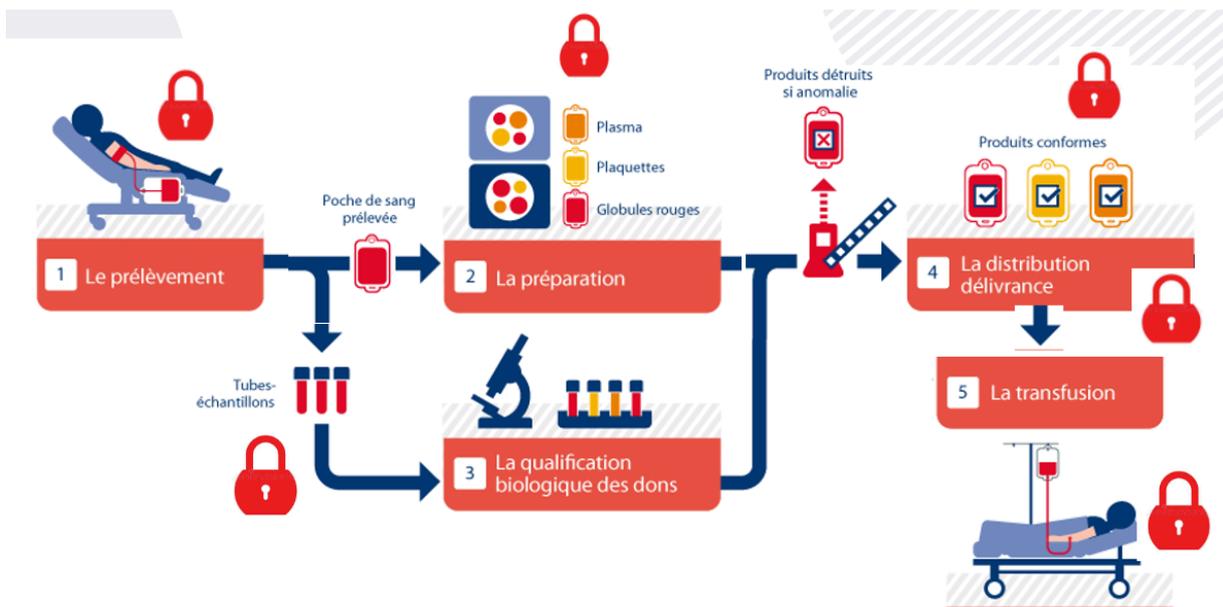
## I. Le circuit des PSL : du prélèvement à la transfusion

En France, la gestion des PSL est assurée par 2 organismes :

- l'Établissement Français du Sang (EFS) : établissement public créé le 01/01/2000 sous l'autorité du Ministère des Solidarités et de la Santé.
- et le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA), qui s'occupe de la collecte et garantit l'approvisionnement en PSL pour les opérations militaires extérieures et certains établissements hospitaliers militaires.

Cette étude se concentre sur l'EFS qui est l'opérateur civil unique de la transfusion sanguine en France.

Dans le parcours d'un PSL, chaque étape est essentielle pour garantir la sécurité transfusionnelle. (Figure 1)



**Figure 1 : Du prélèvement à la transfusion, le parcours des PSL**

*La sécurité intégrale de la chaîne transfusionnelle, depuis le donneur jusqu'au receveur est un des objectifs majeurs. Cela implique une série de protocoles rigoureux et de normes de sécurité . Depuis l'étape initiale de la collecte de sang, en passant par le traitement, le stockage et jusqu'à la transfusion finale, chaque étape est soumise à un contrôle méticuleux pour minimiser les risques. Cela nécessite une coordination précise pour garantir la sécurité du donneur et la qualité du PSL destiné au receveur. Sur ce schéma les étapes clés de sécurité sont symbolisées par un cadenas.*

## 1) Prélèvement

Le don de sang débute avec le prélèvement. En France, cette étape est régie par des critères stricts, assurant à la fois la protection du donneur et la sécurité du receveur. Il est volontaire, anonyme, bénévole et exclu de tout commerce (loi du 4 janvier 1933 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et médicament). (1) Ses 4 critères constituent un choix éthique qui en font une spécificité française du don de sang.

Les PSL sont prélevés, préparés et conservés avec des dispositifs médicaux à usage unique (DMU) autorisés, hermétiques, stériles et apyrogènes.

### 1. Les 2 principaux types de don

#### 1. Don de sang total

Le sang veineux est prélevé au pli du coude directement dans un dispositif clos sur une durée de 10 à 15 minutes. Accessible aux individus âgés de 18 à 70 ans pesant plus de 50 kg, cette méthode permet aux femmes de donner jusqu'à 4 fois par an et aux hommes jusqu'à 6 fois.

À partir d'un tel don, il est possible d'obtenir (Figure 2) :

- 1 CGR
- 1 plasma
- 1 couche leuco-plaquettaire qui, lorsqu'elle est combinée avec 5 à 8 autres dons, donne un Mélange de Concentrés de Plaquettes Standard (MCPS).

C'est le type de don le plus fréquent et le plus rapide.

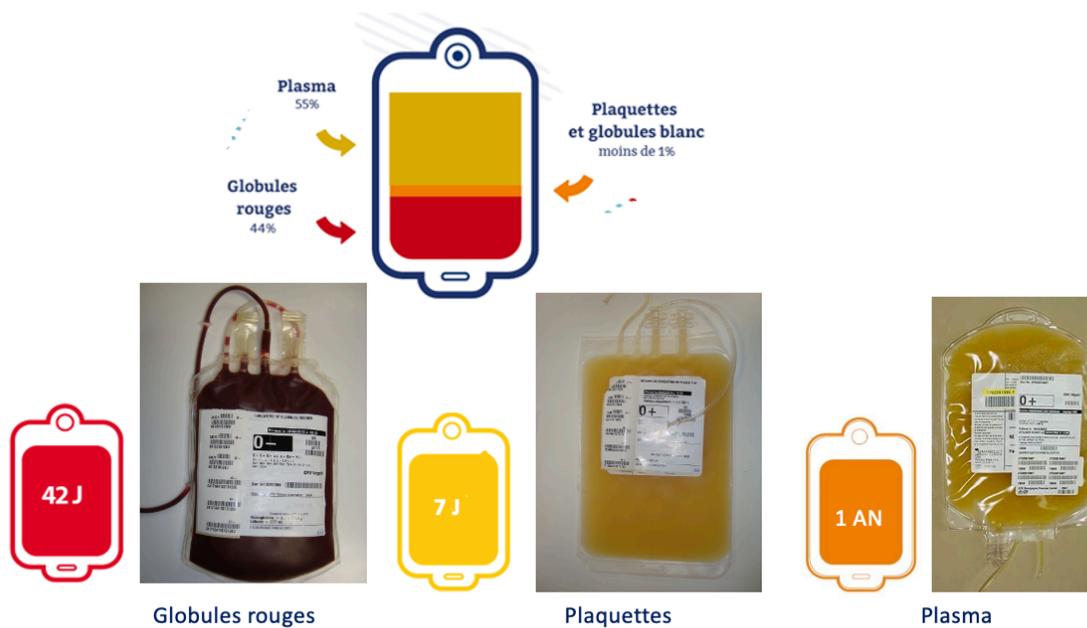
#### 2. Don par aphérèse

Un séparateur de cellules sanguines est utilisé pour obtenir en grande quantité un ou plusieurs composants sanguins d'un seul donneur.

Peuvent être réalisés par aphérèse :

- le don de plasma, où un maximum de 750 mL de plasma est prélevé, autorisé entre 18 et 65 ans, avec une fréquence maximale de 24 fois par an et un intervalle de 2 semaines entre les prélèvements.
- le don de plaquettes par aphérèse, dont le produit fini est le Concentré de Plaquettes d'Aphérèse (CPA), est également autorisé entre 18 et 65 ans, avec une fréquence maximale de 12 prélèvements par an avec un intervalle de 4 semaines.

Ces 2 types de dons peuvent être réalisés indépendamment ou en combinaison, comme dans le cas d'un don combiné plaquettes/plasma.



**Figure 2 : PSL pouvant être obtenus à partir d'un don de sang total**

*Les CGR sont conservés entre +2°C et +6°C jusqu'à 42 jours.*

*Les MCPS ou CPA sont conservés entre +20 et +24°C, sous agitation, jusqu'à 7 jours.*

*Le plasma thérapeutique peut être conservé 1 an à < -25°C (si sécurisation par quarantaine, ce délai est rallongé à 3 ans).*

## 2. Les contre-indications au don

Tout le monde ne peut pas donner son sang. En effet, il existe des contre-indications au don de sang en France conformément aux réglementations mentionnées dans l'arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. (2)

Ces exigences règlementaires relatives aux donneurs visent à garantir la sécurité des CGR mais peuvent varier selon les pays.

Il s'agit de la première étape pour sécuriser le don aussi bien côté donneur que côté receveur.

L'âge, le poids des donneurs et les délais entre les dons sont règlementés.

Un questionnaire détaillé permet d'évaluer la santé générale du donneur, excluant ceux avec des signes d'infections ou de maladie transmissible par le sang. L'utilisation de certains médicaments (Isotrétinoïne, Etoposide...) peut également restreindre l'éligibilité au don de sang. De plus, des comportements à risque, des conditions de vie spécifiques ou des voyages récents dans des zones à risque peuvent conduire à une inéligibilité temporaire.

Les donneuses enceintes ou allaitantes sont également considérées comme inéligibles.

Le donneur est toujours reçu par un médecin ou un infirmier diplômé d'État (IDE) habilité pour l'entretien pré-don.

## 2) Préparation

Le produit issu du prélèvement est acheminé vers un site de préparation où il subira une série de transformations dans le but de sécuriser le don et de séparer ses différents composants (globules rouges, couche leuco-plaquettaire, plasma). Ce processus permet de maximiser l'usage de chaque don.

La préparation des PSL est un procédé rigoureux obéissant à des règles strictes. En Bourgogne Franche-Comté (BFC), le laboratoire de préparation se situe sur le site de Besançon.

Le processus de préparation permet la réalisation de PSL respectant ces règles (énoncées dans la décision du 10 juillet 2018 définissant les principes de bonnes pratiques). (3)

### 1. Déleucocytation

La déleucocytation des CGR est un procédé réalisé par filtration qui a pour principal objectif de réduire le nombre de leucocytes. Le contrôle de la concentration de leucocytes résiduels dans le PSL est réalisé dans les 24 heures suivant la déleucocytation. Leur nombre par unité de CGR est limité à  $1 \times 10^6$  à la suite du processus de leucoréduction. En effet, les leucocytes peuvent engendrer diverses complications post-transfusionnelles : (4)

- Les réactions d'intolérance immédiate, typiquement caractérisées par des frissons et une hyperthermie
- La transmission directe de divers micro-organismes, incluant des virus (CMV, EBV, HTLV...) et des bactéries (*Yersinia enterocolitica*)
- La transmission des agents transmissibles non conventionnels (prions)
- La réactivation virale chez le receveur
- La stimulation allogénique dans les systèmes de phénotypes érythrocytaires que portent les leucocytes
- La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chez les receveurs immunodéprimés
- Un état d'immunosuppression post-transfusionnelle
- Un effet potentiellement délétère des enzymes d'origine leucocytaire sur les globules rouges (5)
- Les allo-immunisations anti-HLA (la déleucocytation permet ainsi la diminution des événements indésirables immunologiques chez le receveur et la baisse du risque d'apparition d'un état réfractaire aux transfusions de plaquettes)

### 2. Ajout d'une solution de conservation

L'addition d'une solution de conservation en phase liquide est importante lors de la préparation des CGR afin de prolonger leur durée de conservation.

En 1969, les premiers essais pour mettre en suspension les CGR dans une solution de conservation à base d'adénine et de glucose ont été menés. (6)

La solution SAG (Saline, Adénine, Glucose) a ensuite été optimisée avec l'ajout de mannitol pour donner la solution SAGM, couramment utilisée aujourd'hui. Elle permet une bonne recirculation des globules rouges. La quantité de solution SAGM administrée est généralement bien inférieure au seuil de toxicité de ses composants. Le "CGR SAGM" est considéré comme le concentré érythrocytaire standard. (7)

### 3) Qualification biologique des dons

Au moment du don, des tubes de sang sont prélevés chez les donneurs puis sont ensuite envoyés au laboratoire de qualification biologique des dons (QBD) pour réaliser une série d'examens permettant de sécuriser le don.

Une trentaine d'examens immunologiques et sérologiques visant à s'assurer de l'absence de maladies transmissibles à dépistage obligatoire sont réalisés. Les PSL ne peuvent être étiquetés et acheminés sur les sites de délivrance que si les résultats de QBD sont conformes. Cette étape de qualification est effectuée dans 4 laboratoires en métropole et 3 laboratoires dans les départements d'Outre-Mer (DOM). (8)

Les échantillons de sang prélevés au moment du don doivent notamment être testés pour détecter la présence de maladies transmissibles par le sang, comme l'hépatite B et C, le VIH, la syphilis et le VHE depuis le début de l'année 2023. Les CGR doivent être dépourvus de ces agents pathogènes.

### 4) Distribution/Délivrance

Après préparation et qualification, les PSL sont répartis sur les différents sites EFS de la région et si besoin d'autres régions sur le territoire national. Les PSL stockés sont gérés pour répondre aux besoins spécifiques des patients. Cette phase est caractérisée par une coordination étroite entre les sites de délivrance, les hôpitaux et autres établissements de santé, assurant ainsi la disponibilité des PSL.

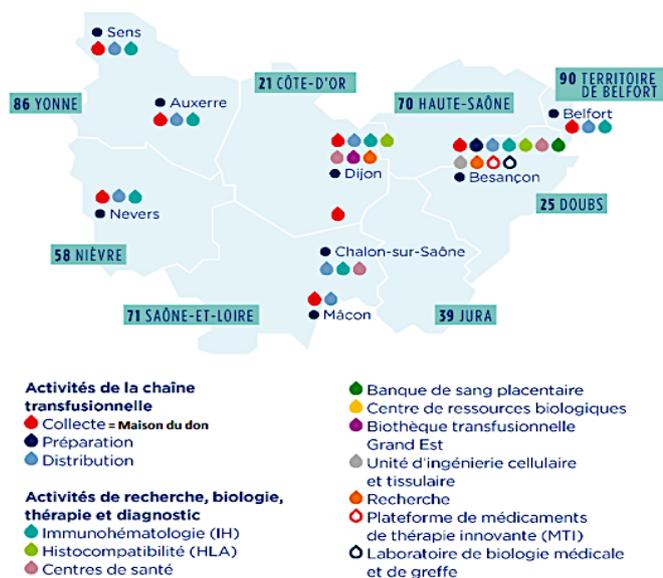


Figure 3 : Organisation de la transfusion dans la région Bourgogne-Franche-Comté

## 1. Différence distribution/délivrance

La distribution consiste en la mise à disposition de PSL par un établissement de transfusion sanguine (ETS) soit à un autre ETS, soit à un fabricant de produits dérivés du sang, soit à un établissement de santé autorisé à gérer un dépôt de sang. La distribution des PSL est assurée par les établissements de transfusion sanguine : chaque établissement de santé devant s'approvisionner toujours auprès du même ETS.

La délivrance consiste en la mise à disposition de PSL sur prescription médicale en vue de l'administration à un patient déterminé (délivrance nominative). La délivrance des PSL est assurée par les ETS et par les établissements de santé autorisés à conserver des PSL dans des dépôts selon une réglementation stricte qui définit 3 types de dépôts (Décret n°2007-1324 du 7 septembre 2007 relatif aux dépôts de sang et modifiant le code de la santé publique). (9)

## 2. Les différents circuits de délivrance d'un PSL

Les PSL peuvent être délivrés soit par un site EFS, soit par l'intermédiaire de dépôts de délivrance, de dépôts relais ou de dépôts d'urgence.

- Les dépôts de délivrance sont approvisionnés par un site EFS référent. Ces dépôts conservent des PSL distribués par le site référent et les délivrent pour un patient hospitalisé dans l'établissement de santé.
- Les dépôts d'urgence ont pour fonction principale de fournir des PSL en cas d'urgence vitale. Ils sont utilisés lorsque le délai pour obtenir des PSL auprès d'un site de l'EFS est

trop long, pour respecter les délais de délivrance requis pour une urgence vitale. Ces dépôts conservent uniquement des CGR de phénotype érythrocytaire O et des plasmas AB distribués par le site référent. Ils les délivrent en urgence vitale pour un patient.

- Les dépôts relais conservent des PSL délivrés par l'établissement de transfusion sanguine référent en vue de les transfuser à un patient hospitalisé dans l'établissement de santé.

L'Agence Régionale de Santé (ARS) délivre et contrôle les autorisations pour la mise en place et le fonctionnement des dépôts de sang, suivant un modèle établi par l'arrêté du 25 octobre 2021. Avant toute création ou modification d'un dépôt, une convention avec l'EFS doit être conclue. Le dossier à approuver contient des justifications géographiques, une présentation des services de l'établissement et des spécifications techniques du dépôt. Après réception du dossier, l'ARS sollicite l'avis de l'EFS et du coordonnateur régional d'hémovigilance avant de confirmer ou de refuser l'autorisation. (10)

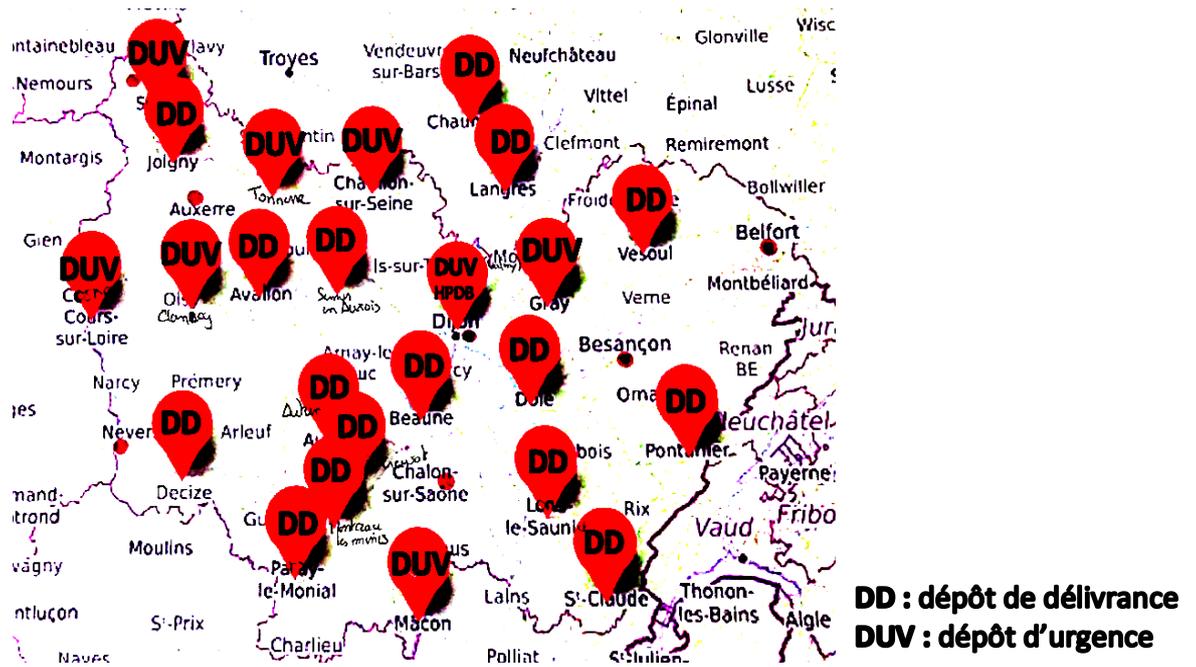
Un dépôt de délivrance autorisé peut exercer dans le même local les activités d'un dépôt d'urgence, ainsi que celles d'un dépôt relais, sans demander d'autorisation supplémentaire à l'ARS. (9)

L'EFS doit visiter ces dépôts au moins une fois par an pour s'assurer du respect des bonnes pratiques transfusionnelles. (11)

### **3. Organisation de la délivrance et de la distribution dans la région Bourgogne-Franche-Comté**

L'organisation de la transfusion sanguine en région Bourgogne-Franche-Comté s'articule autour des 7 sites EFS de la région : Dijon, Besançon, Trévenans, Chalon-sur-Saône, Nevers Auxerre et Sens. (Figure 4)

Grâce à cette organisation structurée, les établissements médicaux de la région BFC sont assurés d'un accès continu aux PSL.



**Figure 4 : Carte des dépôts en BFC**

Les dépôts qui dépendent du site de **Chalon-sur-Saône** sont Autun, Le Creusot, Paray-le-Monial, Montceau-les-Mines et Mâcon qui est un dépôt d'urgence. Les dépôts qui dépendent du site de **Dijon** sont Beaune, Semur en Auxois, Langres et Chaumont ainsi que Valmy et Châtillon-sur-Seine qui sont des dépôts d'urgence. Les dépôts qui dépendent du site de **Besançon** sont Lons, Pontarlier, Saint-Claude, Dole et Vesoul ainsi que Gray qui est un dépôt d'urgence. Les dépôts qui dépendent du site de **Nevers** sont Decize ainsi que Cosne-Cours-sur-Loire et Clamecy qui sont des dépôts d'urgence. Le dépôt de Joigny dépend du site de **Sens**. Les dépôts qui dépendent du site de **Auxerre** sont Tonnerre et Avallon qui est un dépôt d'urgence.

## 5) Transfusion

La transfusion constitue l'étape finale du processus, au cours de laquelle le PSL est administré au patient. Dans la plupart des situations, la transfusion concerne des PSL homologues, c'est-à-dire destinés à un individu autre que le donneur initial. Il convient toutefois de mentionner le cas spécifique mais rare des PSL autologues qui sont destinés au donneur lui-même.

La prescription d'une transfusion est déterminée par un degré d'urgence spécifié par le prescripteur et clairement indiqué sur l'ordonnance. 3 niveaux d'urgence transfusionnelle sont ainsi établis :

## 1. Urgence vitale immédiate (UVI)

L'UVI correspond à la situation la plus critique. Elle exige une délivrance des PSL sans le moindre délai.

Dans ce contexte, il peut arriver que les PSL soient délivrés même avant d'avoir les résultats des analyses immuno-hématologiques pré-transfusionnelles, qui sont normalement requises par la réglementation. Toutefois, des prélèvements seront à effectuer immédiatement avant l'administration des culots globulaires en urgence si cela est possible. Cette procédure vise à permettre que les transfusions ultérieures soient administrées dans le phénotype érythrocytaire du patient. (12) (13)

## 2. Urgence vitale (UV)

Ce niveau d'urgence est caractérisé par la nécessité d'obtenir des PSL en moins de 30 minutes. Bien que le temps soit toujours critique, l'UV offre une marge par rapport à l'UVI.

Les CGR sont délivrés, autant que faire se peut, avec deux déterminations de phénotypes érythrocytaires. Lorsqu'une seule détermination est disponible, les CGR délivrés seront de phénotype O et compatibles avec le phénotype RH-KEL1 du patient, si ces CGR peuvent être obtenus dans les délais nécessaires.

Face à la contrainte de temps, il est possible que la transfusion débute avant que les résultats de la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) soient disponibles.

## 3. Urgence relative (UR)

L'UR permet une prise en charge légèrement moins tendue, avec un délai d'obtention des CGR de 2 à 3 heures.

Bien que l'UR offre une flexibilité supérieure par rapport aux deux premiers niveaux d'urgence, il reste impératif de suivre les protocoles établis pour garantir la sécurité du patient. (14)

## II. Les CGR

Un CGR est une suspension aseptique de globules rouges obtenue à partir de sang total ou par aphérèse.

Il peut être présenté sous forme d'unité adulte ou enfant. Pour tous les CGR, la détermination du phénotype érythrocytaire ABO, des antigènes RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) et de l'antigène KEL1 (K) est effectuée systématiquement. (15)

Les concentrés de globules rouges (CGR) doivent respecter des caractéristiques spécifiques. Par exemple, la teneur en hémoglobine réglementaire dans un CGR est généralement de 40g. L'hématocrite, qui représente la proportion du volume de globules rouges par rapport au volume total de sang, se situe entre 60 et 80% pour les CGR.

La mesure de l'hémolyse, qui représente la destruction des globules rouges, est un indicateur important de la qualité des CGR. À la fin de la durée de conservation, l'hémolyse exprimée en pourcentage de la quantité d'hémoglobine totale globulaire doit être inférieure à 0,8%. Un faible taux d'hémolyse garantit que les globules rouges conservent leur intégrité et leur fonction, maximisant ainsi l'efficacité de la transfusion sanguine.

### 1) Étiquetage des CGR

L'étiquetage des CGR joue un rôle crucial pour assurer leur sécurité et leur traçabilité.

Les obligations pour l'étiquetage d'un CGR sont : (15)

- A.** La dénomination du produit "CGR" ou "Concentré de Globules Rouges"
- B.** La qualification du CGR (ex : irradié)
- C.** Pour les CGR irradiés, le témoin d'irradiation doit être visible
- D.** La date de péremption
- E.** Le phénotype érythrocytaire ABO et RH KEL
- F.** Les initiales de la solution anticoagulante utilisée (exemple : CPD pour une solution Citrate-Phosphate-Dextrose)
- G.** Les initiales de la solution de conservation utilisée (exemple : SAGM)
- H.** L'étiquette doit également préciser le nom de l'Établissement Français du Sang (EFS) ou du Centre de Transfusion Sanguine des Armées responsable de la préparation du CGR.

- I. Les conditions de conservation : "Conserver entre +2°C et +6°C "
- J. Les caractéristiques du produit, telles que le contenu en hémoglobine en grammes (g) et le volume calculé en millilitres (mL)
- K. Le code du produit doit également être inclus pour faciliter l'identification et la traçabilité
- L. Si des anticorps anti-érythrocytaires irréguliers sont présents, l'étiquette doit mentionner leur spécificité ainsi que les indications transfusionnelles appropriées, par exemple "Présence d'anticorps anti-X" et "Réserver à un receveur X négatif".

En résumé, un étiquetage correct et complet des CGR est indispensable pour garantir la sécurité, la traçabilité et la conformité réglementaire des produits sanguins transfusés.

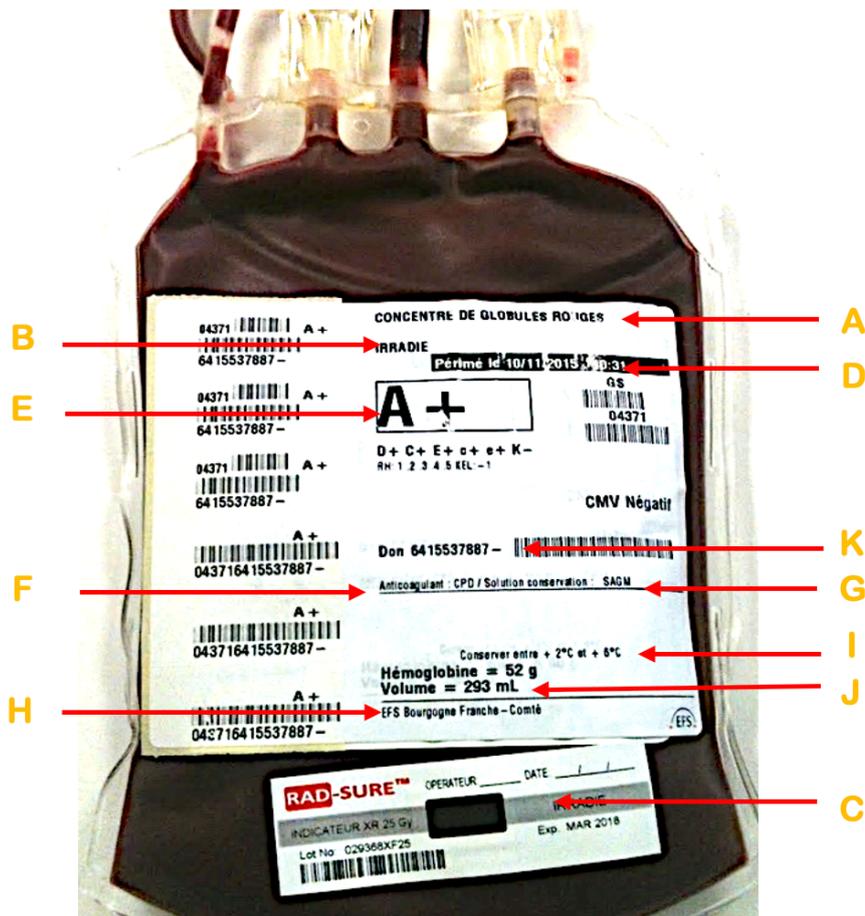


Figure 5 : Exemple d'un CGR étiqueté

## 2) Conservation des CGR

Les CGR doivent être conservés et transportés à des températures comprises entre +2°C et +6°C pour préserver leur qualité et leur efficacité. La durée de conservation des CGR est limitée à 42 jours et ils doivent être utilisés dans ce délai pour garantir leur sécurité (décision du 13 décembre 2021 modifiant la décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles). (15)

Si un transport intervient, la température doit être maintenue entre +2°C et +10°C, sans dépasser 24 heures pour la période entre +6°C et +10°C. La durée de conservation est de 21 jours avec une solution anticoagulante sans adénine et de 42 jours avec une solution saline d'adénine, de glucose et de mannitol (SAGM). Le CGR ne doit présenter aucun défaut ou aspect suspect tout au long de sa conservation. (15)

En cas de transformation du CGR, sa durée de conservation est modifiée à 24 heures pour les réductions de volume ou à 10 jours si une solution de conservation est ajoutée. Les CGR irradiés doivent être transfusés dans les 14 jours pour les adultes et dans les 24 heures pour les préparations pédiatriques, sans dépasser 28 jours entre le prélèvement et la transfusion.

## 3) Les différentes qualifications et transformations des CGR

Dans certaines indications et/ou en fonction de certaines caractéristiques du patient, les CGR prescrits doivent répondre à des critères complémentaires regroupés sous les termes de qualification et transformation.

### 1. CGR phénotypé RH KEL1

La transfusion de CGR phénotypés RH KEL1 vise à garantir la compatibilité entre le donneur et le receveur pour les 5 antigènes majeurs du système RH (RH1, RH2, RH3, RH4 et RH5) et KEL en plus de la compatibilité ABO.

Il s'agit d'une obligation d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour : (14)

- Les femmes de la naissance jusqu'à la ménopause,
- Les individus ayant actuellement ou ayant eu dans le passé des allo-anticorps anti-érythrocytaires
- Les nouveau-nés en présence d'anticorps anti-érythrocytaires maternels

Ces CGR phénotypés sont recommandés pour :

- Les enfants, indépendamment du sexe,
- Les patients atteints d'hémoglobinopathies, telles que la drépanocytose ou la thalassémie, qui nécessitent souvent des transfusions répétées,

- Les patients souffrant d'affections chroniques comme les myélodysplasies, dont la survie prolongée dépend des transfusions itératives de CGR,
- Les patients présentant un phénotype érythrocytaire rare, chez qui la survenue d'allo-immunisation pourrait compliquer davantage la recherche de CGR compatibles pour les transfusions ultérieures. (16)

La prescription de CGR phénotypés RH-KEL1 est donc une mesure préventive cruciale pour optimiser la sécurité des patients et minimiser les risques d'allo-immunisation associés aux transfusions sanguines.

## 2. CGR compatibilisé

Les CGR compatibilisés sont testés avec une épreuve directe de compatibilité (EDC) entre le plasma du patient et les hématies de la tubulure du CGR à transfuser. Si l'épreuve ne montre aucune réactivité, cela signifie que le CGR est compatible avec le receveur.

Ces EDC sont réalisées chez les individus présentant actuellement ou ayant eu dans le passé un ou plusieurs allo-anticorps anti-érythrocytaires, chez les nouveau-nés lorsque des anticorps anti-érythrocytaires maternels sont présents (EDC réalisée avec le plasma maternel dans ce cas) et chez les individus atteints d'hémoglobinopathies (drépanocytose). (14)

## 3. CGR phénotypé étendu

Les CGR phénotypés étendus sont caractérisés par la détermination d'antigènes érythrocytaires autres que ABO et RH KEL (par exemple : FY, JK et MNS). Ces CGR sont utilisés notamment pour les patients immunisés ayant un anticorps identifié en dehors du système RH KEL). (14)

## 4. CGR < 5 jours

Des CGR de moins de 5 jours peuvent être indiqués dans certaines situations. Ces produits assurent une meilleure recirculation des globules rouges transfusés et présentent moins d'altérations liées au stockage telles que l'hémolyse et l'hyperkaliémie. Ils sont notamment indiqués pour la transfusion in utero, l'exsanguino-transfusion ou la transfusion massive chez le nouveau-né.

## 5. CGR irradié

L'irradiation des CGR implique une exposition à des rayonnements ionisants entre 25-45 Gy. Cette mesure préventive est destinée à éviter la maladie de greffon contre l'hôte (GVH) post-

transfusionnelle, une complication potentielle liée aux lymphocytes résiduels en cas d'immunodépression profonde du receveur. Les indications pour les PSL irradiés comprennent les allogreffes et les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques notamment (d'après les recommandations HAS). (14)

## 6. Préparation pédiatrique

Les préparations pédiatriques consistent en la division aseptique d'un PSL en plusieurs unités, chaque unité ayant un volume minimal de 50 ml. Elle est spécifiquement conçue pour les transfusions répétées chez les nouveau-nés. Un seul don peut être divisé en plusieurs unités utilisables successivement pour un même enfant. Les préparations pédiatriques sont indiquées en cas de transfusions répétées chez le nouveau-né permettant une diminution du nombre de donneurs donc notamment du nombre d'antigènes érythrocytaires auxquels l'enfant sera exposé, étant donné qu'un seul don conduit à la production de plusieurs unités utilisables successivement pour un même enfant.

### III. Immuno-hématologie et allo-immunisation

#### 1) Les antigènes érythrocytaires

Numéro ISBT	Nom	Gène	Symbole	Rôle
1	ABO	ABO	ABO	Enzyme
2	MNS	GYP A, GYP B, GYP E	MNS	Structure
3	P1PK	A4GALT	P1PK	Enzyme
4	Rh	RHD, RHCE	RH	Transport
5	Luthéran	LU	LU	Adhérence
6	Kell	KEL	KEL	Enzyme
7	Lewis	FUT3	LE	Enzyme
8	Duffy	DARC	FY	Récepteur
9	Kidd	SLC14A1	JK	Transport
10	Diego	SLC4A1	DI	Transport
11	Cartwright	ACHE	YT	Enzyme
12	Xg	XG, MIC2	XG	Adhérence
13	Scianna	ERMAP	SC	Enzyme
14	Dombrock	ART4	DO	Enzyme
15	Colton	AQP1	CO	Transport
16	Landsteiner-Wiener	ICAM4	LW	Adhérence
17	Chido/Rogers	C4A, C4B	CH/RG	Contrôle complément
18	H	FUT1	H	Enzyme
19	Kx	XK	XK	Transport
20	Gerbich	GYP C	GE	Structure
21	Cromer	CD55	CROM	Contrôle complément
22	Knops	CR1	KN	Contrôle complément
23	Indian	CD44	IN	Adhérence
24	Ok	BSG	OK	Adhérence
25	Raph	CD151	RAPH	Ligand
26	John Milton Hagen	SEMA7A	JMH	Sémaphorine
27	Indian	GCNT2	I	Enzyme
28	Globoside	B3GALT3	GLOB	Récepteur
29	Gill	AQP3	GIL	Transport
30	Rh-associated	RHAG	RHAG	Transport
31	Forssman	GBGT1	FORS	Enzyme
32	Junior	ABCG2	JR	Transport
33	Langereis	ABCB6	LAN	Transport
34	Vel	SM1M	VEL	Récepteur
35	CD59	CD59	CD59	Ligand
36	Augustine	SLC29A1	AUG	Transport

**Tableau 1 : Les 36 systèmes de phénotypes érythrocytaires officiellement reconnus par l'International Society for Blood Transfusion (ISBT)**

## 1. Généralités

Les antigènes érythrocytaires, situés à la surface des globules rouges, sont des molécules complexes ayant une importance cruciale dans la médecine transfusionnelle. Ils sont classés en systèmes, collections et séries comprenant en tout près de 376 antigènes érythrocytaires. (17) (18)

Actuellement, 36 systèmes ont été définis. Pour appartenir à un même système, les antigènes doivent résulter de divers allèles d'un même gène ou d'ensemble de gènes contigus, dénommés haplotypes. Les antigènes érythrocytaires peuvent être glucidiques ou protéiques. Les antigènes glucidiques sont des oligosaccharides liés de façon covalente à des protéines ou des lipides, produits indirects de gènes codant des glycosyltransférases. Les antigènes protéiques sont des produits primaires de gènes, portés par des polypeptides ayant un ou plusieurs domaines transmembranaires. (19)

Le système ABO est le premier système qui a été mis en évidence et c'est le système majeur en transfusion sanguine. Il est déterminé par le gène ABO qui possède trois allèles majeurs : A, B et O. Les allèles A et B codent pour des enzymes qui ajoutent respectivement un résidu de N-acétylgalactosamine ou de D-galactose à un antigène de base H, formant ainsi les antigènes A et B. L'allèle O ne code pour aucune enzyme fonctionnelle, laissant l'antigène H non modifié.

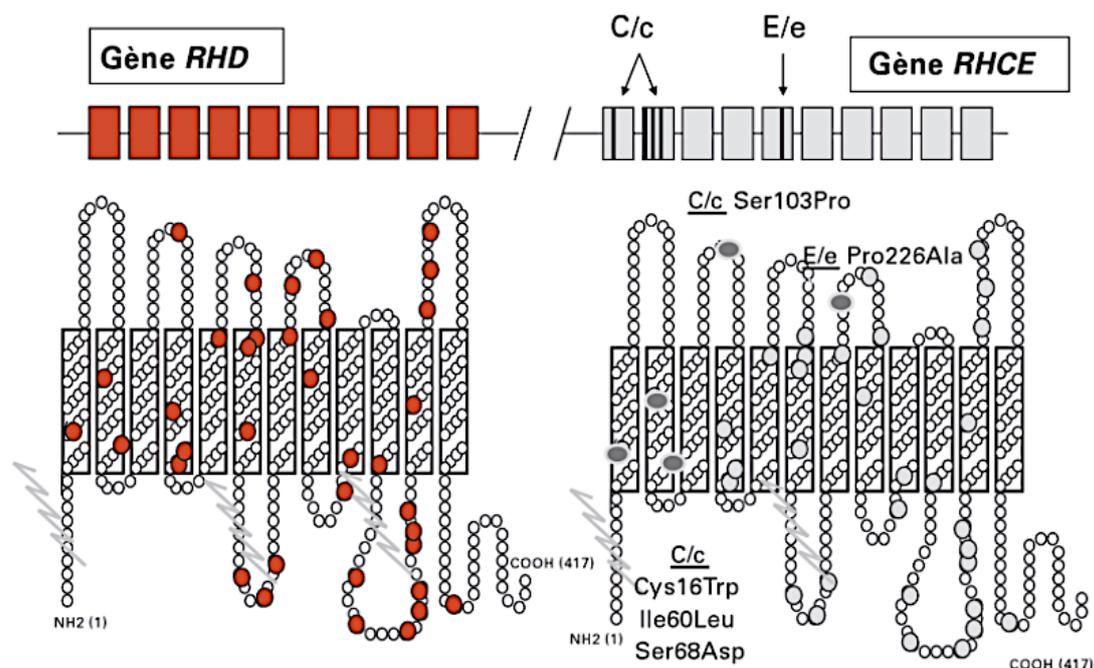
## 2. Le système RH

### 1. Polymorphisme et origines génétiques

Le système RH est remarquable par son polymorphisme élevé, comportant une soixantaine d'antigènes identifiés à ce jour. Cette diversité génétique provient principalement de la structure complexe du gène RH, qui contient 2 gènes paralogues (issus d'un même gène ancestral), RHD et RHCE, orientés dans des directions opposées sur le chromosome 1. (Figure 6)

Cette configuration génétique favorise divers mécanismes tels que la conversion génique, les mutations non synonymes, les anomalies d'épissage et les insertions ou délétions, conduisant à la création de gènes hybrides. (20)

Parmi les antigènes RH, 6 sont codés uniquement par le gène RHD, 41 par le gène RHCE et 8 sont partagés par ces 2 gènes. (20) (21)



**Figure 6 : Polypeptides RH** *Bailly P, Chiaroni J, Roubinet F. Les groupes sanguins érythrocytaires. John Libbey Eurotext; 2015. 416 p. (22)*

## 2. Les antigènes du système RH

60 antigènes ont été décrits. Ils sont de nature polypeptidique et transmembranaires. Les principaux antigènes RH1 à RH5 sont cliniquement les plus significatifs. (22)

L'antigène RH1 est considéré comme hautement immunogène, suivi de près par les antigènes RH3 et RH4. Lorsque des individus RH:-1 reçoivent une transfusion de CGR RH:1, le taux d'immunisation vis à vis de cet antigène varie grandement, oscillant entre 3% et jusqu'à 80% selon différentes recherches. (23) (24)

Les anticorps spécifiques développés contre l'antigène RH1 peuvent demeurer actifs pendant plusieurs mois ou années. Si les individus ayant développé l'anticorps rencontrent à nouveau l'antigène RH1, une réaction immunitaire renforcée peut survenir, menant potentiellement à des complications liées à cette immunisation. (25)

## 3. Le système KEL

Le système KEL fait également partie des systèmes les plus immunogènes. Il est composé de 2 antigènes principaux : KEL1 et KEL2, qui résident sur une glycoprotéine spécifique de la membrane des érythrocytes. (26)

En France, l'antigène KEL1 est présent chez environ 9% des individus, tandis que les antigènes KEL2 et KEL4 sont des antigènes de grande fréquence.

L'antigène KEL3 quant à lui est présent chez 2,5% des sujets caucasiens. (27)

Les anticorps anti-KEL1, peuvent être à l'origine d'accidents hémolytiques post-transfusionnels et d'anémies foétales sévères en cas d'incompatibilité foëto-maternelle.

#### 4. Les autres systèmes

Le système Duffy comprend 2 antigènes principaux, FY1 et FY2, qui jouent un rôle dans la susceptibilité à l'infection par le Plasmodium vivax, responsable du paludisme. (28)

Le système MNS est l'un des systèmes les plus complexes, comptant près de 49 antigènes.

Les antigènes du système Lewis sont présents non seulement sur les globules rouges mais également dans les sécrétions corporelles. (28)

Les antigènes du système Kidd jouent un rôle dans le transport d'urée à travers la membrane cellulaire et leurs incompatibilités peuvent entraîner des réactions transfusionnelles hémolytiques retardées. (28)

Le système Lutheran est impliqué dans l'adhésion des érythrocytes aux endothéliums vasculaires, pouvant avoir des conséquences cliniques en oncologie. (28)

La compréhension détaillée de ces systèmes antigéniques et de leurs implications cliniques est fondamentale pour la sélection précise des donneurs et des receveurs dans les transfusions sanguines, permettant ainsi d'évaluer les risques. La recherche continue d'élargir la connaissance de ces systèmes.

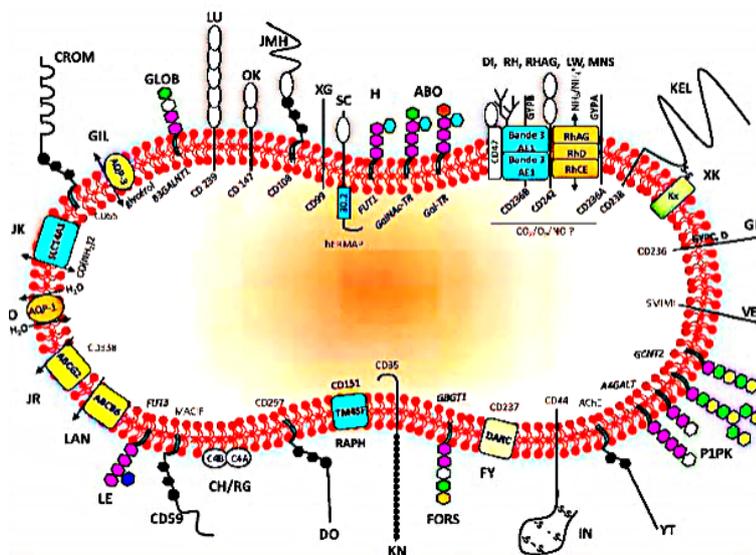


Figure 7 : Les antigènes érythrocytaires

## 2) L'allo-immunisation

### 1. Mécanisme de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire se produit lorsque le système immunitaire d'un individu reconnaît des antigènes présents sur les globules rouges d'un autre individu comme étrangers et produit des anticorps spécifiques contre ces antigènes. Les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire sont complexes et impliquent plusieurs étapes.

#### 1. Exposition aux antigènes étrangers

Plusieurs situations entraînent l'exposition d'un individu à un antigène étranger, notamment lors des transfusions sanguines ou lors de la grossesse lorsque les globules rouges du fœtus entrent en contact avec le système immunitaire maternel.

Parmi les antigènes érythrocytaires, on distingue :

- Les antigènes T-indépendants sont généralement de nature polysaccharidique attachés à des glycoprotéines ou des glycolipides des membranes cellulaires, comme les antigènes ABO/H et P1. La réponse à ces antigènes aboutit principalement à la production d'IgM, avec une production limitée d'autres isotypes. Les lymphocytes B mémoires ne sont généralement pas induits.
- Les antigènes T-dépendants sont de nature protéique, comme les antigènes des systèmes RH, KEL, JK et FY. L'initiation de la réponse immunitaire dépend de la reconnaissance de l'antigène par un lymphocyte T et sa présentation aux lymphocytes T CD4+. (29)

#### 2. Présentation de l'antigène

Après l'exposition aux antigènes étrangers, les cellules du système immunitaire, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, capturent et dégradent les antigènes. Les antigènes dégradés sont ensuite présentés à la surface de ces cellules par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Les cellules présentatrices d'antigène migrent vers les ganglions lymphatiques où elles présentent les antigènes aux récepteurs des lymphocytes T CD4+. (30)

### 3. Activation des lymphocytes T

Les lymphocytes T CD4+ reconnaissent les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigène et sont activés. Cette activation des lymphocytes T nécessite également la présence de molécules co-stimulatrices et de cytokines. Les lymphocytes T activés prolifèrent et se différencient en cellules T auxiliaires qui aident à la réponse immunitaire adaptative. (30)

### 4. Activation des lymphocytes B

Les cellules T auxiliaires activées interagissent avec les lymphocytes B spécifiques qui ont capturé et présenté le même antigène étranger. Cette interaction active les lymphocytes B qui prolifèrent et se différencient en plasmocytes. Les plasmocytes sont des cellules spécialisées qui produisent des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène étranger. (30)

### 5. Production d'anticorps

Les anticorps sont capables de reconnaître spécifiquement les antigènes étrangers et d'y adhérer.

La réponse immunitaire primaire est déclenchée lors de la première exposition à un antigène spécifique, entraînant la synthèse initiale d'anticorps de type IgM. Ce type d'anticorps agit comme un premier rempart, activant le système du complément. (31)

Lors d'expositions ultérieures au même antigène, le système immunitaire génère une réponse immunitaire secondaire plus rapide. La principale classe d'anticorps produite est alors de type IgG.

Ainsi, la réponse immunitaire ne se contente pas de contrer l'invasion immédiate par des antigènes étrangers, mais prépare également le système immunitaire à prévenir efficacement de futures réactions. D'où la règle énoncée par le Professeur Charles Salmon "un anticorps un jour, un anticorps toujours", expression qui résume le fait que cet anticorps, même non détectable, doit toujours être pris en considération car susceptible de réactivation si un nouveau contact avec l'antigène se produit.

Cette complexité et cette précision de la réponse immunitaire soulignent l'importance de la compatibilité antigénique dans la transfusion sanguine entre les antigènes du donneur et ceux du receveur.

## 6. Les différents types d'anticorps impliqués en transfusion

En immuno-hématologie, il est distingué schématiquement 2 types d'anticorps anti-érythrocytaires : les anticorps naturels et les anticorps immuns. Les anticorps dits naturels apparaissent en dehors de tout contexte transfusionnel ou fœto-maternel. Ce sont généralement des IgM. Ils peuvent être réguliers, comme les anticorps du système ABO ou irréguliers, comme les anti-MNS1 par exemple.

En revanche, les anticorps immuns sont toujours irréguliers et apparaissent après immunisation par des antigènes érythrocytaires au cours de transfusions ou de grossesses et sont habituellement des immunoglobulines G (IgG), comme les anti-RH1. (21)

Les anticorps sont dits réguliers lorsqu'ils sont présents chez tous les sujets ne possédant pas l'antigène correspondant (exemple : anti-A chez un patient B).

S'ils ne sont présents que de manière inconstante, on dit qu'ils sont irréguliers (exemple : anti-MNS1).

Les IgM présentent des caractéristiques spécifiques qui les distinguent des IgG. Les IgM sont spontanément agglutinantes in vitro, ce qui signifie qu'elles peuvent provoquer l'agglutination des globules rouges sans l'aide d'autres facteurs (structure pentamérique). Les IgM sont des anticorps dits "froids" avec un optimal thermique à 4°C qui activent le système du complément, une série de protéines impliquées dans la réponse immunitaire innée. L'activation du complément peut entraîner une hémolyse intravasculaire par perforation de la membrane cellulaire (jusqu'à C9) ou une hémolyse intratissulaire par phagocytose des globules rouges par les macrophages de la rate (jusqu'à C3). Enfin, les IgM ne traversent pas la barrière placentaire, ce qui signifie qu'elles ne sont pas transmises de la mère au fœtus pendant la grossesse. (32)

Contrairement aux IgM, les IgG ne sont pas spontanément agglutinantes in vitro. Ce sont des anticorps dits "chauds" avec un optimal thermique à 37°C qui peuvent activer ou non le complément. Si le complément n'est pas activé, l'anticorps se fixe sur la membrane du globule rouge qui est ensuite phagocyté par les macrophages de la rate, entraînant une hémolyse intratissulaire. De plus, les IgG peuvent traverser la barrière placentaire, ce qui peut avoir des conséquences sur la santé du fœtus en cas d'immunisation maternelle. (32)

## 2. Facteurs influençant la réponse immunitaire dans le cadre de l'immuno-hématologie

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque d'allo-immunisation vis-à-vis des antigènes érythrocytaires. Certains de ces facteurs sont liés aux antigènes étrangers présentés, tandis que d'autres sont liés à la réponse immunitaire de l'individu.

Les principaux facteurs de risque identifiés sont :

## 1. Transfusions sanguines

Les transfusions sanguines représentent l'une des principales causes d'allo-immunisation, car elles exposent le receveur à des antigènes présents sur les globules rouges du donneur qui peuvent être étrangers pour le receveur. Du fait du nombre d'antigènes érythrocytaires identifiés, il est impossible de respecter la compatibilité pour la totalité des antigènes du receveur. Le risque d'allo-immunisation augmente avec le nombre de transfusions reçues et la présence de phénotypes érythrocytaires rares ou d'antigènes moins courants chez le receveur. (31) (33)

## 2. Grossesses multiples

Les femmes qui ont eu plusieurs grossesses sont plus susceptibles de développer une allo-immunisation, car elles peuvent être exposées aux antigènes paternels des globules rouges du fœtus à chaque grossesse. L'immunisation maternelle peut survenir lors d'une hémorragie foeto-maternelle qui peut être spontanée occulte ou au moment d'un accouchement, d'une fausse couche, d'une grossesse extra-utérine, d'un avortement ou lors de procédures invasives telles que l'amniocentèse. (30)

## 3. L'immunogénicité des antigènes

L'immunogénicité des antigènes érythrocytaires repose sur la capacité des antigènes à stimuler une réponse immunitaire spécifique, entraînant la production d'anticorps spécifiques contre ces antigènes.

L'étude de l'immunogénicité des antigènes érythrocytaires a été amorcée en 1961 par l'équipe de Giblett et al., qui a établi une classification des antigènes selon leur pouvoir immunogène. Selon leur analyse, l'ordre de l'immunogénicité relative allait de RH1, le plus immunogène, à MNS4, le moins immunogène. (34)

Cette classification a néanmoins été remise en cause avec de nouvelles recherches. En 2006, Schonewille et al. ont réévalué l'immunogénicité relative de ces antigènes. Leur étude a montré que l'antigène KEL1 était plus immunogène que d'autres et a mis en avant des données spécifiques, comme le fait qu'il était 11,6 fois plus immunogène que l'antigène FY1. Ces découvertes ont contesté la classification originale de 1961. (34)

Plus récemment, les travaux de Tormey et Stack ont introduit une nouvelle perspective en étudiant une population d'hommes et en appliquant diverses corrections. Ils ont conclu que l'immunogénicité relative de certains antigènes, comme JK1, LU1 et RH8, était 4 fois supérieure à celle estimée précédemment par Giblett et al. Ils ont également reformulé l'ordre d'immunogénicité, mettant l'antigène KEL1 en tête, suivi de l'antigène LU1 et l'antigène JK1,

mais ont choisi de ne pas calculer l'immunogénicité pour l'antigène RH1, jugé sous-estimé. (34)

L'équipe allemande dirigée par Evers et al. a étudié le développement d'allo-anticorps post-transfusionnel chez des patients spécifiques entre 2006 et 2013. Leurs résultats ont confirmé que les antigènes KEL1, RH3 et RH8 étaient les plus immunogènes, avec une incidence cumulative d'immunisation atteignant 2,4% pour l'antigène KEL1 après seulement 2 CGR transfusés présentant l'antigène correspondant. (35)

L'une des dernières études sur ce sujet de Stack G et al. montre le classement suivant : KEL1 > JK1 > LU1 > RH3 > P1 > RH4 > MNS1 > LE2 > RH2 > LE1 > FY1 > MNS3. (36)

Il est possible d'expliquer ces différences par l'évolution des techniques mais probablement aussi par les différences de méthodes de calcul utilisées et l'origine des populations.

En somme, l'étude de l'immunogénicité des antigènes érythrocytaires est un champ de recherche en constante évolution, avec de multiples réévaluations au fil du temps. Ces analyses révèlent la complexité de la réponse immunitaire aux antigènes érythrocytaires et mettent en lumière l'importance de considérer l'immunogénicité relative dans la pratique de la transfusion sanguine. La compréhension continue de cette dynamique est cruciale pour garantir la sécurité et l'efficacité des transfusions sanguines.

#### 4. La fréquence des antigènes

Parmi les antigènes érythrocytaires connus, 19 % sont de prévalence équilibrée, 45 % sont qualifiés de "publics" (prévalence > 99 %) et 36 % de "privés" (prévalence < 1 %). Les individus qui ne sont pas porteurs d'antigènes dits "publics" peuvent donc être à risque accru d'allo-immunisation lorsqu'ils sont exposés à des globules rouges contenant ces antigènes du fait de leur très haute prévalence. A l'inverse, certains individus présentent un antigène absent chez 99% de la population. Dans ce cas, on parle d'antigène dit "privé", responsable notamment d'incompatibilités foëto-maternelles (IFM). (37)

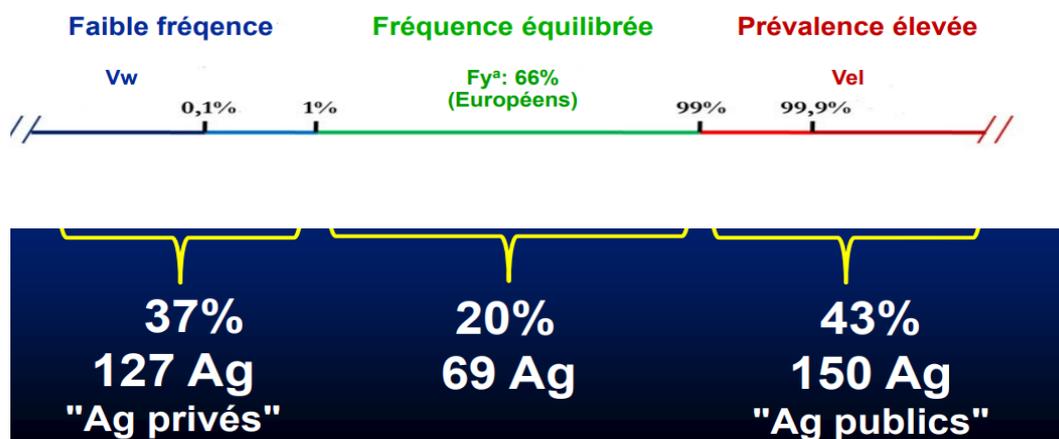


Figure 8 : Prévalence des antigènes érythrocytaires Thierry Peyrard INTS 44ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux – Nantes- Septembre 2015

### 3. Allo-immunisation et pathologie du receveur : exemple de la drépanocytose

L'allo-immunisation est un risque particulier pour les patients atteints de pathologies dont la prise en charge nécessite des transfusions régulières, comme la drépanocytose.

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétiquement acquise caractérisée par une anomalie structurelle de l'hémoglobine entraînant une déformation pathologique des érythrocytes. Cette hémoglobine anormale (HbS) est dû à la mutation du 17<sup>ème</sup> nucléotide du gène de la  $\beta$ -globine, provoquant la substitution de l'acide glutamique en valine. Les patients drépanocytaires sont dépendants des transfusions sanguines régulières qui restent un des traitements majeurs de cette pathologie. (38)

Cependant, les transfusions itératives exposent les patients à un large spectre d'antigènes étrangers, augmentant le risque d'allo-immunisation et ce d'autant plus qu'il existe un écart phénotypique entre les donneurs (en grande majorité d'origine caucasienne) et les receveurs drépanocytaires (d'ancestralité africaine). La littérature scientifique indique que le taux d'allo-immunisation peut s'élever à 30% chez les patients drépanocytaires (39). Ces allo-anticorps peuvent entraîner des réactions transfusionnelles hémolytiques aiguës ou retardées, avec des implications cliniques graves. Il est également prouvé que les conséquences de la pathologie drépanocytaires elle-même comme l'état inflammatoire quasi permanent des patients contribue à ce taux d'immunisation élevé.

Une étude a été menée sur la population drépanocytaires en Bourgogne Franche Comté entre 2000 et 2020 (40), confirmant que la transfusion sanguine est un élément central de la prise en charge des patients atteints de drépanocytose. Au total, 256 patients ont été inclus dans l'analyse, et il a été observé que 50% de ces patients ont nécessité une transfusion sanguine. Les caractéristiques des patients, telles que l'âge, le sexe, l'immunisation, le phénotype étendu et la présence de variants, ont été évaluées et confrontées aux critères de recommandations nationales de transfusion.

L'étude a démontré que les pratiques de transfusion ont subi des changements significatifs suite à l'introduction des premières recommandations spécifiques aux patients drépanocytaires en 2014. Ces modifications de prise en charge : réalisation du phénotypage étendu, génotypage, respect des consignes transfusionnelles, calcul du score HPTR (d'hémolyse post-transfusionnelle retardée) semblent avoir un impact positif sur la prise en charge des patients, comme l'indique le faible taux d'immunisation et de complications post-transfusionnelles observé durant la période de l'étude.

Les patients drépanocytaires homozygotes bénéficient ainsi de protocoles de transfusions phénotypés RHKEL à minima, compatibilisés avec des CGR frais (< 21 jours). Le taux d'hémoglobine de base doit être respecté afin de ne pas transfuser en excès ces patients et d'éviter l'hémolyse post-transfusionnelle retardée. (41)

Cette étude a permis d'obtenir une meilleure compréhension de la population drépanocytaires en Bourgogne-Franche-Comté et a souligné l'importance d'une pratique transfusionnelle adéquate, en conformité avec les recommandations nationales, pour garantir la sécurité des patients.

Les patients atteints de thalassémie, une autre hémoglobinopathie héréditaire, sont également à risque en raison de la fréquence des transfusions.

#### 4. Cartographie des allo-immunisations en Bourgogne Franche-Comté entre 2015 et 2020

Les allo-anticorps les plus fréquemment retrouvés en BFC dans la population générale sont, par ordre décroissant : l'anti-RH3 (17,4%) puis l'anti-KEL1 (16,2%) puis l'anti-RH1 (11,7%), l'anti-FY1 (8,5%), suivi de près par l'anti-JK1 (6,1%), l'anti-RH2 (6,0%) et l'anti-MNS1 (4,8%). (Figure 9)

Ces résultats proviennent d'une étude intitulée : "Cartographie des allo-immunisations post-transfusionnelles en France et plus particulièrement en Bourgogne Franche-Comté entre 2015 et 2020". (42)

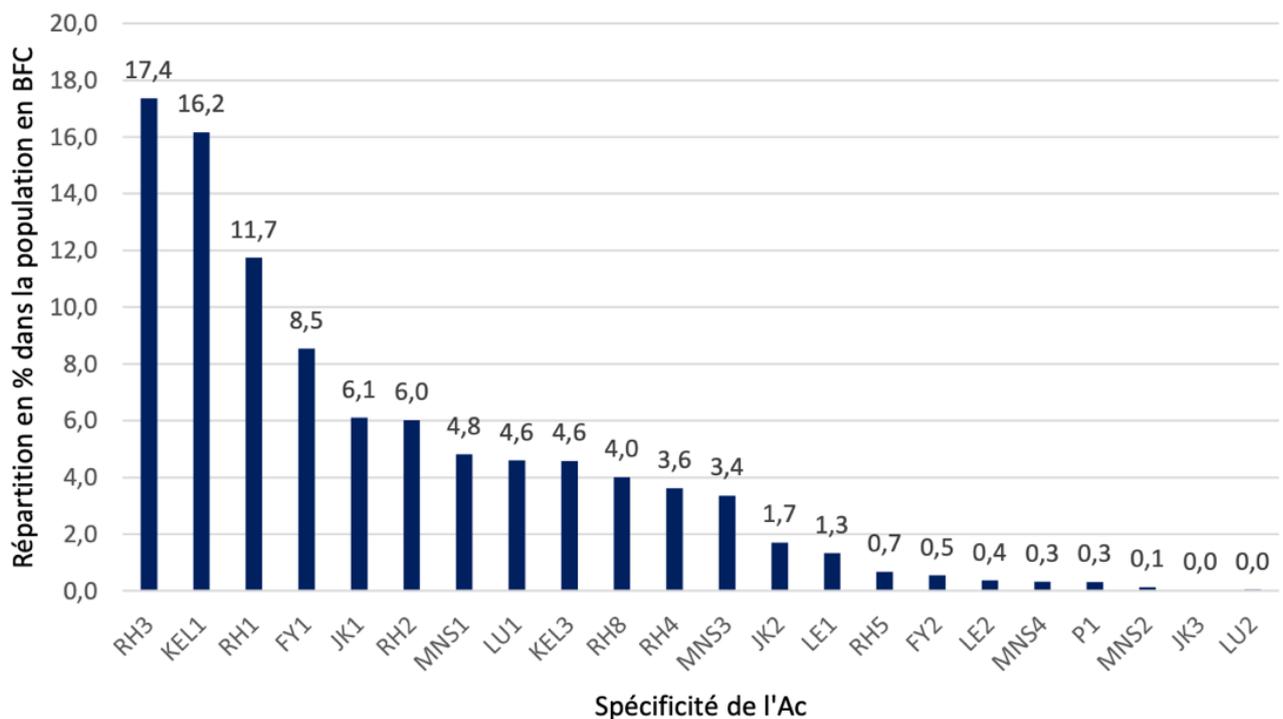


Figure 9 : Répartition des principaux allo-anticorps dans la population générale en BFC entre 2015 et 2020

### 3) RAI et principe de base de l'immunohématologie

L'immunohématologie est l'étude des antigènes érythrocytaires et des anticorps anti-érythrocytaires. Elle participe à sécuriser la transfusion notamment en vérifiant la compatibilité entre donneur et receveur.

Une technique fondamentale utilisée en immunohématologie est l'agglutination des globules rouges, qui permet d'identifier et de caractériser les anticorps présents dans le sang (naturels ou irréguliers) et de déterminer les phénotypes érythrocytaires.

L'agglutination des globules rouges est un phénomène dans lequel les globules rouges se regroupent ou s'agglutinent en présence d'un anticorps spécifique. Cette technique peut être utilisée pour détecter la présence d'anticorps anti-érythrocytaires dans le plasma ou le sérum d'un patient.

Il existe deux types d'agglutination : l'agglutination spontanée et l'agglutination artificielle.

L'agglutination spontanée se produit lorsque les anticorps spécifiques des hématies provoquent une agglutination en solution saline à 0,9%. Cette réaction est généralement due à la présence d'anticorps de type IgM qui sont capables de provoquer une agglutination sans l'aide de substances supplémentaires.

Cependant les IgG ne peuvent pas provoquer spontanément une agglutination. Pour détecter ces anticorps, on utilise une technique d'agglutination artificielle : le test indirect à l'antiglobuline (TIAG). Il repose sur l'utilisation d'un anticorps secondaire, appelé antiglobuline ou Coombs, qui est capable de se lier aux anticorps anti-érythrocytaires fixés sur les globules rouges. Lorsque l'antiglobuline est ajoutée, elle provoque une agglutination des globules rouges, révélant ainsi la présence d'anticorps anti-érythrocytaires.

La recherche d'anticorps irréguliers (RAI) permet de déceler la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires qui ne font pas partie du système ABO.

L'analyse comporte deux étapes : le dépistage et si nécessaire, l'identification. L'arrêté du 15 mai 2018 fixe les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immunohématologie érythrocytaire et notamment la RAI. (43)

#### 1. Dépistage

L'objectif de cette étape est de déterminer si un anticorps potentiel est présent dans le sérum ou le plasma d'un patient. Pour ce faire, le laboratoire utilise un panel de 3 hématies de phénotype érythrocytaire O définies par la réglementation. Ces caractéristiques permettent de détecter les principaux allo-anticorps d'intérêt transfusionnel.

Le panel de dépistage doit couvrir un large éventail d'antigènes, y compris RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (K), KEL2 (k), KP2 (Kpb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (Jka), JK2 (Jkb),

MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), P1, LE1 (Lea), LE2 (Leb), LU2 (Lub). Les phénotypes RH particuliers O- ccee, O+ ccEE et O+ CCee doivent obligatoirement être représentés. En outre, le panel doit permettre la détection des anticorps anti-RH1 à une concentration aussi faible que 20 ng/mL.

## 2. Identification

Si le dépistage est positif, une étape d'identification est obligatoire afin de déterminer le ou les allo-anticorps présents.

L'étape d'identification utilise le même principe que le dépistage, mais s'effectue sur au moins 10 hématies.

Le panel d'identification doit être de phénotype O et doit comporter les antigènes : RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (K), KEL2 (k), KP1 (Kpa), KP2 (Kpb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), P1, LE1 (Lea), LE2 (Leb), LU1 (Lua), LU2 (Lub). Il doit y avoir au moins deux hématies homozygotes pour les antigènes KEL1, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3 et MNS4, et deux hématies ne doivent pas présenter l'antigène P1. (43)

L'identification des anticorps repose sur une méthode d'élimination, en se basant principalement sur les réactions négatives, c'est-à-dire celles qui ne présentent pas d'agglutination. Cette méthode d'élimination suit des règles précises pour garantir une fiabilité optimale.

- L'élimination se fait généralement en homozygote, c'est-à-dire lorsque les 2 allèles d'un gène sont identiques. Cependant, des exceptions sont faites pour les antigènes KEL1, KP1 et LU1, pour lesquels une élimination en hétérozygote est possible, c'est-à-dire lorsque les deux allèles d'un gène sont différents. Cette exception s'étend également aux antigènes du système RH.
- L'élimination de l'antigène P1 est effectuée 3 fois en BFC. Cela signifie que trois réactions négatives sont nécessaires pour confirmer l'absence d'anticorps dirigés contre cet antigène.
- Pour confirmer la présence d'un anticorps spécifique, il est nécessaire d'avoir 3 réactions positives (hématies avec l'antigène) et trois réactions négatives (hématies sans l'antigène).

Enfin, un témoin autologue permet de mettre en évidence la présence d'auto-anticorps. Il s'agit d'un test où les hématies du patient sont mises en contact avec son propre plasma.

Des panels supplémentaires testés pour des systèmes de phénotypes érythrocytaires plus diversifiés que les panels standards sont parfois nécessaires dans des cas complexes.

En conclusion, la RAI est une pratique essentielle en immunohématologie. Elle permet d'assurer la sécurité transfusionnelle et de prévenir les complications immunohématologiques. C'est une procédure rigoureuse qui nécessite des panels d'hématies spécifiques.

## 4) Suivi des transfusions non compatibles

Lorsqu'un patient RH:-1 est transfusé en CGR RH:1 au cours d'un seul épisode transfusionnel, une RAI post-transfusionnelle sera prescrite comme pour toute autre transfusion.

Si plusieurs épisodes transfusionnels en CGR RH:1 se suivent chez un sujet RH:-1, un EDA avec élution sera réalisé toutes les 72h pendant la durée des transfusions incompatibles afin de détecter le plus précocement possible l'apparition d'un éventuel allo-anticorps.

L'HAS a publié en 2015 des recommandations de bonnes pratiques pour la transfusion de globules rouges homologues. (14) Ces recommandations présentent les examens à réaliser en vue d'une transfusion de globules rouges, clarifient les champs de prescription des transfusions de globules rouges et de conseil transfusionnel, préconisent des stratégies ciblées en fonction des populations de malades et proposent des alternatives à la transfusion sanguine.

## 5) L'hémovigilance

### 1. Organisation de l'hémovigilance en France

Mise en place en France à la suite de l'affaire du sang contaminé (loi du 4 janvier 1993 relative à la réforme de la transfusion sanguine), l'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation et de prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs des produits sanguins labiles (PSL). Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte des PSL jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi et la surveillance épidémiologique des donneurs de sang. (44)

Le principal objectif de l'hémovigilance est de garantir la sécurité et la qualité des PSL tout au long de la chaîne transfusionnelle, depuis le don de sang jusqu'à la transfusion au patient. L'hémovigilance contribue à minimiser les risques associés à la transfusion sanguine et à améliorer la prise en charge des patients.

Les médecins, infirmiers et autres professionnels de santé impliqués dans la transfusion sanguine sont tenus de signaler tout incident ou effet indésirable receveur (EIR) survenant après l'administration d'un PSL à un patient. Les incidents peuvent inclure des erreurs de manipulation, des problèmes de compatibilité sanguine, des réactions allergiques, etc.

Les hémovigilants de l'EFS et des établissements de santé transfuseurs collectent et analysent les données relatives aux incidents et effets indésirables signalés pour identifier les tendances, les causes sous-jacentes et les domaines d'amélioration potentiels. Ceci permet d'élaborer des recommandations et des mesures correctives pour améliorer la sécurité et la qualité des PSL.

L'EFS organise des formations et des campagnes de sensibilisation à l'intention des professionnels de santé et des donneurs de sang pour promouvoir les bonnes pratiques en matière de transfusion sanguine et encourager le signalement d'incidents ou d'effets indésirables.

L'EFS travaille en étroite collaboration avec les autorités sanitaires, les hôpitaux et les autres partenaires pour surveiller et améliorer la sécurité transfusionnelle. Cela inclut la mise en place de normes, de procédures et de protocoles communs, ainsi que l'échange d'informations et d'expériences.

## 2. Actu'Stock

En BFC a été mis en place un outil de communication particulier qui s'avère être un élément clé dans la gestion des stocks de CGR et dans la coordination entre les différents acteurs : l'Actu'Stock. Il s'agit d'un document élaboré chaque semaine, permettant une mise à jour régulière sur la situation des stocks. (Annexe 1)

Une fois élaboré, l'Actu'Stock est transmis à l'ARS. Cette étape garantit une diffusion de l'information à un niveau régional.

L'ARS, à son tour, transmet l'Actu'Stock aux hémovigilants des établissements de santé. Cela assure une communication fluide et régulièrement mise à jour avec les services transfuseurs.

A travers l'hémovigilance, l'EFS contribue donc à assurer la sécurité des PSL et à minimiser les risques associés à la transfusion sanguine.

## IV. Les alertes stock

### 1) L'autosuffisance

Dans le cadre de sa mission fondamentale, l'EFS a pour objectif prioritaire d'assurer l'autosuffisance en PSL sur le territoire national. Cet objectif est en lien direct avec la capacité de l'EFS à répondre efficacement aux besoins en PSL des patients sur l'ensemble du territoire. (45)

Pour y parvenir, l'EFS met en place un réseau conséquent de collectes avec en premier lieu des maisons du don. Ces sites, au nombre de 127, sont répartis à travers tout le pays, dont 8 sont situés en Bourgogne-Franche-Comté. Ces sites sont complétés par environ 40 000 collectes mobiles organisées annuellement, dont 2000 se déroulent spécifiquement en BFC. Ce maillage dense permet à l'EFS de recueillir des dons de sang auprès de près de 1,9 million de donneurs chaque année, garantissant ainsi la disponibilité en quantité suffisante de PSL.

L'EFS mobilise environ 10 000 collaborateurs, dont les efforts conjoints contribuent à la réalisation de cet objectif d'autosuffisance en PSL. Ces collaborateurs jouent un rôle crucial dans le processus de collecte, de traitement et de distribution des dons de sang.

Chaque don est valorisé au maximum. L'approche de l'EFS est caractérisée par un souci constant d'efficacité, où chaque don compte et est utilisé de manière à garantir la disponibilité continue des PSL nécessaires pour les soins de santé à travers le pays.

En France, le don de sang est basé sur le volontariat, le bénévolat et la gratuité. Le don volontaire et gratuit est une condition sine qua non pour atteindre l'autosuffisance en produits sanguins. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'était fixée comme objectif d'atteindre 100% de dons volontaires et non rémunérés en 2020 à travers le monde. Les pays qui rémunèrent le don ou qui font coexister des systèmes de bénévolat et de rémunération ne parviennent pourtant pas à atteindre l'autosuffisance. Il est donc essentiel de préserver le système actuel en France qui repose sur le don volontaire et non rémunéré pour garantir la sécurité et la santé des patients. (45)

Conserver une autosuffisance en PSL est aussi un défi en raison de la durée de vie limitée de ces produits. L'accomplissement de cette autosuffisance peut être menacé par plusieurs facteurs, tels que les changements démographiques, les situations économiques, les conditions juridico-économiques et l'évolution des demandes en PSL.

Pour assurer cette autosuffisance, l'EFS s'est doté d'une stratégie structurée autour de 3 piliers (45) :

- Une proposition de don adaptée qui tient compte à la fois des donateurs et du besoin d'efficacité,
- Un flux adéquat de donateurs dans les maisons du don,
- Un système de collecte sanguine qui répond aux besoins actuels et qui assure une prise en charge de qualité pour les volontaires au don.

La méthode de l'EFS consiste donc à rendre le processus de collecte aussi adapté que possible au donneur, plutôt que de se concentrer uniquement sur la préparation du produit pour le receveur.

## 2) Baisse des dons

Du fait du modèle éthique français du don de sang et de l'exigence de l'autosuffisance sur le territoire national auxquels est astreint l'EFS, le maintien du nombre de dons de sang est un enjeu extrêmement important qui doit s'adapter en permanence. Une baisse des dons peut être à l'origine de périodes de tension sur les stocks.

La baisse des dons de sang depuis 2020 peut être attribuée à plusieurs facteurs interdépendants qui ont créé un contexte difficile pour la collecte et la délivrance de sang.

Tout d'abord, la pandémie de COVID-19 a joué un rôle majeur dans la réduction des dons de sang. (46)

Les mesures de confinement et de distanciation sociale mises en place pour limiter la propagation du virus ont considérablement restreint la mobilité des donneurs potentiels. De plus, la fermeture temporaire de nombreux lieux publics, tels que les écoles et les lieux de travail, a entraîné l'annulation ou le report de nombreuses collectes de sang prévues. En outre, la peur de contracter le virus a pu décourager certaines personnes à se rendre dans des centres de collecte de sang, malgré les précautions sanitaires mises en place. (47) (48)

La forte augmentation de la pandémie en 2022 a eu pour conséquence une chute significative des stocks, conduisant au premier bulletin d'urgence vitale de l'histoire de l'EFS.

Les fluctuations saisonnières et les évolutions démographiques jouent un rôle significatif dans la disponibilité des dons de sang, comme l'ont prouvé plusieurs études. Par exemple, James et al. ont montré dans leur étude de 2012 que les dons de sang tendent à diminuer pendant les périodes de vacances et les mois d'été. (49)

D'autre part, l'évolution démographique peut avoir un impact significatif sur la disponibilité des dons de sang. La population de donneurs de sang potentiellement éligibles est susceptible de diminuer avec le vieillissement de la population. Les personnes plus âgées sont souvent confrontées à des problèmes de santé qui les rendent inéligibles au don de sang ou à des restrictions de mobilité qui rendent difficile leur déplacement vers les centres de collecte. Ainsi, le vieillissement de la population réduit le nombre de donneurs éligibles. (50)

Les changements sociétaux ont également un impact sur les dons de sang. Les horaires de travail modernes, souvent chargés peuvent rendre difficile pour certaines personnes de trouver le temps nécessaire pour donner.

Le manque de sensibilisation et d'éducation sur l'importance des dons de sang est un autre facteur qui peut expliquer la baisse des dons. Si les campagnes de sensibilisation ne parviennent pas à toucher un large public ou à susciter un intérêt pour le don de sang, cela peut entraîner une baisse des dons. De plus, le manque de sensibilisation peut également contribuer à la propagation de mythes et d'idées fausses sur le don de sang, dissuadant ainsi les donneurs potentiels.

Enfin, les exigences médicales pour les donneurs peuvent également jouer un rôle dans la diminution des dons. Les donneurs potentiels atteints de certaines pathologies médicales, ayant voyagés dans des zones à risque ou ayant des comportements à risque peuvent se voir refuser la possibilité de donner du sang. Ces exigences excluent un certain nombre de donneurs potentiels et contribuent à la baisse des dons étant donné l'augmentation des comportements à risque dans la population générale et l'augmentation du volume et de la fréquence des voyages internationaux.

Ainsi, la baisse des dons depuis 2020 peut être attribuée à une combinaison de facteurs liés à la pandémie de COVID-19, au vieillissement de la population, aux changements sociétaux, au manque de sensibilisation et aux exigences médicales. Afin d'inverser la tendance, il est crucial de mettre en place plusieurs stratégies pour encourager et faciliter le don de sang auprès d'un public plus large.

### 3) Les mesures mises en place pour limiter la baisse des dons en BFC

Deux indicateurs clés sont surveillés : les prévisions de collecte de dons visant à atteindre 2700 dons chaque semaine sur le site de Dijon et l'adéquation entre la mobilisation des donneurs et ces prévisions de collecte.

Il y a 2 catégories de campagnes d'appel au don :

- Les campagnes anticipées, planifiées en prévision de trois périodes annuelles traditionnellement marquées par une faible mobilisation des donneurs : le mois de mai, l'été et les vacances de Noël. Ces campagnes sont intégrées au plan d'action annuel, avec un budget dédié.
- Les campagnes réactives, déclenchées en réponse à une chute imprévue des stocks, qui exigent des interventions immédiates.

En premier lieu, l'EFS fait appel à des associations dédiées : les associations de donneurs de sang bénévoles (ADSB).

La sensibilisation et l'éducation du public constituent également un pilier essentiel pour augmenter les dons. En développant des campagnes de sensibilisation créatives et impactantes, diffusées à travers les médias traditionnels et les réseaux sociaux, on peut atteindre un public diversifié et mettre en lumière l'importance vitale du don de sang. Dans les cas de campagnes imprévues, la publicité traditionnelle (achat d'espaces publicitaires) est moins privilégiée en raison de son délai d'activation. Dans ces cas, un appel au don relayé par les médias est plus efficient.

Les efforts de sensibilisation ont également pour vocation de dissiper les mythes et les idées fausses sur le don de sang qui peuvent dissuader les donneurs potentiels.

Il est primordial de faciliter l'accès au don en augmentant le nombre de centres de collecte de sang et en organisant des collectes mobiles pour rendre le don de sang pratique et accessible. En étendant les heures d'ouverture des centres de collecte, la participation des personnes ayant des horaires de travail variés peut être favorisée.

Les partenariats avec les employeurs et les établissements d'enseignement sont également essentiels pour encourager le don de sang. En organisant des collectes sur site et en promouvant la cause au sein de ces organisations, il est possible d'inciter les employés et les étudiants à donner leur sang de manière régulière et engagée.

Il est aussi important de soutenir les donneurs en créant un environnement accueillant et confortable lors du processus de don, en fournissant des informations claires et en offrant un soutien pour gérer les effets secondaires potentiels. La collaboration avec des organisations caritatives, des célébrités et des influenceurs peut également contribuer à promouvoir le don de sang et inciter leurs abonnés à s'engager dans cette cause.

Un autre moyen d'inverser la tendance à la baisse des dons de sang est d'élargir l'éligibilité au don de sang à certaines populations qui, auparavant, étaient exclues en raison de restrictions jugées désormais obsolètes ou injustifiées. En réexaminant et en modifiant ces critères d'éligibilité, il est possible d'augmenter le nombre de donneurs.

Par exemple, les critères d'exclusion pour les personnes ayant des comportements à risque ou ayant voyagé dans des zones à risque pourraient être réévalués en fonction des avancées scientifiques et médicales. De même, les restrictions concernant les personnes ayant des antécédents pour certaines maladies pourraient être assouplies en tenant compte des dernières recherches sur la sécurité du don de sang et des techniques de dépistage améliorées.

Un autre domaine important concerne l'ouverture du don de sang aux membres de la communauté LGBT (lesbiennes, gays, bisexuels et transgenres). Les restrictions actuelles dans de nombreux pays sont souvent considérées comme discriminatoires et basées sur des stéréotypes plutôt que sur des risques réels. En adaptant ces critères d'éligibilité pour les rendre plus justes et basés sur des preuves scientifiques, il est possible d'accueillir un plus grand nombre de donneurs de sang et d'encourager la solidarité et l'égalité au sein de la société.

Depuis le 16 mars 2022, les hommes ayant des relations homosexuelles ne sont plus tenus de respecter une période d'abstinence pour pouvoir donner leur sang. Un arrêté publié au *Journal officiel* du 13 janvier 2022 [\(51\)](#) supprime toute référence au genre des partenaires sexuels dans la sélection des candidats au don. Cette décision s'inscrit dans le prolongement de la loi bioéthique et rend le don du sang accessible à tous sur la base des mêmes critères.

Enfin, il est essentiel de communiquer clairement les changements apportés aux critères d'éligibilité pour le don de sang et de promouvoir activement ces changements auprès du public. En informant les personnes autrefois exclues de leur nouvelle éligibilité et en les encourageant à donner du sang, il est possible d'augmenter significativement le nombre de donneurs et contribuer à inverser la tendance à la baisse des dons de sang.

Il est à noter cependant que les appels au don trop nombreux peuvent avoir un effet délétère sur la collecte (stress, attente, frustration des contre-indications, citoyens non accueillis). Une offre de collecte stable est la clé pour éviter ces situations.

## 4) Déclenchement des alertes stock

### 1. Au niveau national

La gestion des stocks constitue un processus qui requiert une vigilance constante au jour le jour avec un ajustement une fois par semaine. (52)

C'est dans le cadre de cette gestion des stocks qu'ont été mises en place des alertes de stock notamment pour les CGR.

Au niveau national, une réunion par semaine avec les responsables des départements collecte et préparation des PSL est réalisée pour l'ajustement des stocks de PSL. En France pour les CGR, le stock "idéal" doit être > 90 000 CGR tous phénotypes confondus.

Les urgences absolues, c'est-à-dire les situations où le stock atteint des niveaux critiques, sont gérées au niveau national. En dessous d'un seuil de 70 000, une alerte nationale est déclenchée. Il est important de préciser que ce seuil est déclenché indépendamment de la répartition des phénotypes érythrocytaires sur le territoire.

Il est important de mentionner que des accords existent entre différentes régions permettant le transfert d'un certain nombre de CGR chaque semaine, même en présence d'alertes de stock. Cette mesure d'entraide pour répondre aux besoins aide à maintenir une réserve stable de CGR à l'échelle nationale, garantissant ainsi un approvisionnement continu pour répondre à la demande. La région Ile de France (IDF) est approvisionnée à 57% en CGR collectés en IDF et à 43% en CGR collectés par d'autres régions. Actuellement, la région BFC approvisionne Paris d'environ 460 CGR par semaine.

### 2. Cas de la Bourgogne-Franche-Comté

En BFC, la répartition des phénotypes érythrocytaires montre une prédominance de donneurs O.

La gestion est réalisée par le stock central situé à Besançon. Elle suit une approche plus mathématique par rapport à d'autres régions qui peuvent suivre une approche empirique. Le manque d'harmonisation dans le déclenchement des alertes entre les régions peut donc créer des défis en termes de coordination et d'efficacité.

C. Naegelen a développé un outil statistique pour maintenir des niveaux appropriés de CGR, basé sur une analyse des données de cession de l'année N-1, de la durée d'approvisionnement et de la durée de consommation instantanée. (52)

L'outil statistique utilisé est le progiciel SAS V3 pour recueillir et analyser des données hebdomadaires sur les entrées et sorties de CGR pour tous les établissements régionaux, à

l'exception des DOM. Cette modélisation statistique offre un moyen sophistiqué de prédire les besoins en CGR et de prévoir des actions préventives pour éviter une rupture de stock.

Cette approche repose sur la définition de 3 niveaux de stock : le stock de sécurité, le stock de couverture et le stock maximum. Ces niveaux sont calculés en se basant sur la répartition mathématique des cessions de CGR, le délai de réapprovisionnement estimé et un niveau de risque accepté. Plus précisément, la loi normale de la consommation des CGR sur une période définie a été appliquée, montrant qu'en moyenne, 42 167 +/- 776 CGR sont utilisés chaque semaine par l'EFS (données de 2007). Le délai de réapprovisionnement a été estimé à 7 jours (+/- 1 jour). En considérant un risque de rupture de stock de 1%, le stock de sécurité a été calculé à 14 494 poches, le stock de couverture à 56 662 poches et le stock maximum à 103 497 poches de CGR.

Cela permet de donner une vue globale de la situation du stock de CGR autour d'un "stock optimal" et offre une représentation visuelle, similaire à une carte de contrôle, qui aide à anticiper les tendances futures.

Lorsque le niveau de stock tombe en dessous du stock de couverture, il faut rapidement mettre en place des mesures correctives pour éviter une rupture de stock potentiellement préjudiciable ou dangereuse. Inversement, si le niveau de stock dépasse le stock maximum, cela indique un risque de péremption des CGR, signalant un éventuel excédent qui pourrait entraîner un gaspillage de ressources précieuses.

Les niveaux de stock minimum sont modélisés sur une période de 12 jours ce qui garantit un stock de 5 à 6 jours sur tous les sites EFS de BFC. Les stocks sont calculés par phénotype (ABO et RH-KEL1).

Cet outil, mis en place à l'EFS BFC depuis le premier trimestre 2007, est un instrument précieux pour les gestionnaires de stock, leur permettant d'anticiper les fluctuations de la demande en CGR sur une période définie, tout en tenant compte des risques associés. Cela permet une planification stratégique et proactive pour garantir la disponibilité continue des CGR.

Cette approche garantit que le stock central dispose d'un stock intermédiaire pour répondre en permanence aux demandes en temps réel. Lorsque les stocks minimums ne sont pas atteints, une alerte de stock est générée par le stock central et simultanément relayée aux services de communication, aux services de distribution et de délivrance ainsi qu'à leurs responsables.

Lorsque les stocks de CGR de certains phénotypes sont bas, il est d'autant plus difficile d'assurer une compatibilité optimale entre donneur et receveur. Les alertes stock de CGR, notamment pour les phénotypes O- et A-, sont des situations critiques où les risques d'allo-immunisation peuvent augmenter.

Elles ont des conséquences significatives pour les sites de délivrance, pour les receveurs et pour l'appel aux dons.

## Objectifs

Cette thèse porte sur l'analyse de l'impact des périodes de tension sur les CGR O- et A- aussi bien sur les receveurs que sur les stocks de CGR, en comparaison avec des périodes sans alerte de stock. Deux périodes d'alerte distinctes seront analysées, ce qui permettra d'évaluer les conséquences potentielles de ces situations critiques sur la sécurité des receveurs et sur la gestion des ressources. Les allo-immunisations post-transfusionnelles seront ainsi étudiées.

Le contexte de ce travail fait suite à une étude menée sur la cartographie des allo-immunisations post-transfusionnelles en France et plus particulièrement en Bourgogne Franche-Comté entre 2015 et 2020. (42) Les résultats de cette étude ont mis en évidence l'importance d'une gestion efficace des stocks de sang pour minimiser le risque d'allo-immunisation. Cette thèse qui va constituer un élément de comparaison se concentre sur le recensement et l'analyse des différentes spécificités des allo-anticorps découverts au sein de la région BFC de 2015 à 2020.

L'objectif principal est d'observer si les périodes d'alerte stock ont entraîné un nombre significativement plus élevé de délivrances de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 par rapport aux périodes de référence.

Dans un second temps, l'étude vise à examiner d'un point de vue hémovigilance les conséquences potentielles de ces transfusions sur l'immunisation des patients (allo-immunisations imputables aux transfusions).

Comment ces périodes d'alerte influencent-elles le choix des CGR transfusés et y a-t-il une incidence sur le nombre d'allo-immunisations post-transfusionnelles ?

Une analyse comparative des données d'hémovigilance et des CGR transfusés a été faite pour répondre à cette question. Les allo-immunisations observées après les transfusions en alerte stock ne respectant pas le phénotype RH1 des patients seront comparées avec les allo-immunisations observées en période de stock à l'équilibre.

Le but sera également de vérifier que les consignes données pendant les alertes stock sont mises en pratique de la même manière dans les différents sites de délivrance : site EFS, dépôts de délivrance et dépôts d'urgence.

Enfin, des actions pouvant potentiellement améliorer la gestion des périodes de tension, aussi bien sur la définition des seuils de déclenchement d'une alerte que sur la communication aux donneurs, seront proposées en tenant compte des besoins transfusionnels.

Les résultats de cette thèse donneront un point de vue global sur la politique de gestion des stocks de CGR, sur la sécurité des patients et sur la pratique clinique. Ils pourraient contribuer à améliorer les stratégies de réponse aux alertes de stock et à optimiser l'utilisation des ressources en CGR, dans un but de réduction des risques associés aux transfusions sanguines.

La finalité de ce travail est d'avoir une meilleure compréhension des défis associés à la gestion des stocks et à participer éventuellement dans le futur à l'élaboration de stratégies plus efficaces pour garantir l'autosuffisance en Bourgogne-Franche-Comté.

## MATERIEL ET METHODE

Dans cette étude rétrospective et comparative, 2 périodes pendant lesquelles ont été instaurées des alertes concernant des stocks critiques de CGR A- et O- sont examinées, en comparaison avec des périodes similaires sans problèmes de stock.

Les alertes concernant principalement les CGR A- et O-, l'étude se concentre sur les CGR A+ et O+ transfusés respectivement à des patients A- et O-. Il apparait donc logique d'étudier les allo-immunisations anti-RH1.

Par ailleurs, les sujets de phénotype RH:-1 (D-) sont en très grande majorité RH:-2, RH:-3 (C-, E-), en particulier les sujets d'origine caucasienne alors que les sujets de phénotype RH1 (D+) sont le plus souvent RH:2 (C+) et/ou RH:3 (E+).

Ainsi, lorsqu'un CGR d'un sujet de phénotype RH1 est transfusé à un sujet de phénotype RH:-1, ce dernier est exposé à l'antigène RH1 mais aussi à l'antigène RH2 et/ou à l'antigène RH3. C'est pourquoi, l'étude a été étendue aux allo-immunisations anti-RH2 et anti-RH3.

### 1) Périodes étudiées

#### 1. Périodes étudiées du point de vue de la délivrance (CGR transfusés)

Les périodes d'alerte analysées s'étendent du **26/08/2021 au 05/10/2021** et du **06/10/2022 au 26/10/2022**.

Les périodes de référence comparatives choisies sont celles allant du **26/08/2019 au 05/10/2019** et du **06/10/2020 au 26/10/2020**.

Les périodes de référence ont été sélectionnées en fonction de plusieurs critères, notamment le nombre de CGR délivrés, en choisissant des périodes similaires deux ans avant les alertes stock respectives.

L'un des principaux objectifs de cette étude est d'offrir une représentation claire et compréhensible des résultats. Le choix de ces périodes comparatives superposables aux périodes d'alerte permet ainsi de visualiser plus facilement les tendances et les différences.

Afin de vérifier que les tendances observées sur ces périodes courtes étaient bien représentatives, la recherche de significativité des données par rapport à une période plus longue (année 2019) a été effectuée.

## 2. Périodes étudiées du point de vue de l'hémovigilance (allo-immunisations)

Pour comparer les données d'hémovigilance obtenues à partir des déclarations d'allo-immunisations post-transfusionnelles effectuées, l'étude portera dans un premier temps sur la durée des 2 périodes d'alerte soit du **26/08/2021 au 05/10/2021** et du **06/10/2022 au 26/10/2022**.

Dans un second temps, une période comparative de 1 an sera analysée, allant du **26/08/2019 au 26/08/2020** (correspondant aux flèches  sur la figure 10). Le choix d'une période plus longue plutôt que des périodes courtes superposables à celles des alertes permet d'être plus représentatif des immunisations en période sans alerte et ainsi d'obtenir une vision plus complète des tendances d'allo-immunisation.

Dans les périodes de référence, il n'y a eu aucun déclenchement d'alerte stock.

## 2) Données utilisées et leurs provenances

### 1. Extraction des données de CGR transfusés

L'extraction des CGR transfusés a été réalisée en utilisant les requêtes d'OSIRIS (Outil Spécifique Interne de Requêtes Inlog de Statistiques) et celles du Portail Décisionnel durant les deux périodes d'alerte et les deux périodes de comparaison. Il s'agit de 2 outils informatiques internes permettant le tri des données en fonction de critères de recherche choisis.

Inlog est le logiciel utilisé au laboratoire d'immunohématologie permettant le rendu de résultats et la délivrance des PSL.

### 2. Extraction des données d'allo-immunisations

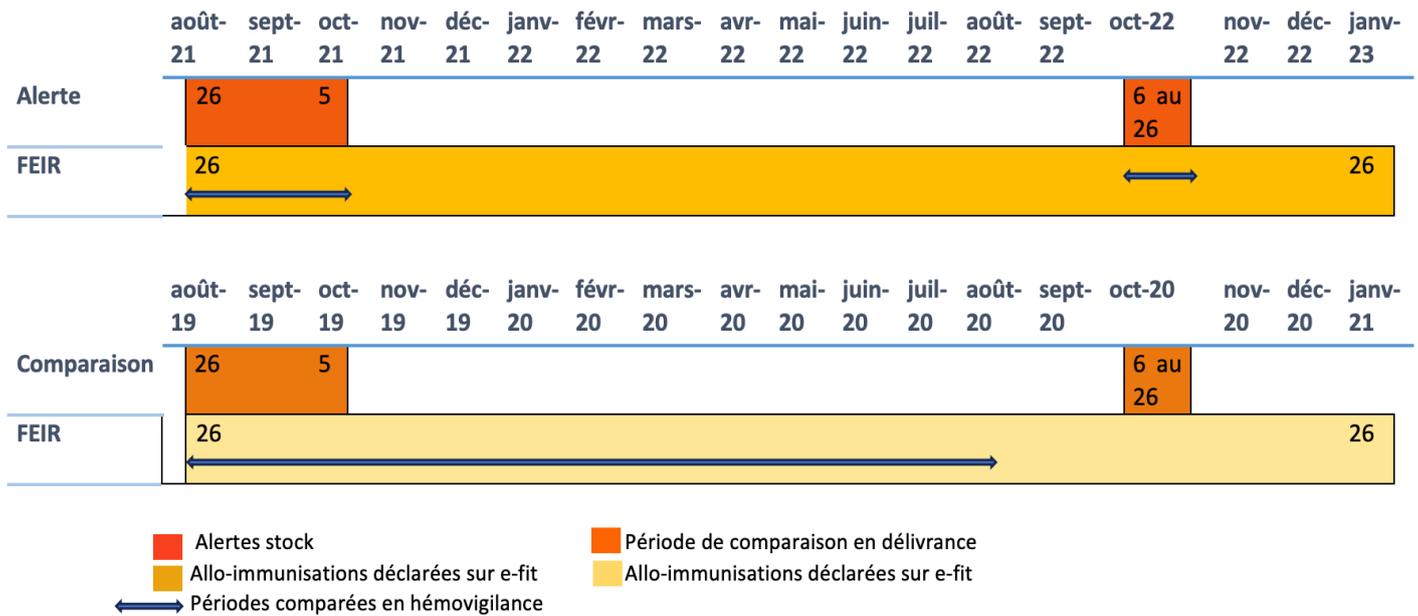
Pour étudier les allo-immunisations potentiellement liées à ces alertes, les données d'hémovigilance enregistrées sur le site de déclaration "e-fit" de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour la région BFC ont été utilisées. Depuis 2004, les hémovigilants de l'EFS et des établissements de santé utilisent cet outil pour déclarer, traiter et investiguer les effets indésirables (dont les RAI positives) rencontrés chez les patients recevant des PSL.

Toutes les allo-immunisations post-transfusionnelles (qui sont des EIR retardés à déclaration obligatoire) doivent être renseignées sur "e-fit". Cet outil est donc une banque de données complète et précise pour cette étude.

Une extraction des fiches d'effet indésirable receveur (FEIR) a ensuite été réalisée et plus spécifiquement les FEIR d'allo-immunisation déclarées sur la période englobant les 2 alertes

stock + 3 mois (délai règlementaire pour réaliser les RAI post-transfusionnelles) soit du 26/08/2021 au 26/01/2023.

Pour la période de comparaison, les données extraites sont celles du 26/08/2019 au 26/01/2021. (Figure 10)



**Figure 10 : Périodes étudiées**

Afin de prouver la significativité des résultats, des outils statistiques ont été utilisés (test du Chi<sup>2</sup>, test exact de Fisher et test de Student) sur le site de BiostaTGV.

## RESULTATS

### I. Données de délivrance (CGR délivrés)

#### 1) Nombre total de CGR délivrés, répartition en fonction des phénotypes érythrocytaires ABO

##### 1. Première période d'alerte (26/08/2021 au 05/10/2021)

Elle représente 41 jours (l'alerte étant levée le 05/10/2021) et durant cette période 11 706 poches de CGR ont été délivrées dont 5 391 poches O et 5117 poches A.

	O	A	B	AB	Nombre total de CGR délivrés
1ère période d'alerte	5391	5117	961	237	11 706
1ère période de référence	5761	5951	864	231	12 807

Tableau 2 : Nombre total de CGR délivrés en 1ère période d'alerte et de référence

##### 2. Deuxième période d'alerte (06/10/2022 au 26/10/2022)

Elle représente 20 jours et durant cette période 5365 poches de CGR ont été délivrées dont 2390 poches O et 2409 poches A.

	O	A	B	AB	Nombre total de CGR délivrés
2ème période d'alerte	2390	2409	409	157	5 365
2ème période de référence	4132	4251	716	226	9 325

Tableau 3 : Nombre total de CGR délivrés en 2ème période d'alerte et de référence

### 3. Première période de référence (26/08/2019 au 05/10/2019)

Elle représente 41 jours. Pendant cette période 12 807 poches de CGR ont été délivrées dont 5761 poches O et 5951 poches A.

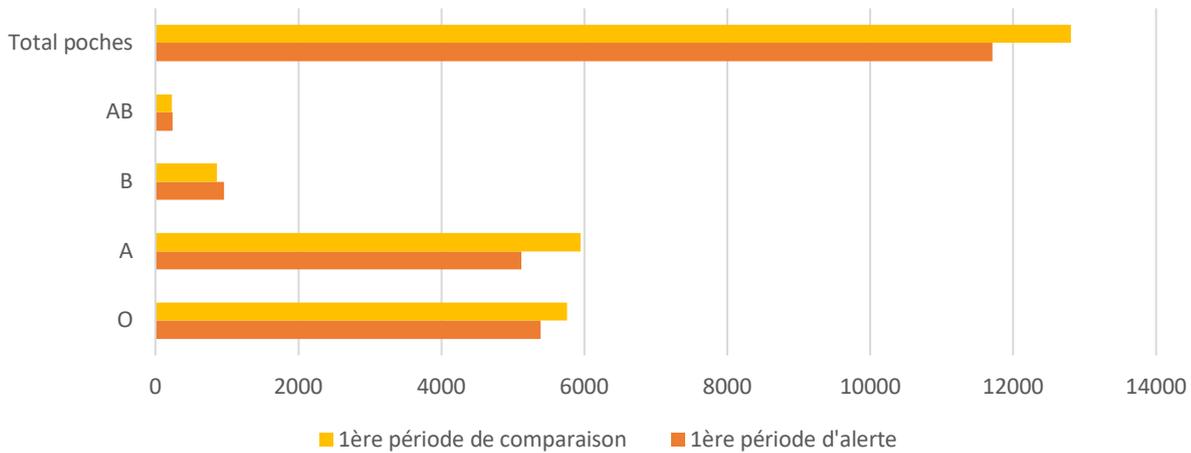


Figure 11 : Répartition des phénotypes érythrocytaires ABO des CGR délivrés en 1ère période d'alerte et de référence

### 4. Deuxième période référence (06/10/2020 au 26/10/2020)

Elle représente 20 jours et durant cette période 9325 poches de CGR ont été délivrées dont 4132 poches O et 4251 poches A.

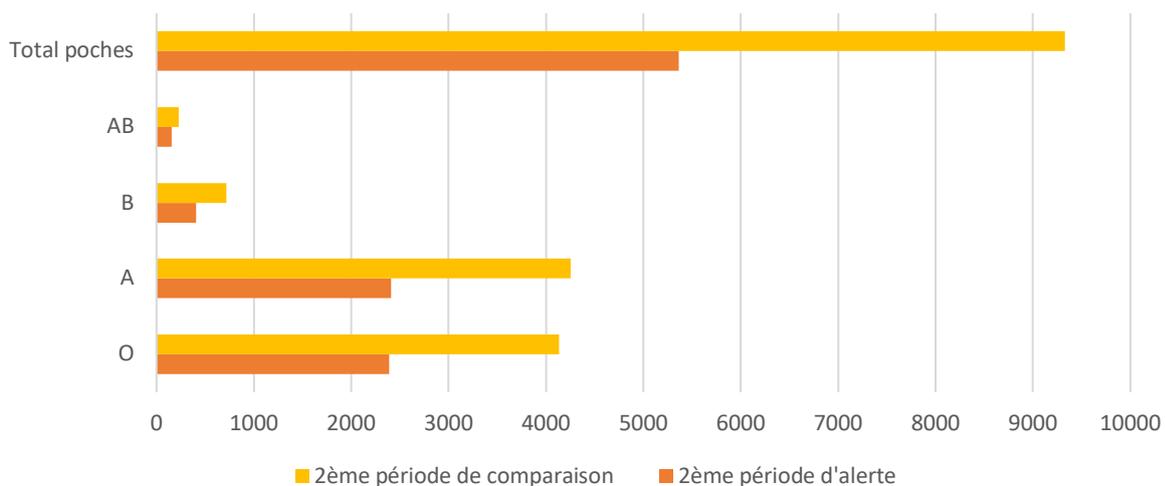


Figure 12 : Répartition des phénotypes érythrocytaires ABO des CGR délivrés en 2ème période d'alerte et de référence

## 2) Nombre de CGR de phénotypes érythrocytaires A et O délivrés, répartition en fonction du phénotype RH1

### 1. Première période d'alerte (26/08/2021 au 05/10/2021)

114 CGR O+ ont été délivrés à des patients O- (représentant 54 patients).

Ainsi, sur l'ensemble des transfusions de CGR O, 2% étaient incompatibles pour l'antigène RH1.

De même, 145 CGR A+ ont été transfusés à des patients A- (représentant 66 patients). Ainsi, sur l'ensemble des transfusions de CGR A, 2,8% étaient incompatibles pour l'antigène RH1. (Figure 16)

	Nombre total de CGR A+ délivrés	Nombre total de CGRA- délivrés	Dont CGR A+ délivrés à des patients A-	Nombre total de CGR O+ délivrés	Nombre total de CGR O- délivrés	Dont CGR O+ délivrés à des patients O-
1ère période d'alerte	4226	891	145	4510	881	114
1ère période de référence	4814	1137	0	4661	1100	0

**Tableau 4 : Répartition par phénotype RH1 des CGR A et O délivrés pendant la 1ère période d'alerte et la 1ère période de référence**

### 2. Deuxième période d'alerte (06/10/2022 au 26/10/2022)

124 CGR O+ ont été délivrés à des patients O- (représentant 52 patients).

Ainsi, sur l'ensemble des transfusions de CGR O, 5,2% étaient incompatibles pour l'antigène RH1.

De même, 103 CGR A+ ont été transfusés à des patients A- (représentant 51 patients). Ainsi, sur l'ensemble des transfusions de CGR A, 4,3% étaient incompatibles pour l'antigène RH1. (Figure 16)

	Nombre total de CGR A+ délivrés	Nombre total de CGR A- délivrés	Dont CGR A+ délivrés à des patients A-	Nombre total de CGR O+ délivrés	Nombre total de CGR O- délivrés	Dont CGR O+ délivrés à des patients O-
2ème période d'alerte	1896	513	103	2025	365	124
2ème période de référence	3410	841	27	3299	833	3

**Tableau 5 : Répartition par phénotype RH1 des CGR A et O délivrés pendant la 2ème période d'alerte et la 2ème période de référence**

### 3. Première période de référence (26/08/2019 au 05/10/2019)

Aucune transfusion non compatible en RH1 n'a été signalée pour les patients O- et A-.

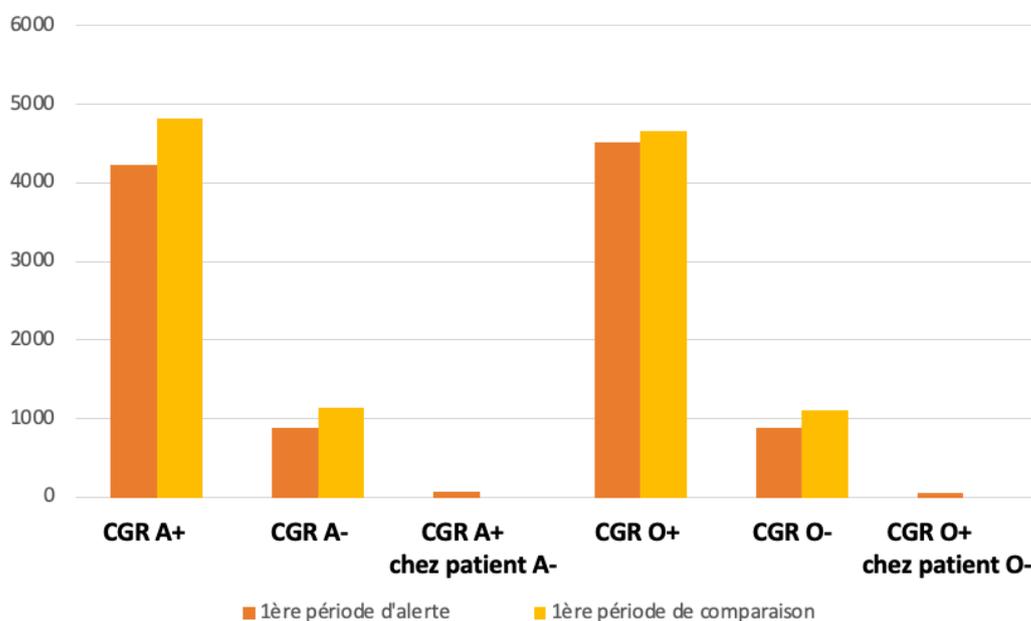


Figure 13 : Répartition des CGR A et O délivrés pendant la 1ère période d'alerte et la 1ère période de référence

### 4. Deuxième période référence (06/10/2020 au 26/10/2020)

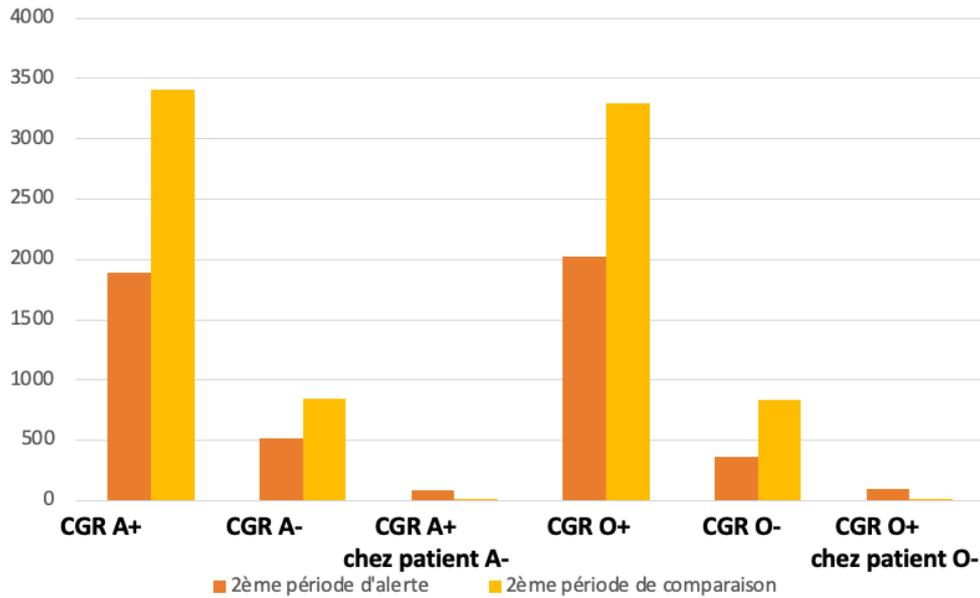
Il y a eu 30 CGR non compatibles délivrés en tout (représentant 3 patients seulement).

3 CGR O+ ont été délivrés à uniquement un patient O-.

Ainsi, sur l'ensemble des transfusions en O, moins de 0,1% étaient incompatibles pour l'antigène RH1.

27 CGR A+ ont été transfusés à 2 patients A-.

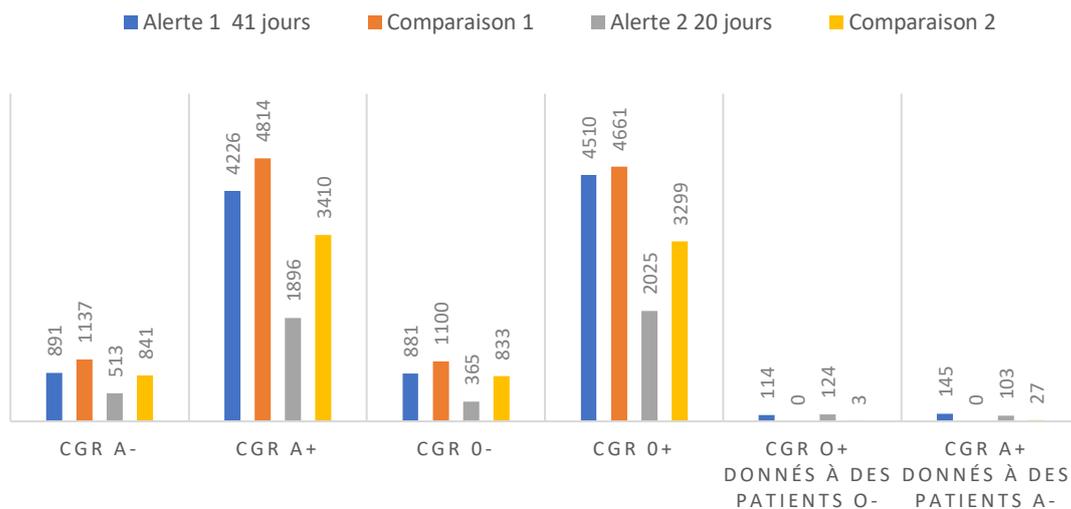
Ainsi, sur l'ensemble des transfusions en A, 0,6% étaient incompatibles pour l'antigène RH1.



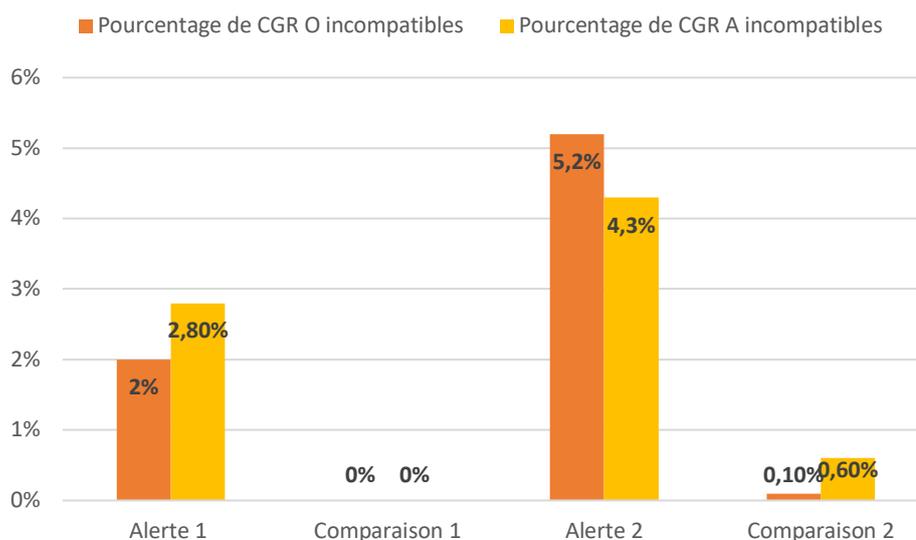
**Figure 14 : Répartition des CGR A et O délivrés pendant la 2ème période d’alerte et la 2ème période de référence**

L’analyse de ces chiffres nous montre qu’il y a des variations notables entre les différentes périodes d’alerte et de référence concernant le nombre total de CGR délivrés.

Il ressort également de ces chiffres que le nombre de transfusions non compatibles pour l’antigène RH1 est semblable lors des deux périodes d’alerte alors qu’un nombre inférieur de CGR a été délivré en deuxième période d’alerte.



**Figure 15 : Récapitulatif sur les CGR A et O délivrés pendant les différentes périodes étudiées**



**Figure 16 : Pourcentages des CGR délivrés incompatibles pour l'antigène RH1**

Les périodes d'alerte ont entraîné un nombre significativement plus important de délivrances de CGR non compatibles pour l'antigène RH1.

En effet, en rapportant le nombre total de CGR délivrés au nombre de CGR non compatibles délivrés à des patients O- ou A-, on observe une différence significative en termes de délivrance de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 en O et en A en utilisant un test du Chi<sup>2</sup>\*. (Tableau 6)

	Nombre total CGR	CGR non compatibles	p-value
<b>Alerte 1</b>	11 706	259	6,9 x 10 <sup>-63</sup>
<b>Période de référence 1</b>	12 807	0	
<b>Alerte 2</b>	5 365	227	6,3 x 10 <sup>-65</sup>
<b>Période de référence 2</b>	9 325	30	

\*aussi significatif si l'on compare à toute l'année 2019.

**Tableau 6 : Calcul des p-values des CGR non compatibles transfusés dans chaque période étudiée**

### 3) Nombre de patients recevant des CGR non compatibles

Il y a eu sur l'ensemble des 2 périodes d'alerte un total de 6305 patients transfusés (4094 en première période d'alerte et 2211 en deuxième période d'alerte).

Pendant la première période d'alerte, 54 patients O- et 66 patients A- ont reçu des CGR non compatibles pour l'antigène RH1 (2,16 CGR non compatibles par patient en moyenne).

Pendant la deuxième période d'alerte, c'est 52 patients O- et 51 patients A- qui ont reçu des CGR non compatibles pour l'antigène RH1 (2,15 CGR non compatibles par patient en moyenne).

Comparativement, aucun patient n'a reçu de CGR non compatibles pendant la première période de référence.

Pendant la deuxième période de référence, seulement 1 patient O- et 2 patients A- ont reçu des CGR non compatibles pour l'antigène RH1.

### 4) Lieux de délivrance des CGR

#### 1. Site EFS, dépôt de délivrance ou dépôt d'urgence

##### 1. Sites EFS et dépôts

L'analyse du tableau 7 donne un aperçu du lieu de délivrance des CGR pour les patients O- et A- pendant les deux périodes d'alerte et leurs comparaisons respectives.

Durant la première période d'alerte qui a duré 41 jours, 54 patients O- ont reçu 114 CGR. 70% ont été délivrés par les sites EFS et 30% par les dépôts. Pendant cette même période, 66 patients A- ont reçu 145 CGR, 76% provenaient des sites EFS et 24% des dépôts. La délivrance quotidienne moyenne de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 par les sites EFS était d'environ 4,6 CGR par jour soit 1,6% du total des CGR transfusés.

Pendant la deuxième période d'alerte de 20 jours, 52 patients O- ont reçu 124 CGR. 83% ont été délivrés par les sites EFS et 17% par les dépôts. Pour les patients A-, 51 patients ont reçu 103 CGR. 66% des CGR ont été délivrés par les sites EFS et 34% par les dépôts. La délivrance quotidienne moyenne de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 par les sites EFS était d'environ 8,5 CGR par jour soit 3,2% du total des CGR transfusés.

Lors de la première période de comparaison, aucun CGR non compatible n'a été délivré.

Lors de la seconde période de comparaison, pour les patients O-, 1 patient a été transfusé de 3 CGR provenant d'un site EFS. Pour les patients A-, 2 patients ont reçu un total de 27 CGR délivrés par des sites EFS.

## 2. Dépôts de délivrance

Pendant la période d'alerte 1, s'étendant sur 41 jours, un total de 9 patients O- a reçu 19 CGR O+ provenant des dépôts de délivrance. Par ailleurs, 10 patients A- ont été transfusés avec 22 CGR A+ provenant de ces mêmes dépôts. Cela se traduit par une délivrance quotidienne moyenne d'environ 1 CGR non compatible.

Lors de la période d'alerte 2, qui n'a duré que 20 jours, 8 patients O- ont reçu 19 CGR O+ et 14 patients A- ont été transfusés avec 29 CGR A+.

Cela porte la délivrance quotidienne moyenne à 2,4 CGR non compatibles pour l'antigène RH1, soit le double de la première alerte.

En pourcentage, les CGR non compatibles pour l'antigène RH1 délivrés par les dépôts de délivrance pendant la période d'alerte 1 représentent 0,35% du total des CGR délivrés, ce chiffre s'élevant à 0,89% pendant la période d'alerte 2.

## 3. Dépôts d'urgence

En ce qui concerne les dépôts d'urgence pendant la période d'alerte 1, 15 CGR O+ ont été délivrés à 7 patients O- et 13 CGR A+ à 6 patients A-. Pendant la période d'alerte 2, 2 CGR O+ ont été délivrés pour 1 patient O- et 6 CGR A+ pour 3 patients A-.

La proportion de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 délivrés en dépôts d'urgence lors de la période d'alerte 1 est de 0,27% du total des CGR délivrés, tandis que lors de la période d'alerte 2, elle est de 0,15%.

Dans les 2 types de dépôts une augmentation de la proportion de CGR délivrés non compatibles pour l'antigène RH1 est observée par rapport aux périodes de comparaison.

Ces données montrent que les périodes d'alerte ont eu un impact significatif sur la délivrance des CGR. Elles ont entraîné une augmentation du nombre de patients recevant des CGR non compatibles délivrés par les sites EFS mais aussi par les dépôts pendant les périodes d'alerte par rapport aux périodes sans alerte.

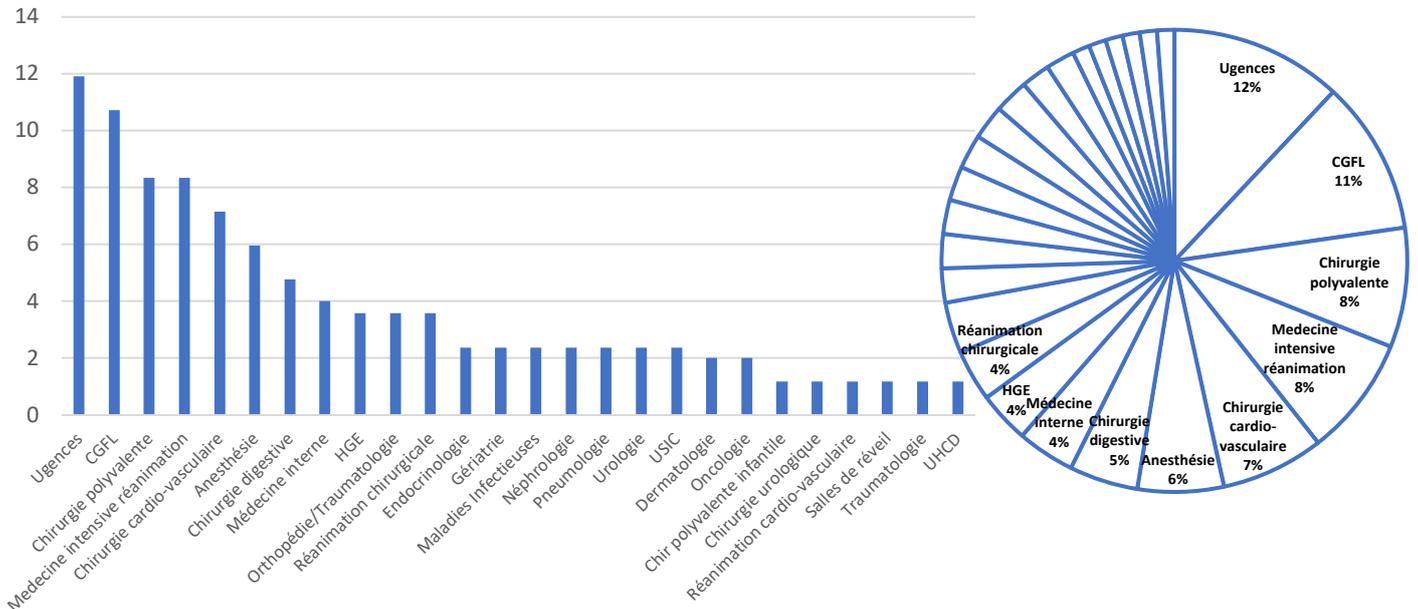
		Patient O- CGR O+					Patient A- CGR A+				
Périodes		Nbre Patient O- CGR O+	Sites EFS	%	Dépôts	%	Nbre Patient A- CGR A+	Sites EFS	%	Dépôts	%
<b>Alerte 1</b>	41 jours	54 <b>(114 CGR)</b>	38 <b>(80 CGR)</b>	70	16 <b>(34 CGR)</b>	30	66 <b>(145 CGR)</b>	50 <b>(110 CGR)</b>	76	16 <b>(35 CGR)</b>	24
<b>Comparaison 1</b>		0	0		0		0	0		0	
<b>Alerte 2</b>	20 jours	52 <b>(124 CGR)</b>	43 <b>(103 CGR)</b>	83	9 <b>( 21 CGR)</b>	17	51 <b>(103 CGR)</b>	34 <b>( 68 CGR)</b>	66	17 <b>(35 CGR)</b>	34
<b>Comparaison 2</b>		1 <b>(3 CGR)</b>	1 <b>(3 CGR)</b>		0		2 <b>(27 CGR)</b>	2 <b>(27CGR)</b>		0	

**Tableau 7 : Lieu de délivrance des CGR (distinction entre sites EFS et dépôts)**

		Dépôts						
			Patient O- CGR O+			Patient A- CGR A+		
Périodes		Nombre total CGR	Total	Délivrance	DUV	Total	Délivrance	DUV
<b>Alerte 1</b>	41 jours	11706	16 <b>(34 CGR)</b>	9 <b>(19 CGR)</b>	7 <b>(15 CGR)</b>	16 <b>(35 CGR)</b>	10 <b>(22 CGR)</b>	6 <b>(13 CGR)</b>
<b>Comparaison 1</b>		12807	0			0		
<b>Alerte 2</b>	20 jours	5365	9 <b>(21 CGR)</b>	8 <b>(19 CGR)</b>	1 <b>(2 CGR)</b>	17 <b>(35 CGR)</b>	14 <b>(29 CGR)</b>	3 <b>(6 CGR)</b>
<b>Comparaison 2</b>		9328	0			0		

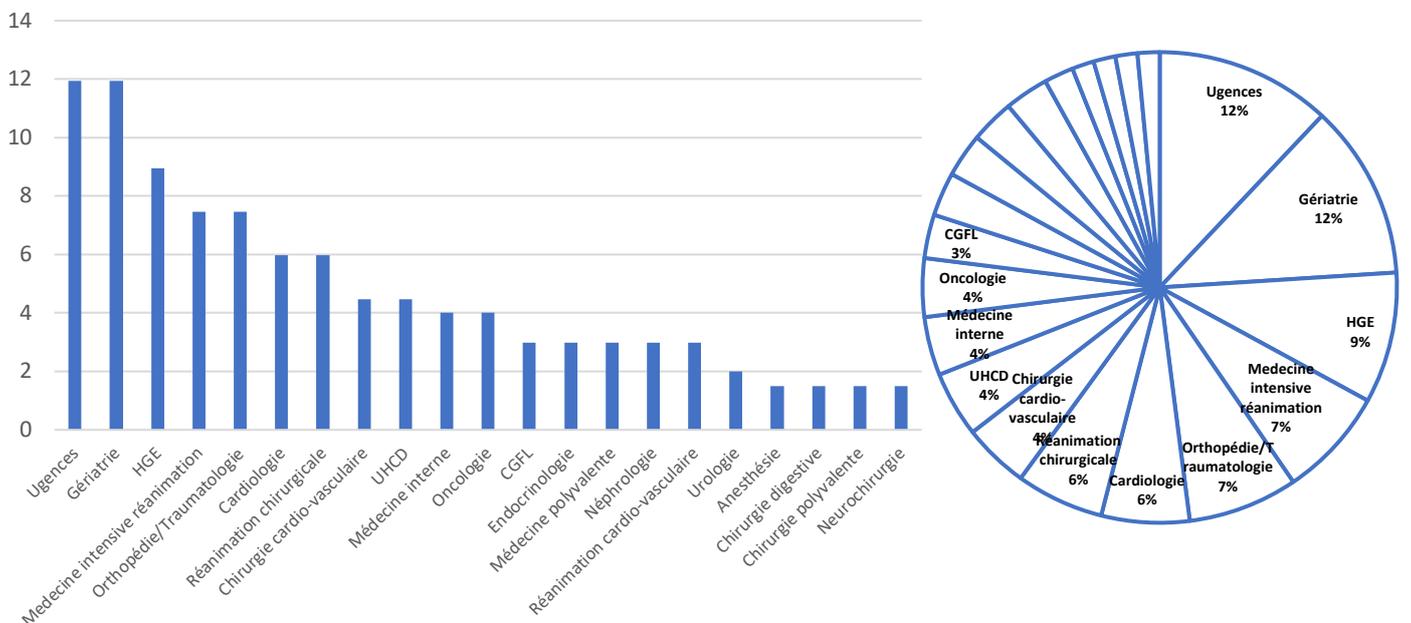
**Tableau 8 : Lieu de délivrance des CGR (distinction entre dépôts de délivrance et dépôts d'urgence)**

## 2. Services transfuseurs



CGFL= Centre Régional De Lutte Contre Le Cancer Georges-François Leclerc

**Figure 17 : Pourcentage des CGR non compatibles délivrés en fonction des services transfuseurs en 1ère alerte**



CGFL= Centre Régional De Lutte Contre Le Cancer Georges-François Leclerc

**Figure 18 : Pourcentage des CGR non compatibles délivrés en fonction des services transfuseurs en 2ème alerte**

## 1. Principaux services concernés

On retrouve parmi les services ayant transfusé le plus de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 :

- Le service des urgences : 12% pendant la première alerte et 12% en deuxième période d'alerte
- Les services de réanimation : 13% pendant la première alerte et 16% en deuxième période d'alerte
- Les services de chirurgie : 33% pendant la première alerte et 18% en deuxième période d'alerte. (Tableau 9)

Ce sont des services qui en période de stocks équilibrés transfusent le plus pour des hémorragies et des situations d'urgence.

## 2. Autres services

Pendant la première période d'alerte, l'ensemble des services de médecine représente 67% des délivrances non compatibles pour l'antigène RH1.

Pendant la deuxième période d'alerte, l'ensemble des services de médecine représente 82% des délivrances non compatibles pour l'antigène RH1.

Parmi ces services de médecine, l'hépatogastro-entérologie (HGE) et la gériatrie sont notamment concernées.

Périodes		Médecine	Chirurgie
Alerte 1	41 jours	67%	33%
Période de référence 1		/	/
Alerte 2	20 jours	82%	18%
Période de référence 2		33%	67%

**Tableau 9 : Pourcentage des services transfuseurs de CGR non compatibles (différenciation médecine/chirurgie)**

## II. Données d'hémovigilance

### 1) Analyse générale

#### 1. Période de référence sans alerte stock

Pour analyser les données d'immunisations de cette période, les déclarations d'effets indésirables receveurs classés en allo-immunisation du 26/08/2019 au 26/01/2021 ont été extraites. Ces immunisations déclarées comprennent celles qui ont pu avoir lieu suite à des épisodes transfusionnels plus anciens mais qui n'ont été détectées que récemment (dans les cas où la RAI post-transfusionnelle de contrôle n'avait pas été réalisée par exemple ou non communiquée au site transfuseur).

Puis à partir de ces données, une période de référence de 1 an qui s'étend du 26/08/2019 au 26/08/2020 a été déterminée. Il y a eu pendant cette période 17 649 patients transfusés et 83 646 CGR délivrés.

92% des patients allo-immunisés ont plus de 50 ans avec une majorité de patients (63%) ayant un âge compris entre 64 et 89 ans. (Figure 19)

La répartition entre femmes et hommes est de 56% pour les femmes et de 44% pour les hommes. (Figure 20)

Nombre de patients

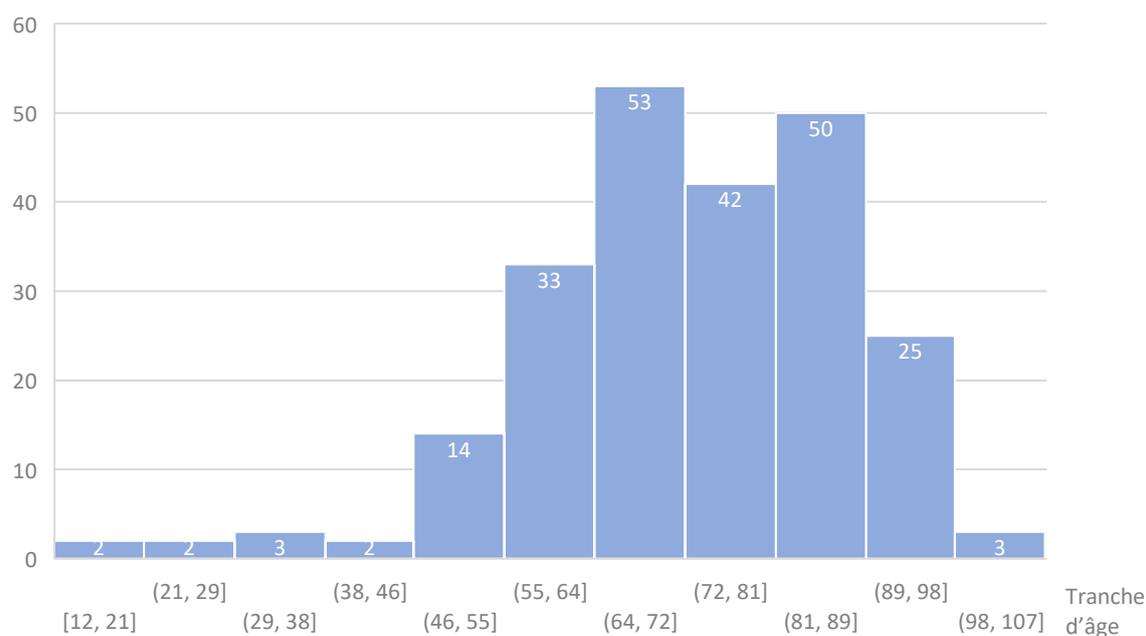
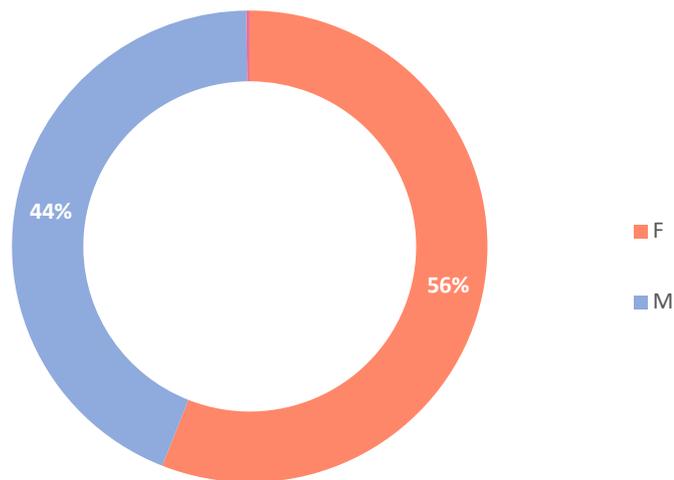


Figure 19 : Fréquence des âges des patients allo-immunisés en période de référence

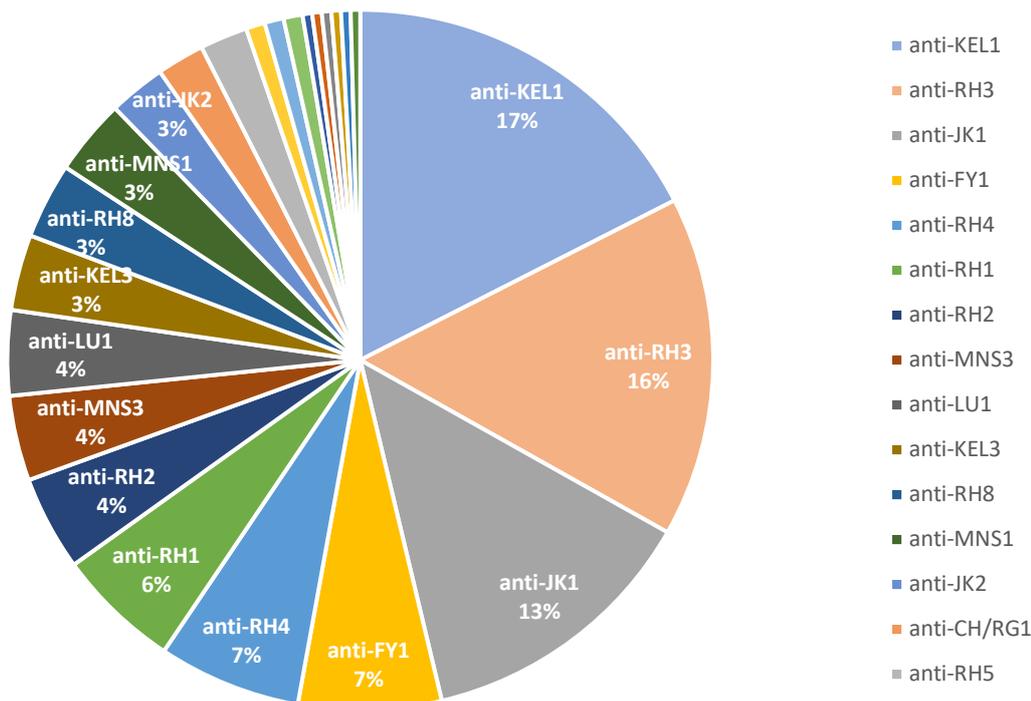


**Figure 20 : Répartition homme/femme en période de référence**

229 allo-immunisations ont eu lieu dans la période du 26/08/2019 au 26/08/2020. Cela correspond à 254 anticorps en comptant les doubles immunisations qui ont été déclarées chez certains patients.

Pendant cette période, 83 646 CGR ont été transfusés ce qui fait un taux d'allo-immunisation de 274 pour 100 000 CGR.

Parmi ces 254 anticorps, 17% correspondent à un anti-KEL1 (K), 16% à un anti-RH3 (E), 13% à un anti-JK1 (Jka), 6% à un anti-RH1(D) et 4% à un anti-RH2 (C). (Figure 21)



**Figure 21 : Fréquence des allo-anticorps en période de référence**

## 2. Périodes d'alerte

Pour analyser les données d'immunisations de ces deux périodes d'alerte, les déclarations d'effets indésirables receveurs classés en allo-immunisation du 26/08/2021 au 26/01/2023 ont été extraites.

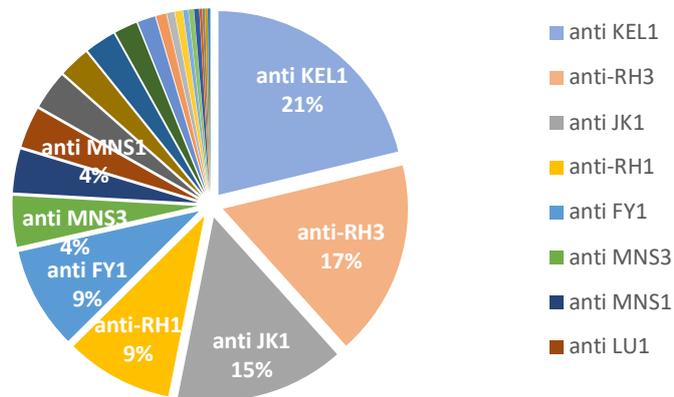
Puis à partir de ces données, les immunisations ayant eu lieu dans les deux périodes d'alerte soit du 26/08/21 au 05/10/2021 et du 06/10/2022 au 26/10/2022 ont pu être étudiées.

### 1. Période du 26/08/2021 au 26/01/2023

Sur l'ensemble de la période du 26/08/2021 au 26/01/2023, 450 allo-immunisations ont été déclarées.

Pendant cette période, 116 304 CGR ont été transfusés ce qui fait un taux d'allo-immunisation de 386 pour 100 000 CGR.

21% des anticorps correspondent à un anti-KEL1 (K), 17% à un anti-RH3, 15% à un anti-JK1, 9% à un anti-RH1 et 3% à un anti-RH2. (Figure 22)



**Figure 22 : Fréquence des allo-anticorps du 26/08/2021 au 26/01/2023**

## 2. Périodes d'alerte stricte (26/08/2021 au 05/10/2021 et du 06/10/2022 au 26/10/2022)

A l'intérieur de la période d'extraction, les deux périodes correspondant aux périodes d'alerte du 26/08/2021 au 05/10/2021 et du 06/10/2022 au 26/10/2022 ont été analysées.

Dans ces 2 intervalles, il y a eu 67 immunisations (et 79 anticorps, 63 en première alerte et 16 en deuxième alerte). Certains patients ayant eu des doubles immunisations.

Parmi ces 79 anticorps :

30% correspondent à un anti-RH1 (D), 19% à un anti RH3 (E), 13% à un anti-JK1 (Jka), 12% à un anti-KEL1(K) et 6% à un anti-RH2 (C). L'ensemble des immunisations anti-RH2 (C) a été associé à des immunisations anti-RH1. (Figure 23)

85% des patients ont plus de 50 ans avec une majorité de patients (65%) ayant un âge compris entre 61 et 87 ans. (Figure 24)

La répartition est de 52% de femmes et 48% d'hommes. (Figure 25)

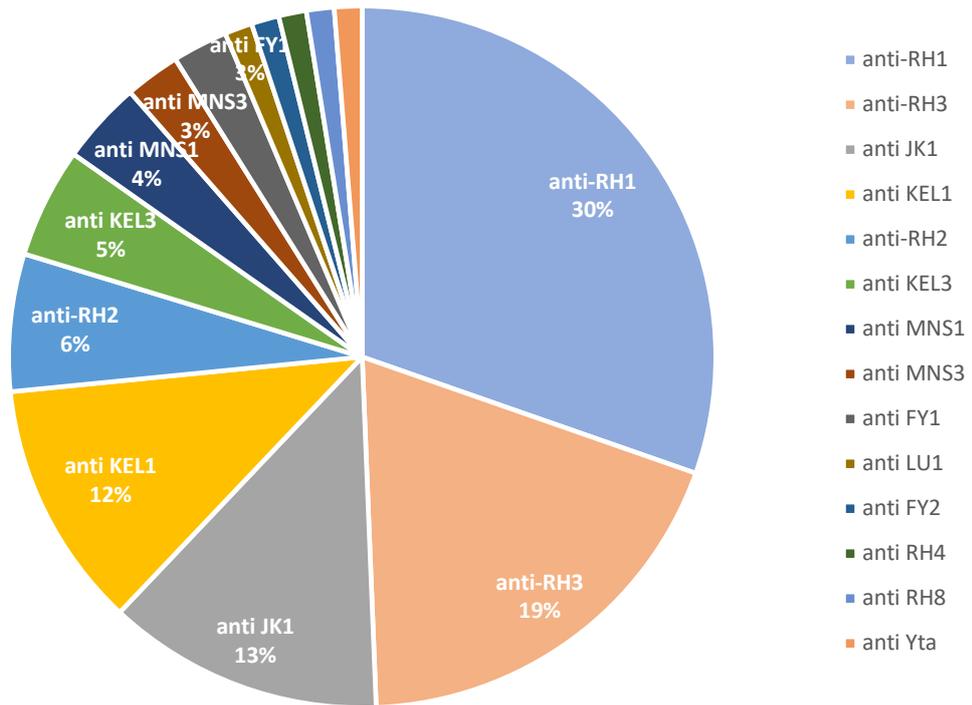


Figure 23 : Fréquence des allo-anticorps en périodes d’alerte

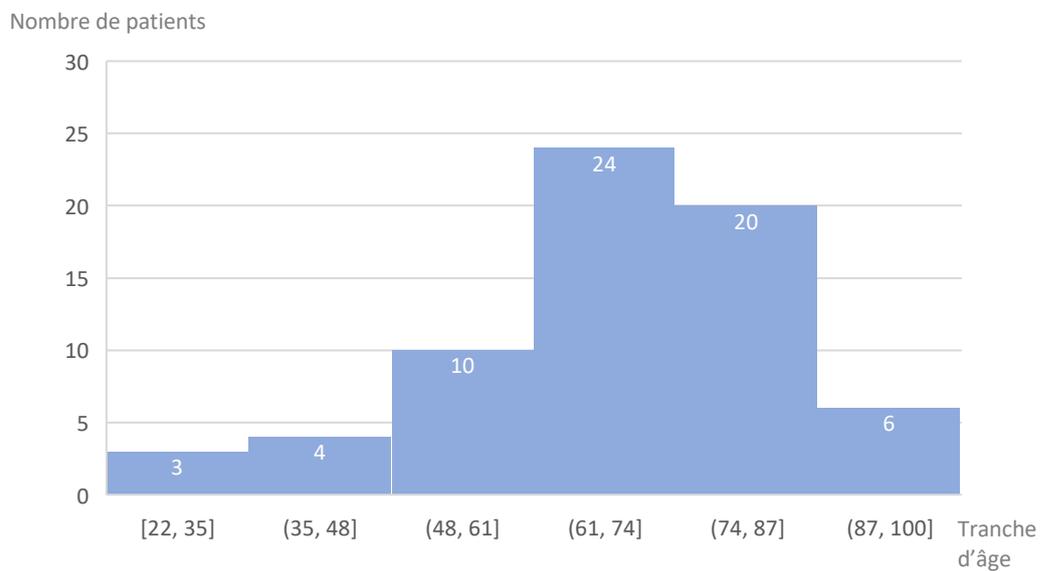
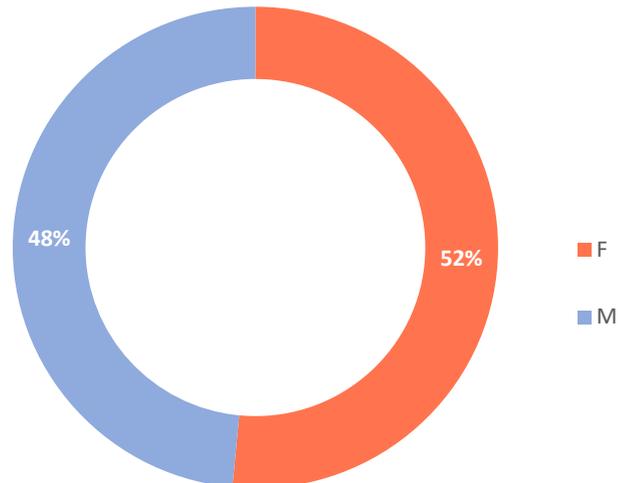


Figure 24 : Fréquence des âges des patients allo-immunisés en périodes d’alerte



**Figure 25 : Répartition homme/femme en périodes d’alerte**

## 2) Allo-immunisations concernant les antigènes RH1, RH2 et RH3

Notre étude, axée sur les transfusions incompatibles de CGR RH1, vise à évaluer l'impact potentiel de ces transfusions sur les allo-immunisations anti-RH1, anti-RH2 et anti-RH3.

Pendant les périodes d’alerte, il y a eu 33 patients allo-immunisés anti-RH1 ou anti-RH2 ou anti-RH3 qui ont été déclarés. Les anticorps anti-RH2 étaient toujours associés à un anti-RH1 ou un anti-RH3.

De même pendant la période de comparaison, il y a eu 59 patients allo-immunisés anti-RH1 ou anti-RH2 ou anti-RH3 qui ont été déclarés.

Les autres immunisations seront mentionnées uniquement lorsqu'elles coexistent avec les allo-immunisations anti-RH1, anti-RH2 ou anti-RH3.

### 1. Période de référence sans alerte stock

Anti-RH1 : 13 immunisations, âge moyen : 68 ans, sexe ratio : 1,1

Anti-RH2 : 10 immunisations, âge moyen : 79 ans, sexe ratio : 1

Anti-RH3 : 36 immunisations, âge moyen : 77 ans, sexe ratio : 0,73

Anti-RH4 : 2 immunisations, âge moyen : 65 ans, sexe ratio : 1,5

Anti-KEL1 : 5 immunisations, âge moyen : 78 ans, sexe ratio : 0,33

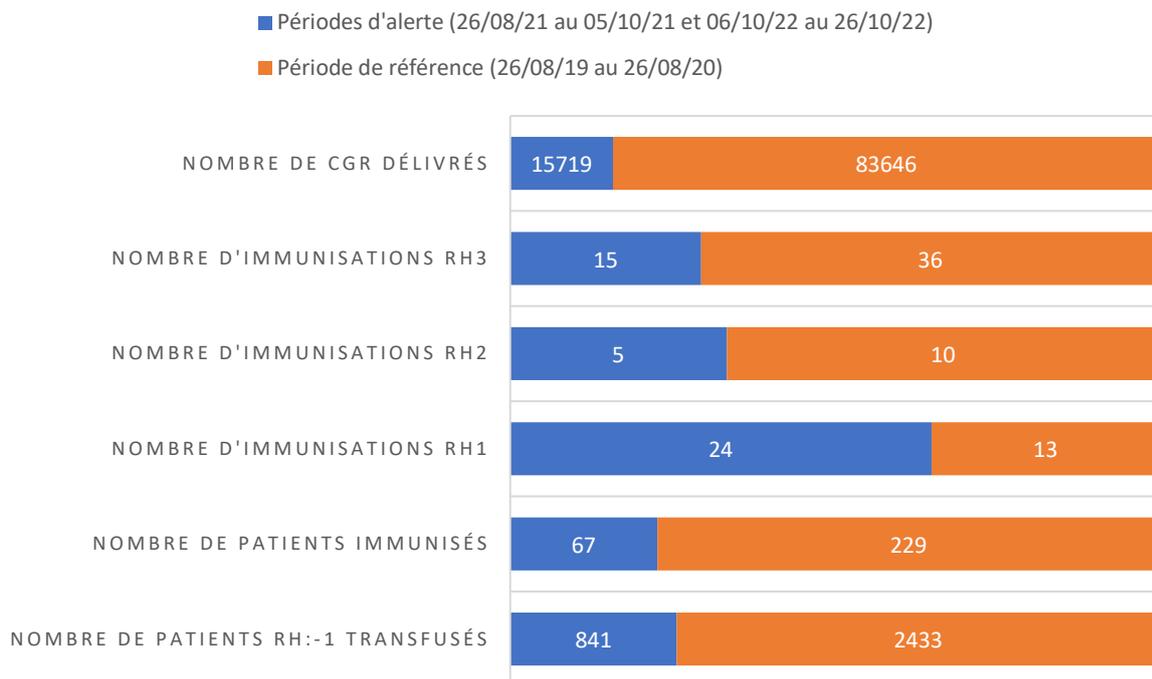
## 2. Périodes d'alerte

Anti-RH1 : 24 patients, âge moyen : 71 ans, sexe ratio : 1,4

Anti-RH2 : 5 patients, âge moyen : 75 ans, sexe ratio : 1,4

Anti-RH3 : 15 patients, âge moyen : 76 ans, sexe ratio : 0,93

Il n'y a pas eu d'autres immunisations coexistantes lors des immunisations anti-RH1, anti-RH2 ou anti-RH3 dans les périodes d'alertes.



**Figure 26 : Immunisations, CGR délivrés et nombre de patients RH:-1 pendant les deux périodes comparées**

### 3. Analyse statistique

#### 1. Taux d'immunisation des patients RH:-1

L'analyse des taux d'immunisation en rapportant le nombre d'immunisations au nombre de patients RH:-1 permet de comparer facilement ces deux périodes.

##### **Toutes immunisations**

Pour les périodes d'alerte, le taux d'immunisation global est de  $67/841 \times 100$  soit 7,9%.

Pour la période de référence, ce taux est de  $229/2433 \times 100$  soit 9,41%.

Le taux d'immunisation globale des patients RH:-1 a diminué de 15,4% pendant les périodes d'alerte par rapport à la période de référence.

En procédant de même, les taux d'immunisation anti-RH1, anti-RH2 et anti-RH3 peuvent être calculés.

##### **Pour le RH1**

Pendant les périodes d'alerte, le taux d'immunisation anti-RH1 est de 2,85%.

Pendant la période de référence, le taux d'immunisation anti-RH1 est de 0,53%.

Le taux d'immunisation anti-RH1 a connu une hausse de 437,7% pendant les périodes d'alerte en comparaison avec la période de référence.

##### **Pour le RH2**

Pendant les périodes d'alerte, le taux d'immunisation anti-RH2 est de 0,59%.

Pendant la période de référence, le taux d'immunisation anti-RH2 est de 0,41%.

Pour les immunisations anti-RH2, il y a eu une augmentation de 43,9% du taux d'immunisation.

##### **Pour le RH3**

Pendant les périodes d'alerte, le taux d'immunisation anti-RH3 est de 1,78%.

Pendant la période de référence, le taux d'immunisation anti-RH3 est de 1,48%.

Pour les immunisations anti-RH3, le taux d'immunisation a augmenté de 20,3% durant les périodes d'alerte par rapport à la période de référence.

## 2. Nombre d'immunisations anti-RH1

Pendant les périodes d'alerte, 24 immunisations anti-RH1 ont été enregistrées. Alors que pendant la période de référence, ce nombre était moindre, avec seulement 13 cas.

Le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé afin d'évaluer la significativité de cette différence. Avec une p-value de  $6,8 \times 10^{-8}$  (particulièrement faible), il est possible de conclure à une différence statistiquement significative entre les deux périodes concernant les immunisations anti-RH1. (Tableau 10)

## 3. Nombre d'immunisations anti-RH2

Les périodes d'alerte ont vu 5 immunisations anti-RH2. Durant la période de référence, ce nombre était plus élevé, avec 10 cas.

Le test exact de Fisher a été employé en raison de la taille réduite des effectifs. Une p-value de 0,55 indique l'absence de différence statistiquement significative entre les deux périodes concernant les immunisations anti-RH2. (Tableau 10)

## 4. Nombre d'immunisations anti-RH3

15 cas ont été enregistrés pendant les périodes d'alerte. Ce nombre est plus élevé pendant la période de référence, avec 36 cas.

Le test du Chi<sup>2</sup> donne une p-value de 0,54, indiquant que la différence entre les deux périodes n'est pas statistiquement significative pour les immunisations anti-RH3. (Tableau 10)

	Nombre total patient RH:-1	Nombre d'immunisations anti-RH1	p-value (test du Chi <sup>2</sup> )	Nombre d'immunisations anti-RH2	p-value (test exact de Fisher)	Nombre d'immunisations anti-RH3	p-value (test du Chi <sup>2</sup> )
Périodes d'alerte	841	24	$6,8 \times 10^{-8}$	5	0,55	15	0,54
Période de référence	2433	13		10		36	

**Tableau 10 : Calcul des p-values des immunisations anti-RH1, anti-RH2, anti-RH3**

## 5. Ratio d'immunisation par CGR

L'utilisation des ratios d'immunisation par CGR pour 100 000 CGR, permet de garantir la cohérence et la comparabilité des données dans l'analyse de l'incidence de l'allo-immunisation. Selon les données nationales de l'ANSM de 2021, l'incidence de l'allo-immunisation est mesurée à 120,8 EIR pour 100 000 PSL cédés et à 67,3 EIR pour 10 000 patients transfusés.

De manière plus spécifique, elle est de 139 pour 100 000 CGR, de 75,6 pour 100 000 concentrés de plaquettes et de 4 pour 100 000 plasmas.

Ainsi, pour aligner les mesures de cette étude avec les standards nationaux et garantir une interprétation correcte des données, il est essentiel de raisonner en termes d'immunisation pour 100 000 CGR. (Figure 27)

### Périodes d'alerte

Le nombre total d'immunisations est de 44 (24 pour le RH1, 5 pour le RH2 et 15 pour le RH3).

Avec un total de 15 719 CGR délivrés, le ratio d'immunisation par CGR pour ces périodes d'alerte est de 0,0028.

En détail, le taux d'immunisation pour chaque CGR délivré est de 0,15% pour le RH1, 0,03% pour le RH2 et 0,10% pour le RH3.

Ainsi, pour le RH1 cela correspond à 150 immunisations pour 100 000 CGR

Pour le RH2 : 30 immunisations pour 100 000 CGR

Et pour le RH3 : 100 immunisations pour 100 000 CGR

### Période de référence

Le nombre total d'immunisations est de 59 (13 pour RH1, 10 pour RH2 et 36 pour RH3).

Avec un total de 83 646 CGR délivrés, le ratio d'immunisation par CGR pour cette période de référence est de 0,0007.

En détail, le taux d'immunisation pour chaque CGR délivré est de 0,02% pour le RH1, 0,01% pour le RH2 et 0,04% pour le RH3.

Ainsi, pour le RH1 cela correspond à 20 immunisations pour 100 000 CGR

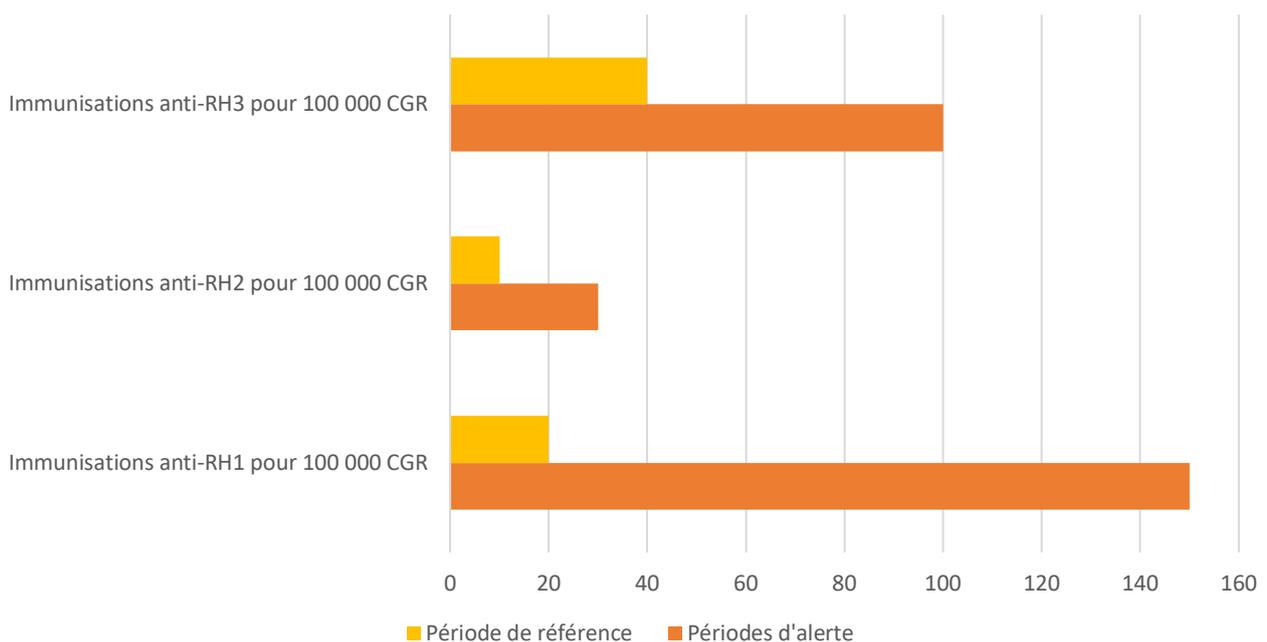
Pour le RH2 : 10 immunisations pour 100 000 CGR

Et pour le RH3 : 40 immunisations pour 100 000 CGR

Le pourcentage d'augmentation des ratios d'immunisation entre les périodes d'alerte et la période de référence a ensuite été déterminé :

- Les immunisations anti-RH1 ont augmenté de 650%
- Les immunisations anti-RH2 ont augmenté de 200%
- Les immunisations anti-RH3 ont augmenté de 150%

Cela suggère que les taux d'immunisation par CGR pour les antigènes RH1, RH2 et RH3 durant les périodes d'alerte étaient plus élevés que pendant la période de référence.



**Figure 27 : Immunisations anti-RH1, anti-RH2 et anti-RH3 pour 100 000 CGR en périodes d'alerte et de référence**

## 6. Interprétation générale

En conclusion, l'analyse des données d'hémovigilance post-transfusionnelle montre des différences notables entre les deux périodes étudiées, notamment en termes de fréquence d'immunisation. La période post alerte stock présente un nombre plus élevé d'immunisations pour certains antigènes (RH1, RH2, RH3).

La période d'alerte a connu une augmentation significative des immunisations anti-RH1 par rapport à la période de référence. En revanche, pour les immunisations anti-RH2 et anti-RH3, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux périodes.

### 3) Analyse statistique de la répartition par sexe et par âge

Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition par sexe des patients immunisés entre la période de référence et les périodes d'alerte (p-value=0,6604 avec test du Chi<sup>2</sup>).

De même, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la proportion de patients immunisés de plus de 50 ans ou de moins de 50 ans entre la période de référence et les périodes d'alerte (p-value=0,1399 avec test du Chi<sup>2</sup>). (Tableau 11)

	Période de référence	Périodes d'alerte
<b>Patients transfusés</b>	17 649	6305
<b>CGR délivrés</b>	83 646	15 719
<b>Nombre de patients immunisés</b>	229	67
<b>Patients immunisés &lt; 50 ans</b>	18	10
<b>Patients immunisés &gt; 50 ans</b>	211	57
<b>Femmes immunisées</b>	128	35
<b>Hommes immunisés</b>	101	32
<b>Nombre d'anticorps</b>	254	79

**Tableau 11 : Répartition des immunisations par sexe et âge**

### 4) Analyse des données d'hémovigilance en se focalisant sur les CGR O+ délivrés à des patients O-

Âge	Sexe	Lieu de la transfusion	Date de l'épisode transfusionnel	Date de survenue	Nombre de jours entre épisode transfusionnel et date de survenue de l'immunisation	Phénotype ABO/RH1 CGR	Phénotype ABO/RH1 Patient	Nombre d'unités transfusées non compatibles	Remarques	Établissement de Santé
85	M	Service des urgences	21/09/2020	05/01/2021	106	O+	O-	1	Transfusion d'un CGR O+ en service post-urgence.	CH DE NEVERS

**Tableau 12 : Tableau d'hémovigilance de référence sans alerte : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype O non compatibles pour l'antigène RH1**

Âge	Sexe	Lieu de la transfusion	Date de l'épisode transfusionnel	Date de survenue	Nombre de jours entre épisode transfusionnel et date de survenue de l'immunisation	Phénotype ABO/RH1 CGR	Phénotype ABO/RH1 Patient	Nombre d'unités transfusées non compatibles	Remarques	Établissement de Santé
29	M	HGE	28/08/2021	10/03/2022	194	O+	O-	2	Transfusion de 2 CGR O+ en période de restriction.	CHU BESANCON
64	M	Pneumologie	02/09/2021	08/12/2021	97	O+	O-	5	Transfusion en réanimation lors d'un épisode hémorragique de 16 CGR dont 4 O+ ainsi qu'un 1 CGR O+ début septembre en période de tension sur les stocks.	CHU DIJON
82	F	Réanimation chirurgicale	07/09/2021	11/04/2022	216	O+	O-	2	2 CGR O+ en période de tension sur les stocks.	CHU BESANCON
72	M	Service des urgences	10/09/2021	27/01/2022	139	O+	O-	3	Transfusion de 3 CGR O+	CHU BESANCON
81	M	Service des urgences	09/09/2021	15/10/2021	36	O+	O-	4	Transfusion de 4 CGR O+ dans contexte d'hémorragie digestive en période de tension de stock.	CHU DIJON
89	F	Chirurgie orthopédique	13/09/2021	29/11/2021	77	O+	O-	3	3 CGR de phénotype O+	CH de DOLE
29	M	Réanimation chirurgicale	29/09/2021	05/10/2021	6	O+	O-	22	Transfusion avec plusieurs CGR O+ non phénotypés en contexte d'hémorragie.	CHU BESANCON
53	M	Salle de soins post-interventionnelle	30/09/2021	14/02/2022	137	O+	O-	6	Transfusion de 6 CGR O+ en 3 épisodes en non phénotypés en raison d'une tension de stock	HOPITAL NORD FRANCHE-COMTE - HNFC
80	F	Gériatrie	21/10/2022	25/01/2023	96	O+	O-	1	Transfusion d'un CGR O+	CH DE NEVERS

En rouge : contexte d'hémorragie massive avec besoin transfusionnel important.

**Tableau 13 : Tableau d'hémovigilance post alerte stock : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype O non compatibles pour l'antigène RH1**

## 1. Analyse descriptive des tableaux

### 1. Tableau d'hémovigilance de référence

Seul 1 patient de 85 ans, de sexe masculin, a été transfusé avec 1 CGR non compatible dans le service des urgences du CH de Nevers. L'épisode transfusionnel s'est produit le 21/09/2020 et l'immunisation a été mise en évidence le 05/01/2021, soit 106 jours plus tard.

## 2. Tableau d'hémovigilance post alerte de stock

9 patients sont répertoriés, avec une gamme d'âge allant de 29 à 89 ans. La majorité des patients sont de sexe masculin (67%). La moyenne d'âge des patients de sexe masculin immunisés est de 54,7 ans toutes situations cliniques confondues et de 52 ans si on ne tient pas compte des épisodes hémorragiques.

La moyenne d'âge des patients de sexe féminin immunisés est de 83,7 ans.

D'après le test t de Student (avec des écarts-types de 21,9 ans pour les hommes et 4,7 ans pour les femmes), la différence entre les âges moyens des hommes et des femmes immunisés après transfusion en CGR de phénotype O non compatibles pour l'antigène RH1 est statistiquement significative ( $p=0,0218$ ). Cela suggère une variation notable des âges moyens entre les deux groupes malgré les faibles effectifs.

La durée entre l'épisode transfusionnel et la date de survenue de l'allo-immunisation varie de 6 à 216 jours.

Le nombre de CGR transfusés non compatibles pour l'antigène RH1 varie de 1 à 22 unités.

Les transfusions ont été réalisées dans divers services, dont les urgences, la réanimation chirurgicale, la chirurgie cardiaque avec une prédominance de transfusions réalisées aux urgences et en réanimation chirurgicale.

Plusieurs établissements de santé sont impliqués, la majorité des cas est observée au CHU de Besançon (4 sur 9).

## 2. Analyse comparative

### 1. Fréquence

Dans la période sans alerte de stock, il n'y a eu qu'un seul cas de transfusion de CGR de phénotype O incompatible pour l'antigène RH1 par rapport à 9 cas dans la période post alerte stock.

### 2. Durée entre l'épisode transfusionnel et la date de survenue de l'immunisation

Du fait du faible effectif dans la période de référence, aucune comparaison n'est possible. Le délai moyen de survenue de l'allo-immunisation est de 111 jours, c'est-à-dire 3,7 mois.

### 3. Nombre d'unités transfusées

Il est à noter que le nombre de CGR à l'origine d'une allo-immunisation est extrêmement variable et qu'un seul CGR incompatible peut être à l'origine d'une allo-immunisation. Le patient concerné est certainement ce qu'on appelle un "bon répondeur".

Le nombre moyen de CGR transfusés à l'origine d'une immunisation est de 5,3 (2,8 après exclusion des épisodes hémorragiques) ce qui corrobore le pouvoir immunogène important décrit dans la littérature de l'antigène RH1.

## 5) Analyse des données d'hémovigilance en se focalisant sur les CGR A+ délivrés à des patients A-

Âge	Sexe	Lieu de la transfusion	Date de l'épisode transfusionnel	Date de survenue	Nombre de jours entre épisode transfusionnel et date de survenue de l'immunisation	Phénotype ABO/RH1 CGR	phénotype ABO RH1 Patient	Nombre d'unités transfusées non compatibles	Remarques	Établissement de Santé
87	M	Réanimation médicale	05/06/2020	06/10/2020	123	A+	A-	3	Transfusion de 3 CGR A+.	CHU DIJON

**Tableau 14 : Tableau d'hémovigilance de référence sans alerte : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype A non compatibles pour l'antigène RH1**

Âge	Sexe	Lieu de la transfusion	Date de l'épisode transfusionnel	Date de survenue	Nombre de jours entre épisode transfusionnel et date de survenue de l'immunisation	Phénotype ABO/RH1 CGR	Phénotype ABO RH1 Patient	Nombre d'unités transfusées non compatibles	Remarques	Établissement de Santé
77	F	Chirurgie cardiaque	31/08/2021	29/11/2021	90	A+	A-	4	Transfusion en urgence vitale de 4 CGR A+ et 1 CGR A- dans un contexte de tension sur les CGR RH-1.	CHU BESANCON
70	F	Infectiologie	01/09/2021	08/01/2022	129	A+	A-	1	Transfusion de 1 CGR A+ en contexte d'alerte stock pour les CGR A- et O-.	CHU DIJON
74	M	Service des urgences	02/09/2021	04/10/2021	32	A+	A-	2	Transfusion de 2 CGR A+. Patient transfusé au service des urgences avec des CGR A+ en contexte d'alerte stock.	HOPITAL PRIVE DIJON BOURGOGNE
88	F	Chirurgie	07/09/2021	14/01/2022	129	A+	A-	1	Transfusion d'un CGR A+ dans un contexte de restriction de stock de PSL RH :-1. A noter antécédent de transfusion de 2 autres CGR A+ 30/08/21 suivi d'une RAI négative.	CHU BESANCON
67	M	Chirurgie cardiaque	09/09/2021	30/05/2022	263	A+	A-	4	Transfusion de 4 CGR A+ pour hémorragie au bloc et en période d'alerte stock.	CHU DIJON
89	F	Service des urgences	22/09/2021	24/11/2021	63	A+	A-	1	Découverte anti-RH1 dans le plasma et sur les globules rouges à l'éluotion	CH de DOLE
52	M	Réanimation médicale	24/09/2021	26/01/2022	124	A+	A-	2	Transfusion de 2 CGR A+ en contexte de restriction des stocks.	CHU DIJON
79	M	Médecine	25/09/2021	02/05/2022	219	A+	A-	2	Transfusion de 2 CGR A+ en contexte d'alerte stock.	CHU DIJON
62	M	Réanimation médicale	28/09/2021	24/01/2022	118	A+	A-	3	Transfusion de 3 CGR A+ dans le cadre d'une hémorragie pendant une période de restriction de stock. (9CGR en tout)	CHU DIJON
89	F	Service des urgences	16/10/2022	22/10/2022	6	A+	A-	6	Transfusée de 2 CGR A+. Elle avait déjà été transfusée un an avant de 4 CGR A+. Les 2 épisodes transfusionnels (2022 et 2021) ont eu lieu lors des 2 alertes stock. Apparition rapide (6jours) de l'anti RH1.	CH HCO SITE DE CHATILLON SUR SEINE
62	F	HDJ médecine	13/10/2022	09/01/2023	88	A+	A-	2	Transfusion de 2 CGR A+ dans une période d'alerte stock.	CHU DIJON

 En rouge : contexte d'hémorragie massive avec besoin transfusionnel important.

**Tableau 15 : Tableau d'hémovigilance post alerte stock : ne tenant compte que des immunisations après transfusion en CGR de phénotype A non compatibles pour l'antigène RH1**

## 1. Analyse descriptive des tableaux

### 1. Tableau d'hémovigilance de la période de référence

Une seule allo-immunisation a été déclarée. Le patient concerné était un homme âgé de 87 ans hospitalisé au CHU de Dijon en réanimation. L'intervalle entre l'épisode transfusionnel et la date de survenue de l'allo-immunisation est de 123 jours et le nombre d'unités transfusées est de 3 CGR A+.

### 2. Tableau d'hémovigilance post alerte stock

11 allo-immunisations ont été déclarées. L'âge moyen des patients concernés est d'environ 74 ans. Parmi eux, 45% sont des hommes et 55% sont des femmes. La moyenne d'âge des patients de sexe masculin immunisés est de 67 ans toutes situations cliniques confondues et de 68 ans si on ne tient pas compte des épisodes hémorragiques.

La moyenne d'âge des patients de sexe féminin immunisés est de 79 ans toutes situations cliniques confondues et de 79,6 ans si on ne tient pas compte des épisodes hémorragiques. D'après le test t de Student (avec des écarts-types de 10,5 ans pour les hommes et 11,4 ans pour les femmes), la différence entre les âges moyens des hommes et des femmes immunisés après transfusion en CGR de phénotype A non compatibles pour l'antigène RH1 n'est pas statistiquement significative ( $p= 0,0955$ ).

Les établissements où ces incidents sont le plus souvent survenus sont le CHU de Dijon et le CHU de Besançon. Le délai moyen entre l'épisode transfusionnel et la date de survenue de l'allo-immunisation est d'environ 114 jours, soit 3,8 mois.

En moyenne, 2,5 CGR A+ non compatibles pour l'antigène RH1 ont été transfusés (2,1 après exclusion des épisodes hémorragiques).

## 2. Analyse comparative

Le délai moyen de survenue des allo-immunisations post-transfusionnelles est le même que celui trouvé dans le cas des CGR de phénotype érythrocytaire O.

De même, il est retrouvé un nombre moyen de CGR transfusés à l'origine d'une allo-immunisation de 2,1 proche de celui trouvé pour les CGR de phénotype érythrocytaire O.

Le CHU de Dijon est l'établissement le plus fréquemment impliqué dans les deux périodes.

### 3. Observations et interprétations

Ces données montrent que la période d'alerte stock est associée à une augmentation des EIR d'allo-immunisation.

Les deux établissements transfuseurs impliqués dans 8 des 11 cas sont le CHU de Dijon (en majorité) et le CHU de Besançon. Les établissements de santé qui sont les plus concernés dans ces données d'allo-immunisation post-transfusionnelle sont ceux qui ont les plus grosses activités transfusionnelles et disposant d'un site EFS. Cette constatation rejoint les conclusions de l'analyse des données du nombre de CGR incompatibles transfusés en fonction des lieux de délivrance.

## DISCUSSION

### I. Comparaison des périodes du point de vue de la délivrance de CGR

En comparant les périodes d'alerte aux périodes de référence, notre étude a montré que les périodes d'alerte ont entraîné une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) de délivrances de CGR non compatibles pour l'antigène RH1. Le but de l'alerte stock a donc été atteint puisque la délivrance de CGR RH:1 à des patients RH:-1 a permis "d'économiser" des CGR O- et A- pour les réserver pour des patients nécessitant le respect strict de la compatibilité pour l'antigène RH:1 (patients avec des RAI positives, femmes en âge de procréer, patients polytransfusés).

Cette épargne de CGR RH:-1 permet également de moins solliciter les donneurs RH:-1.

#### 1) Services transfuseurs

Nos données montrent que les différents services d'hospitalisation sont concernés à des degrés différents par la transfusion en CGR incompatibles.

##### 1. Services des urgences, réanimation et chirurgie

Les services qui ont transfusé le plus de CGR non compatibles pour l'antigène RH1 sont les services des urgences, de réanimation et de chirurgie. Ces 3 types de services sont ceux qui transfusent en majorité dans le cadre d'urgences vitales et/ou d'hémorragies massives.

Dans les recommandations HAS, on retrouve les préconisations suivantes :

En l'absence de toute donnée immuno-hématologique, les CGR délivrés seront O RH:1 KEL:-1 sauf pour la femme de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice, pour laquelle les CGR O RH:-1 KEL:-1 sont recommandés en première intention et dans les limites de leur disponibilité.

En cas de transfusion massive, la disponibilité des CGR prime sur la compatibilité dans les systèmes de phénotypes érythrocytaires hors système ABO.

Ces recommandations ont abouti à la mise en place de la conduite suivante :

En situation de stocks équilibrés, lors de prescriptions de CGR pour une hémorragie chez un sujet de sexe masculin RH:-1, les premiers CGR seront RH:-1 mais si le saignement n'est pas rapidement maîtrisé, la question de passer en CGR RH1 se pose et le clinicien sera interrogé à ce sujet.

En période d'alerte stock, dans la même situation, le passage en CGR RH1 sera plus rapide, voire d'emblée dès la première commande.

C'est ce qui explique l'augmentation de délivrance de CGR incompatibles pour l'antigène RH1 qui a été constatée dans notre étude pour ces services.

Dans ces services, il est constaté à l'EFS que les cliniciens acceptent également plus facilement le non respect de la compatibilité pour l'antigène RH1 par rapport à leurs collègues d'autres services moins transfuseurs.

## 2. Autres services de médecine

Après les urgences et les services de chirurgie, d'autres services de médecine figurent également parmi ceux ayant le plus été impactés par les alertes. Les patients hospitalisés dans ces services ne requièrent la plupart du temps pas de protocole phénotypé mais ont besoin régulièrement de transfusions.

En gériatrie, les patients âgés sont sujets à l'anémie, ce qui entraîne des transfusions qui sont souvent ponctuelles. Cet argument, associé au fait que l'avenir transfusionnel de ces patients est plus réduit du fait de leur âge, explique que dans ces services les transfusions en CGR non compatibles pour l'antigène RH1 soient plus importantes.

Dans les services d'hépto-gastro-entérologie, les hémorragies digestives sont fréquentes avec une consommation importante de CGR pour un même patient, ce qui correspond à la situation des services du point 1.

## 2) Site EFS, dépôt de délivrance ou dépôt d'urgence

Les différences observées dans les données des 3 types de site de délivrance peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment l'information et sa diffusion, l'expérience du technicien ou de l'IDE qui délivre et les protocoles de gestion des stocks de CGR.

Les sites EFS de délivrance/distribution ont pour activité principale la délivrance et la distribution des PSL avec un personnel dédié et expérimenté. Ces sites sont donc mieux préparés pour gérer les situations de tension sur les stocks de CGR. Du fait de leur lien direct avec le stock central, ce sont les sites EFS qui vont être impactés en premier en cas d'alerte stock et ce seront les premiers à être contraints à prioriser la distribution des CGR en fonction des besoins des patients, des stocks disponibles et des capacités des autres sites de délivrance.

Les dépôts de délivrance sont responsables de la délivrance des CGR aux établissements de soins qu'ils approvisionnent. Les personnels qui délivrent dans les dépôts sont habilités pour la délivrance mais ce sont des IDE, des IADE ou des techniciens de laboratoire dont ce n'est pas l'activité principale et qui sont donc amenés à délivrer de façon intermittente. Ils sont donc moins préparés aux situations de tension sur les stocks. La délivrance non phéno-compatible pour l'antigène RH1 peut s'avérer plus difficile pour un personnel moins "entraîné".

Les dépôts d'urgence sont spécifiquement conçus pour répondre aux besoins urgents en CGR lors de situations d'urgence médicale. Comme dans les dépôts de délivrance, les personnels habilités sont généralement moins préparés à gérer les situations de tension sur les stocks de

CGR que les sites EFS. Cependant, ils sont moins concernés par les tensions de stock que les dépôts de délivrance du fait de leur stock réduit. Ils peuvent être tout de même confrontés à des défis logistiques pour assurer un approvisionnement suffisant en CGR compatibles dans des situations d'urgence.

Ainsi, il apparaît essentiel de renforcer les efforts d'information et de formation auprès de ces dépôts.

Les périodes d'alerte ont révélé une augmentation de la délivrance de CGR non compatibles au sein des dépôts de délivrance comparativement aux périodes de référence soulignant la pression accrue sur ces dépôts pendant les alertes.

Cette hausse pourrait aussi être due à une augmentation des situations d'urgence.

## **II. Comparaison des périodes du point de vue hémovigilance**

### **1) Comparaison des données de la période de référence aux immunisations de 2015 à 2020 en BFC**

Notre étude s'appuie sur des travaux antérieurs consacrés à la cartographie des allo-immunisations post-transfusionnelles en France et plus particulièrement en BFC pour la période allant de 2015 à 2020. (42)

Ce travail antérieur, qui sert de point de départ et de comparaison, a souligné l'importance de la gestion efficace des stocks de CGR afin de réduire le risque d'allo-immunisation. La thèse publiée se concentrait sur le recensement et l'analyse des diverses spécificités des allo-anticorps découverts dans la région. Cette référence permet de discuter et de comparer les chiffres trouvés dans la partie résultat de notre thèse, avec ceux de l'étude précédente.

Ce travail mettait en évidence une prédominance féminine parmi les patients allo-immunisés, ce qui pourrait être attribué à plusieurs facteurs, tels que la stimulation antigénique liée à des antigènes érythrocytaires présents sur les globules rouges fœtaux pendant la grossesse, le nombre plus élevé de transfusions chez les femmes et d'autres facteurs encore inconnus qui pourraient être à l'origine d'une réponse immunitaire plus fréquente chez les femmes.

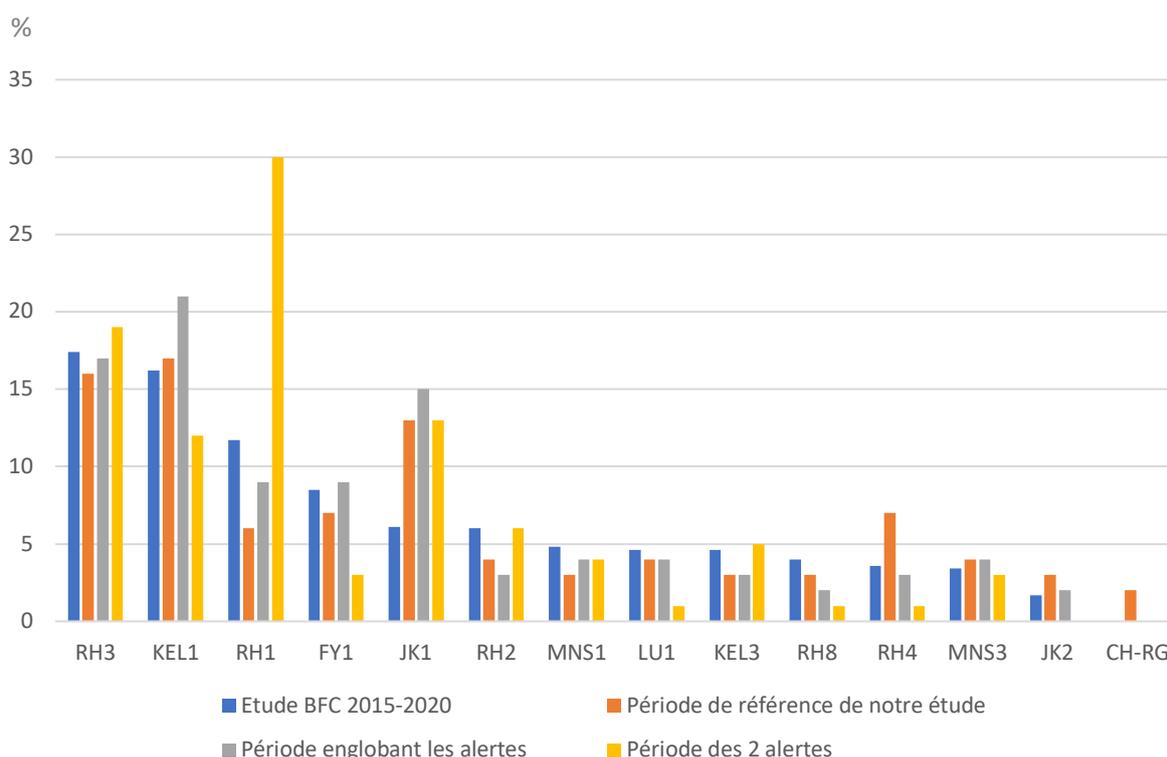
Le document établit une cartographie des allo-anticorps post-transfusionnels les plus courants en France, avec l'anti-RH3 étant le plus fréquemment identifié. Les résultats suggèrent une variabilité régionale dans la fréquence de ces anticorps, ainsi que des différences entre les sexes. Des questions sont posées sur les raisons potentielles de cette variabilité, telles que la prédominance de certains phénotypes érythrocytaires dans certaines régions, les différences dans l'application des directives transfusionnelles et les différences potentielles dans les techniques de détection des allo-anticorps.

En ce qui concerne les immunisations multiples, 80% des patients présentaient généralement un seul allo-anticorps post-transfusionnel. Cependant, lorsque plusieurs anticorps étaient

présents, l'anti-RH2, l'anti-RH5 et l'anti-MNS4 étaient généralement associés à d'autres anticorps. Par ailleurs, il est suggéré que les patients "bons répondeurs" peuvent développer plus d'anticorps en raison de divers facteurs, tels que des variations génétiques individuelles et le statut immunitaire du receveur.

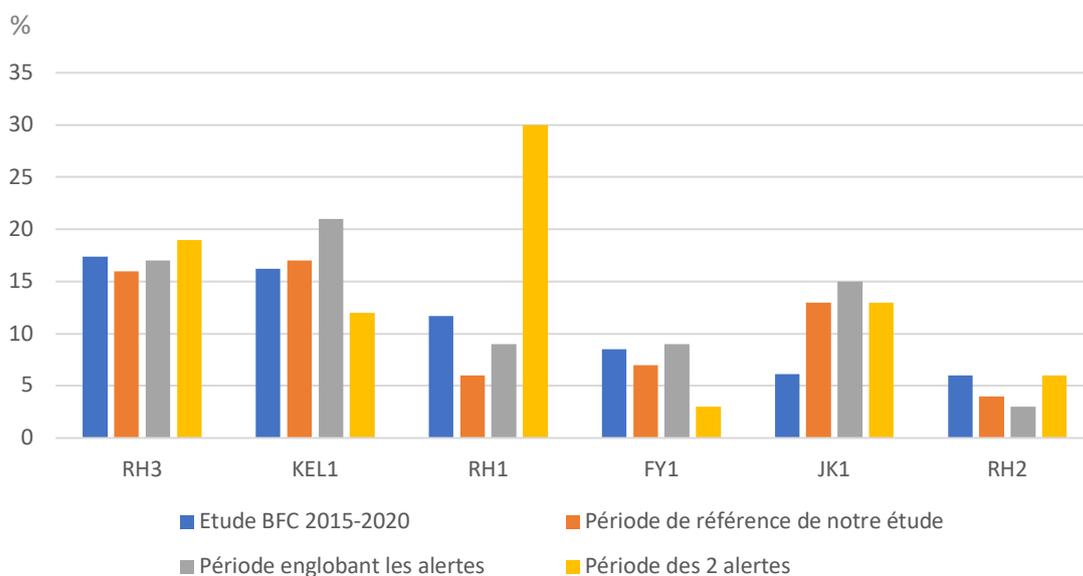
Enfin, la thèse souligne que les anticorps "anti-publics" en France, détectés après la transfusion de CGR, représentent moins de 1% des anticorps identifiés, avec la plus grande fréquence de détection observée en Île-de-France et dans les régions ultrapériphériques françaises.

Les périodes examinées dans notre étude sont jugées représentatives, car elles se révèlent comparables aux données d'allo-immunisations évoquées dans la thèse précédemment citée. Effectivement, des pourcentages semblables sont retrouvés pour l'anti-RH3 (16% dans la période de référence contre 17% dans la littérature), pour l'anti-KEL1 (17% dans la période de référence contre 16% dans la littérature), pour l'anti-RH2 (4% dans la période de référence contre 6% dans la littérature) et pour l'anti-FY1 (7% dans la période de référence contre 8.5% dans la littérature). (Figure 28)



**Figure 28 : Pourcentage des allo-anticorps retrouvés dans les différentes périodes étudiées**

*Les anticorps anti-RH3, anti-KEL1, anti-RH1, anti-FY1, anti-JK1, anti-RH2, anti-MNS1, anti-LU1, anti-KEL3, anti-RH8, anti-RH4, anti-MNS3, anti-JK2 et anti-CH-RG représentent 91% des allo-immunisations en BFC.*



**Figure 29 : Les 6 anticorps les plus retrouvés en BFC**

Les anticorps anti-RH3, anti-KEL1, anti-RH1, anti-FY1, anti-JK1 et anti-RH2 représentent 66% des allo-immunisations en BFC.

Les données ont ensuite été comparées statistiquement en sachant que pendant la période de la littérature allant de 2015 à 2020, 4591 allo-anticorps avaient été trouvés pour un total de 146 434 patients transfusés et que dans la période de référence de notre étude, 254 allo-anticorps avaient été trouvés pour un total de 17 649 patients transfusés.

Néanmoins en comparant ces données avec un test du Chi<sup>2</sup>, ces périodes étaient statistiquement différentes avec une p-value < 0,005%.

Effectivement, les données de la littérature comprenaient toutes les immunisations incluant les immunisations fœto-maternelles alors que dans notre travail elles ne comprennent que celles liées à des transfusions (dans les EIR).

Cependant, dans l'étude de 2015 à 2020, sur les 537 immunisations anti-RH1, 154 étaient dues à des EIR. Ainsi, notre période de référence est statistiquement similaire à celle de la littérature concernant les immunisations anti-RH1. (Tableau 16)

	Nombre total de patients transfusés	Immunisations anti-RH1	p-value
Période de la littérature (en BFC entre 2015 et 2020)	146 434	154	0,5
Période de référence	17 649	13	

**Tableau 16 : Calcul de la p-value des immunisations anti-RH1 en comparaison à la littérature**

## 2) Analyse des immunisations en période d'alerte stock

### 1. Sex-ratios, âge moyen et nombre d'immunisations

Une augmentation significative du nombre d'immunisations anti-RH1 a été constatée pendant les périodes d'alerte par rapport à la période de référence.

Des augmentations dans les immunisations anti-RH2 et anti-RH3 ont aussi été mises en évidence mais elles ne sont cependant pas significatives par rapport à la période de référence.

Cette différence de fréquence d'allo-immunisation vis-à-vis de ces 3 antigènes RH1, RH2, RH3 peut s'expliquer par le pouvoir immunogène plus important de l'antigène RH1.

D'autre part, lors de la transfusion de CGR RH1 à des sujets RH:-1, le patient peut être soit exposé à l'antigène RH2, soit à l'antigène RH3, rarement aux 2 à la fois du fait de la répartition phénotypique de ces 2 antigènes chez les donneurs RH1 caucasiens. La fréquence d'exposition aux antigènes RH2 et RH3 est donc 2 fois moins importante que l'exposition à l'antigène RH1 lors d'une transfusion RH1 incompatible.

Les sex-ratios et l'âge moyen varient peu entre les deux périodes et entre les différentes spécificités des anticorps.

### 2. Délai et lieu de survenue des allo-immunisations

Notre étude indique que les délais moyens d'apparition des immunisations post-transfusionnelles pour les CGR non compatibles pour l'antigène RH1 sont de 111 jours pour les CGR O et de 114 jours pour les CGR A. En comparaison, la littérature scientifique établit généralement un délai moyen d'allo-immunisation post-transfusionnelle tous types d'immunisations confondus entre 14 à 28 jours. (53)

Dans notre étude, ce délai est nettement influencé par le moment de réalisation de la RAI post-transfusionnelle, rendant ainsi l'interprétation de ces résultats délicate. Il est essentiel de souligner la nécessité d'effectuer des RAI après une transfusion afin d'identifier d'éventuelles allo-immunisations.

Il a été observé également que les établissements de santé les plus concernés dans ces données d'allo-immunisation post-transfusionnelle sont ceux qui ont les plus grosses activités transfusionnelles et disposant d'un site EFS. Cette constatation rejoint les conclusions de l'analyse des données du nombre de CGR incompatibles transfusés en fonction des lieux de délivrance.

### **III. Optimisation de la sécurité transfusionnelle : appel au don, gestion des stocks et considérations éthiques**

#### **1) Mesures proposées permettant d'augmenter les dons**

Face aux périodes de tensions récurrentes sur les stocks de CGR, une stratégie globale et innovante se basant sur des pratiques déjà mises en place s'impose pour renforcer et pérenniser la mobilisation des donneurs.

Tout d'abord, une meilleure anticipation des périodes de fortes et faibles mobilisations permettrait d'ajuster au mieux les campagnes de dons. En parallèle, une compréhension approfondie des comportements de don est nécessaire.

En ce qui concerne les campagnes d'appel aux dons, qu'elles soient anticipées ou réactives, la personnalisation des messages est essentielle. Les témoignages de receveurs et de donneurs peuvent être utilisés. L'accentuation des partenariats avec des grandes entreprises pour établir des journées de dons régulières et la collaboration avec le milieu artistique et les influenceurs peuvent avoir un impact notamment pour toucher un public jeune.

Sur le front éducatif, l'introduction et l'intensification de modules sur le don de sang dans les établissements d'enseignement permet de sensibiliser dès le plus jeune âge. Une plateforme digitale dédiée pourrait répondre aux questions et informer sur les processus et avantages du don.

Par ailleurs, faciliter l'accès au don est primordial. Le développement d'applications pour réserver des créneaux, localiser les centres de collecte et suivre son historique de don permet d'améliorer l'expérience des donneurs et limiter les temps d'attente. Une communication proactive pourrait réduire la frustration en cas de saturation des centres.

Analyser les pratiques dans d'autres pays pourrait fournir des pistes d'amélioration et d'innovation. En intégrant ces mesures aux stratégies actuelles, il est possible d'élargir la base de donneurs tout en optimisant les ressources.

#### **2) Réflexion sur la proposition de nouveaux seuils d'alerte**

Le processus actuel de déclenchement des alertes de stock pour les CGR s'appuie sur des seuils fixes, notamment à 70 000 CGR pour une alerte nationale. Toutefois, compte tenu des variations possibles en termes de demande de transfusions dans différentes régions et des phénotypes sanguins prédominants, ce seuil pourrait nécessiter une réévaluation régulière.

Une approche adaptative pour le calcul des seuils d'alerte pourrait être développée via l'intelligence artificielle. Les algorithmes peuvent utiliser des données plus complètes, telles que les historiques de transfusions, les tendances saisonnières et même les événements

mondiaux (comme une pandémie), pour prévoir avec plus de précision quand les seuils d'alerte devraient être déclenchés afin de mieux anticiper les appels aux dons.

Une plus grande harmonisation nationale pourrait contribuer à une meilleure gestion des stocks et éviter les disparités régionales.

### 3) Outils de communication

Depuis plusieurs années, la communication auprès des prescripteurs et des dépôts a pris une importance cruciale pour garantir la bonne gestion des stocks et une réactivité face aux alertes. À cet égard, l'outil "Actu'Stock" a été instauré en 2017. Destiné aux hémovigilants de l'ARS et aux établissements de santé, il joue un rôle clé dans la diffusion rapide et efficace des alertes. Toutefois, il serait pertinent de considérer un renforcement de cette diffusion et de réaliser un retour d'expérience pour mesurer l'impact réel de cet outil et son efficacité sur le terrain. (Annexe 1)

La diffusion de l'information concernant les alertes stock aux dépôts, aux sites EFS de la région et aux hémovigilants des établissements de santé est directement effectuée par fax. Ce processus implique l'envoi d'un fax d'alerte, suivi d'un fax de levée d'alerte une fois la situation normalisée. (Annexes 2 et 3)

### 4) Retour d'expériences de différents dépôts

Une demande de retour d'expérience auprès des dépôts de délivrance de la région BFC a été réalisée afin de connaître leur point de vue et leurs réactions face aux alertes stock.

Nous présenterons 3 points de vue différents qui résument les problématiques qui peuvent être rencontrées.

- Afin d'appuyer l'hypothèse relative aux pratiques de délivrance en UVI ou lors d'hémorragies massives, le point de vue d'un infirmier anesthésiste diplômé d'État (IADE) gestionnaire d'un dépôt de délivrance avec une activité annuelle de délivrance de 1094 CGR en 2022 a été sollicité. Ses retours précieux mettent en lumière les adaptations adoptées en période d'alerte stock.

En période sans alerte, l'effort est fait de réserver les CGR phénotypés aux patients qui en nécessitent réellement le besoin. Néanmoins, des problématiques surviennent avec certains médecins remplaçants ayant tendance à systématiquement demander ce type de CGR.

Les périodes d'alerte intensifient particulièrement la surveillance du stock de O-.

Une gestion prudente est adoptée face à l'approche de la date de péremption des CGR O- particulièrement en période d'alerte où ils ne sont délivrés qu'au seuil critique de 24 à 48 heures avant péremption là où hors période d'alerte ce seuil est entre 5 à 10 jours.

- Pour un autre dépôt de délivrance avec une activité transfusionnelle annuelle de 562 CGR en 2022, une difficulté majeure a été identifiée : le manque d'expérience et d'assurance des techniciens délivreurs les rendant hésitants à délivrer des CGR non phénotypés. De plus, ils se retrouvent souvent face à des prescripteurs qui demandent des CGR phénotypés lorsque cela n'est pas nécessaire. Sans avoir suffisamment d'expérience ou ne se sentant pas légitimes, ils n'osent alors pas argumenter auprès de ces derniers.
- Enfin dans un troisième dépôt de délivrance avec une activité transfusionnelle annuelle de 1826 CGR en 2022, ce sont les techniciens habilités du laboratoire de l'établissement de santé qui délivrent. À chaque alerte reçue provenant des régions EFS Grand-Est et EFS BFC, le personnel est immédiatement informé et l'alerte est notée dans leur cahier de transmission situé dans la zone de délivrance.

Ces trois retours d'expérience montrent que l'information de l'alerte est bien diffusée. La mise en place de canaux d'information, tels qu'un groupe WhatsApp créé par le gestionnaire de dépôt pour ces collègues délivreurs et la feuille "Actu'Stock" de l'ARS, confirme l'efficacité du système actuel pour ces dépôts.

En revanche, le personnel des dépôts se heurte au refus de certains prescripteurs d'autant plus que l'activité transfusionnelle est moins importante. Un travail sur le relais de l'information de l'alerte stock auprès des prescripteurs serait intéressant pour approfondir l'analyse.

Ces retours du terrain sont essentiels pour comprendre les besoins réels et potentiels d'amélioration dans la gestion des stocks en période de tension.

## **5) Priorisation de la transfusion en CGR compatibles et considérations éthiques**

Face à des stocks limités, une décision difficile se pose quant à la question de qui prioriser pour la transfusion en CGR phénotypés RH-KEL même s'il est clairement établi que certaines populations, comme les femmes en âge de procréer, les patients atteints d'hémoglobinopathies, ceux ayant déjà eu une allo-immunisation, ainsi que ceux étant polytransfusés ont la nécessité de bénéficier et de garder des protocoles phénotypés.

Le choix de prioriser certains groupes de patients pour la transfusion RH-KEL compatible, en particulier dans des situations de pénurie, peut soulever des questions éthiques. D'un côté, il y a un impératif médical de fournir le meilleur soin possible et de minimiser les risques pour chaque patient et de l'autre le principe d'équité, surtout lorsque les ressources sont limitées.

La sécurité transfusionnelle, en particulier dans le contexte de la gestion des stocks de CGR, nécessite une combinaison d'approches statistiques, cliniques et éthiques. La mise en place de nouveaux seuils d'alerte adaptatifs, associée à une priorisation basée sur des critères

cliniques clairement définis et éthiquement justifiables, pourrait améliorer la prise en charge des patients.

## **IV. Les limites de l'étude**

La gestion des stocks de CGR pendant les périodes de tension est un sujet crucial pour garantir la sécurité transfusionnelle. Cette thèse s'est centrée sur ce sujet en se basant sur 2 alertes survenues en 2021 et 2022 à l'EFS en BFC. Bien que les résultats montrent des délivrances plus importantes de CGR de phénotype O et A non compatibles pour l'antigène RH1 ainsi qu'une hausse significative des allo-immunisations anti-RH1 pendant les périodes d'alerte, il est essentiel d'aborder ses limites pour une bonne interprétation.

### **1) Données restreintes à une région**

Les données se basent exclusivement sur l'EFS de Bourgogne Franche-Comté. Chaque région peut avoir ses propres pratiques, démographie, gestion des collectes et gestion des stocks, ce qui peut influencer les résultats. Les transposer dans un autre contexte, sans tenir compte de ces spécificités régionales peut être trompeur.

Les ressources disponibles, tant humaines que matérielles, peuvent varier d'une région à l'autre. Ces variations peuvent affecter la capacité à gérer les stocks pendant les périodes de tension.

### **2) Méthodologie statistique**

#### **1. Prérequis des tests**

Chaque test statistique, que ce soit le  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher, a des conditions préalables. Si ces conditions ne sont pas remplies, les résultats peuvent être faussés. Par exemple, si les effectifs sont trop petits, le test du  $\chi^2$  n'est pas adapté d'où l'utilisation du test de Fisher.

## 2. Discordance statistique et clinique

Même si les augmentations d'immunisations pour l'anti-RH2 et l'anti-RH3 ne sont pas statistiquement significatives, elles peuvent avoir un réel impact clinique.

### 3) Biais

- Limites temporelles : les périodes de référence choisies ne fournissent qu'un aperçu momentané et peuvent ne pas refléter des tendances à long terme.
- Mesures subjectives : la manière dont une période de référence est définie peut varier selon les critères, ce qui peut influencer l'interprétation des résultats.
- Absence de contrôle randomisé : sans un contrôle randomisé, il est difficile de prouver directement qu'une délivrance accrue de CGR non compatibles cause une augmentation des allo-immunisations.
- Même si les patients ne présentent pas de signes cliniques, la RAI post-transfusionnelle est un examen réglementaire. Il arrive qu'elle ne soit pas effectuée, notamment en raison d'un oubli des patients. Ce mauvais suivi des patients pourrait sous-estimer les vrais taux d'immunisation.
- Limitations techniques : les tests utilisés pour détecter les allo-immunisations peuvent avoir des seuils de détection ne permettant pas de retrouver les immunisations à des seuils très bas dans le cas de début d'immunisation par exemple.

### 4) Variabilité dans la qualité des CGR

Les CGR plus anciens pourraient avoir une probabilité différente d'induire des immunisations par rapport aux CGR plus récents.

Cependant, la question de savoir si la durée de conservation des globules rouges avant leur transfusion impacte leur performance et pourrait augmenter les risques d'immunisation ou de mortalité est un sujet de débat. Une étude a examiné 55 recherches sur ce thème montrant qu'il est difficile de trancher en raison des différences notables entre les différents travaux. Toutefois, une bonne partie de ces recherches n'indique pas d'effets négatifs des CGR conservés plus longtemps par rapport à des CGR plus frais. Il n'y a ainsi pas de preuve solide indiquant qu'un CGR plus "frais" serait préférable pour la transfusion. (54)

THESE SOUTENUE PAR M. BACH ARTHUR

## CONCLUSIONS

La transfusion sanguine, bien qu'étant un pilier central du système de santé moderne, est un procédé complexe, susceptible de provoquer des allo-immunisations pour les receveurs. De plus, la demande en Produits Sanguins Labiles (PSL) varie selon les urgences médicales, les saisons et même les évolutions démographiques. Par ailleurs, l'Établissement Français du Sang (EFS) est dépendant des dons volontaires de sang mais les critères de sélection des donneurs exclus de nombreux volontaires. C'est pourquoi, l'EFS a parfois des stocks de PSL bas.

L'objectif de ce travail a été de montrer les impacts de ces périodes de tension sur les receveurs et sur le choix des CGR transfusés.

Au cours de ces alertes, le respect du phénotype RH1 et RH KEL1 des receveurs est plus difficile à maintenir. Une augmentation du nombre de délivrances de CGR ne respectant pas le phénotype RH1 a été observée ( $p < 0,001$ ), révélant des disparités entre les différents sites de délivrance. L'incidence de l'allo-immunisation anti-RH1 à la suite de ces transfusions pendant les périodes d'alerte a augmenté considérablement ( $p < 0,001$ ).

La dépendance à l'égard des dons volontaires de sang, associée à la variabilité de la demande, fait de la gestion des stocks de sang un véritable défi. Les alertes sur les stocks sont révélatrices des défis inhérents à l'équilibre entre don et délivrance en matière de PSL. Néanmoins, ces alertes et leurs conséquences associées soulignent la nécessité d'optimiser les stratégies de collecte, de stockage et de délivrance.

Une stratégie globale, combinant une collecte efficace, une communication transparente avec les donneurs potentiels et une gestion améliorée des ressources disponibles, est nécessaire pour garantir la sécurité des patients tout en répondant à la demande. En outre, il serait judicieux d'envisager des campagnes de sensibilisation plus ciblées pour encourager les dons et de renforcer les systèmes de communication entre les différents dépôts pour assurer une répartition optimale des ressources.

Enfin, il pourrait être judicieux de revoir et d'ajuster, si nécessaire, les seuils de déclenchement des alertes, en tenant compte des tendances démographiques et des besoins transfusionnels.

Cette gestion impliquant de nombreux acteurs au sein de l'EFS a pour objectif final d'avoir en continu des stocks de PSL permettant de répondre aux besoins des patients.

Le Président du jury,

Pr. Jean-Noël BASTIE



Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 18 Septembre 2023  
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIE



## BIBLIOGRAPHIE

- (1) France. Loi du 4 janvier 1933 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et médicament. Journal Officiel de la République Française. 1933 Jan 4.
- (2) France. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. JORF. 2022 Jan 13.
- (3) Décision du 10/07/2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique. Code de la santé publique. 2018.
- (4) Lane TA. Leukocyte reduction of cellular blood components. Effectiveness, benefits, quality control, and costs. Arch Pathol Lab Med 1994 ; 118 : 392-404.
- (5) Arend P, Malchow H. Antigenic alteration of red cell surfaces exposed to enzymatic actions of autologous polymorphonuclear leukocytes. Leukocyte-induced antigenic alteration. Vox Sang 1974 ; 26 : 344-60.
- (6) Högman CF, Hedlund K, Zetterstrom H. Clinical usefulness of red cells preserved in protein-poor mediums. N Engl J Med 1978 ; 299 : 1377-82.
- (7) Beutler E, West C. The storage of hard-packed red blood cells in citrate-phosphate-dextrose (CPD) and CPD-adenine (CPDA-1). Blood 1979 ; 54 : 280-4.
- (8) Code de la santé publique. Section 2: Qualification biologique du don de sang... (Articles R1221-5 à D1221-16). Paris: Ministère des Solidarités et de la Santé; [est. 2018].
- (9) Décret n°2007-1324 du 7 septembre 2007 relatif aux dépôts de sang et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). Journal Officiel de la République Française. 2007; Sep 9. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000470102>
- (10) Arrêté du 25 octobre 2021 fixant les conditions techniques d'autorisation de dépôt de sang géré par un établissement de santé ou par un groupement de coopération sanitaire,
- (11) Code de la santé publique. Partie réglementaire. Livre II: Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Titre II: Sang humain, Chapitre Ier: Collecte, préparation et conservation du sang, de ses composants et des produits sanguins labiles, Section 3: Distribution et délivrance des produits sanguins labiles. Articles R1221-17 à R1221-21.
- (12) Décret n° 2006-99 du 1er février 2006 relatif à l'établissement français du sang et à l'hémovigilance et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires) (Journal Officiel du 3 février 2006)
- (13) Peynaud-Debayle E, Templier F. Transfusion de produits sanguins labiles homologues en médecine d'urgence. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-080-B-20, 2007.
- (14) Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues: Produits, indications, alternatives - Méthode Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2014. Available from: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015->

02/transfusion\_de\_globules\_rouges\_homologues\_-\_produits\_indications\_alternatives\_-\_recommandations.pdf.

- (15) Ministère des Solidarités et de la Santé. (2021). Décision du 13 décembre 2021 modifiant la décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles relatif à la traçabilité des produits sanguins labiles et des dispositifs médicaux de prélèvement, préparation, qualification, conservation et distribution des produits sanguins labiles. Légifrance. Récupéré le 1er mai 2023, de <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042044222>
- (16) Décision du 10/07/2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L.1222-12 du code de la santé publique. JORF 2018;12/07/2018
- (17) Pham B-N, Le Pennec P-Y, Rouger P. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. *Transfus Clin Biol.* 1 déc 2012;19(6):321-32.
- (18) Storry JR, Clausen FB, Castilho L, Chen Q, Daniels G, Denomme G, et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology: Report of the Dubai, Copenhagen and Toronto meetings. *Vox Sang.* janv 2019;114(1):95-102.
- (19) Storry JR, Castilho L, Daniels G, et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012-2018). *Vox Sang.* 2019;114(6):535-549.
- (20) Daniels G. *Human Blood Groups*. 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2013.
- (21) Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology.* 2009;25(2):48-59.
- (22) Bailly P, Chiaroni J, Roubinet F. *Les groupes sanguins érythrocytaires*. 2015.
- (23) Devey ME, Voak D. A critical study of the IgG subclasses of Rh anti-D antibodies formed in pregnancy and in immunized volunteers. *Immunology.* déc 1974;27:1073-9.
- (24) Transfusion de CGR rhésus D incompatible : taux d'allo-immunisation et facteurs influençant. *Sfax*, N°17/18 ; Juin / Déc 09 : 6 -11
- (25) Flegel WA. Molecular genetics and clinical applications for RH. *Transfus Apher Sci.* 2011;44(1):81-91.
- (26) Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. *Blood.* 2000;95(2):375-387.
- (27) Tippett P. The Kell blood group system: a review. *Transfus Med Rev.* 1991;5(1):1-12.
- (28) Daniels, G. (2013). *Human Blood Groups*, 3rd edition. Wiley-Blackwell. <https://www.wiley.com/en-us/Human+Blood+Groups%2C+3rd+Edition-p-9781118493590>
- (29) Ansart-Pirenne H, Rouger P, Noizat-Pirenne F. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire: mécanismes cellulaires. *Transfus Clin Biol.* 2005;12(2):135-141.
- (30) Kumpel, B. M. (2006). The prevention of alloimmunization to RhD. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 8(2), 63-70. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1778-428X.2006.00047.x>

- (31) Hendrickson, J. E., & Tormey, C. A. (2016). Understanding red blood cell alloimmunization triggers. *Hematology American Society of Hematology Education Program*, 2016(1), 446-451. <https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/446/20898/Understanding-red-blood-cell-alloimmunization>
- (32) Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
- (33) Reid, M. E., & Lomas-Francis, C. (2004). *The Blood Group Antigen FactsBook*. Elsevier Academic Press. <https://www.elsevier.com/books/the-blood-group-antigen-factsbook/reid/978-0-12-415849-8>
- (34) Giblett ER. A Critique of the Theoretical Hazard of Inter vs. Intra-Racial Transfusion\*. *Transfusion (Paris)*. 1961;1(4):233-8.
- (35) Evers D, Middelburg R, De Haas M, Zalpuri S, de Vooght K, van de Kerkhof D, et al. The Immunogenicity of Red Blood Cell Antigens in Relation to Antigen Exposure. *Blood*. 3 déc 2015;126(23):1139-1139.
- (36) Stack G, Tormey CA. Estimating the immunogenicity of blood group antigens: a modified calculation that corrects for transfusion exposures. *Br J Haematol*. 2016;175(1):154-60.
- (37) Thierry Peyrard INTS 44ème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux – Nantes-Septembre 2015
- (38) Chou, S. T., Jackson, T., Vege, S., Smith-Whitley, K., Friedman, D. F., & Westhoff, C. M. (2015). High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood*, 124(6), 870-878. <https://ashpublications.org/blood/article/124/6/870/33665/High-prevalence-of-red-blood-cell-alloimmunization>
- (39) Chou ST, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327-355.
- (40) Gantet A, Cortey Boënnec ML. Étude transfusionnelle de la population drépanocytaire en Bourgogne Franche Comté [Thèse de doctorat].[Université Bourgogne-Franche-Comté]; 2021 Nov.
- (41) Noizat-Pirenne F. Transfusion et drépanocytose : axes d'optimisation de la sécurité transfusionnelle [Transfusion and sickle cell disease: Axes of transfusion safety optimization]. (Mai 2014)
- (42) Broussier M, Angelot-Delette F. Cartographie des allo-immunisations post-transfusionnelles en France et plus particulièrement en Bourgogne Franche-Comté entre 2015 et 2020. [Thèse]. [Besançon, France]: CHRU Besançon; 2021 Jun 25.
- (43) Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire. *JORF* 2018. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036932278>. Date d'accès : 16 mai 2023.
- (44) Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. *Journal Officiel de la République Française*. 1993; Jan 5. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000178299>

- (45) Charpentier F. Stratégie de l'EFS pour atteindre l'autosuffisance en PSL. Paris, France: EFS services centraux, DGD production et opérations, direction de la chaîne transfusionnelle; 2023.
- (46) Stanworth SJ, New HV, Apolseth TO, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol.* 2020;7(10):e756-e764.
- (47) Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, et al. Prepare to adapt: Blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion.* 2020;60(5):908-911.
- (48) Franchini M, Farrugia A, Velati C, Zanetti A, Romanò L, Grazzini G. The impact of the SARS-CoV-2 outbreak on the safety and availability of blood transfusions in Italy. *Vox Sang.* 2020;115(8):603-605.
- (49) James, R. C., et al. (2012). Seasonal oscillation of human volunteer blood donation. *Transfusion*, 52(10), 2191-2195.
- (50) Greinacher, A., et al. (2017). Demographic changes: The impact for safe blood supply. *Transfusion Medicine Reviews*, 31(1), 20-25.
- (51) Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêté du 11 janvier 2022 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang. *JORF.* 2022 Jan 13.
- (52) Naegelen C, Cornillot C, Pelletier B, et al. Elaboration d'un outil statistique d'aide à la gestion d'un stock de concentrés de globules rouges. *Etablissement Français du Sang ;* année de publication inconnue.
- (53) Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, van der Bom JG, et al. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. *Vox Sang.* 2012;102(2):144-9.
- (54) Van de Watering, L. (2011). Pitfalls in the Current Published Observational Literature on the Effects of Red Blood Cell Storage. *Transfusion*, 51(8), 1847-1854.

# ANNEXES



## ACTU'STOCK ETABLISSEMENTS & PRESCRIPTEURS #183

Semaine du 15 au 22 septembre 2023

### Une fréquentation qui reste timide

La semaine dernière, la courbe des réserves de sang repassait en dessous des 10 jours. La fréquentation demeure toujours timide puisqu'elle atteint seulement 90% de la réalisation.

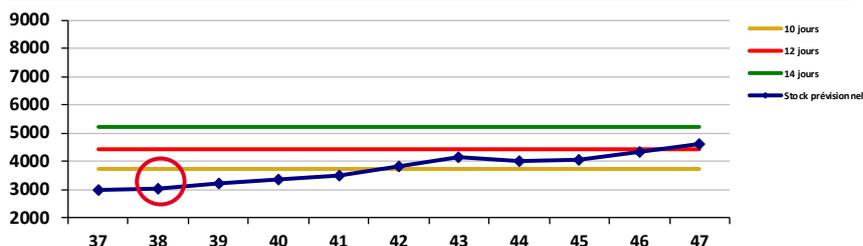
Jusqu'à la fin du mois, se poursuit la campagne temps fort de rentrée lancée par le national sur les réseaux sociaux. Cette semaine a lieu le lancement de la 6ème édition de Tout Dijon Donne, opération qui sensibilisera les Dijonnais au don durant 1 mois. Du côté d'Auxerre, les prélèvements de plasma reprennent cette semaine après 3 ans d'arrêt.

Côté délivrance/distribution, les stocks nous permettent de répondre aux besoins des patients même si le stock semble encore bas. Côté plaquettes, encore un beau soleil à l'horizon!

### Météo : stock de plaquettes pour la semaine prochaine



### EVOLUTION PRÉVISIONNELLE DES STOCKS DE CGR (CONCENTRÉ DE GLOBULES ROUGES)



**ETAT DES STOCKS : 9,3 jours**

*La courbe bleue pour les CGR correspond à un prévisionnel établi à partir des données des années précédentes et représente le stock en jours « que l'on espère prélever » (pour la semaine S38, autour de 8 jours). Le chiffre annoncé soit 9,3 jours correspond à ce que nous avons réellement comme stock physique.*

**Annexe 1 : Exemple du document "Actu'Stock" élaboré chaque semaine, permettant une mise à jour régulière sur la situation des stocks**



EPS BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

## FAX

De EFS/BFC site de ..... Date 06/10/2022  
Service Délivrance-Distribution Pages 1  
Tél. .... Fax .....  
Mail .....@efs.sante.fr  
A Dépôt de sang  
Fax .....

---

Informations :

**Attention, le stock BFC est très critique en CGR O RH:-1 et A RH:-1.**

**Limiter la délivrance de ces phénotypes uniquement pour :**

Les femmes <50 ans et les enfants <18 ans non groupés ou groupés RH: -1

Le respect du protocole transfusionnel "Phénotypé RH KEL"

Privilégier autant que possible la délivrance en fractionné.

Merci

Service de Délivrance/Distribution des PSL

### Annexe 2 : Fax diffusant l'information de l'alerte stock aux dépôts, aux sites EFS de la région et aux hémovigilants des établissements de soins



EPS BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

## FAX

De EFS/BFC site de ..... Date .....  
Service Délivrance-Distribution Pages 1  
Tél. .... Fax .....  
Mail .....@efs.sante.fr  
A Dépôt de sang  
Fax .....

---

**Levée d'alerte** concernant le stock critique en CGR O RH:-1 et A RH:-1 datant du 06/10/2022.

*Merci de nous faire un retour par mail des éventuels problèmes que vous avez pu rencontrer dans la gestion de ces phénotypes pendant cette période.*

Merci

Service de Délivrance/Distribution des PSL

### Annexe 3 : Fax diffusant l'information de la levée de l'alerte stock

**TITRE DE LA THESE :** Gestion des stocks de concentrés de globules rouges à l'EFS de Bourgogne-Franche-Comté en période de tension : étude de deux alertes en 2021 et 2022 et de leurs conséquences.

**AUTEUR :** ARTHUR BACH

## **RÉSUMÉ :**

La transfusion sanguine est un acte médical thérapeutique indispensable car il n'existe pas de produit capable de se substituer complètement au sang humain. Il est ainsi nécessaire de disposer de manière continue de Produits Sanguins Labiles (PSL). En France, ils sont issus de dons volontaires de sang. L'Établissement Français du Sang (EFS) est garant de la gestion des PSL du prélèvement du donneur jusqu'à la délivrance des PSL. L'autosuffisance nationale est une exigence impérative pour l'EFS. Cependant, les stocks de PSL sont parfois sous tension.

L'objectif de cette thèse est d'analyser ces périodes pendant lesquelles les stocks ne sont plus en adéquation avec les besoins des patients et d'en évaluer les conséquences.

Deux périodes d'alerte en 2021 et 2022 ont été étudiées. Pendant les périodes analysées, les stocks de Concentrés de Globules Rouges (CGR) de phénotype O RH:-1 et A RH:-1 étaient inférieurs aux cibles définies par l'EFS. Les impacts sur la délivrance (choix des CGR), l'hémovigilance (allo-immunisations post-transfusionnelles) et enfin, la communication entre l'EFS, les établissements de santé et les donneurs ont été analysés.

Pendant les périodes d'alerte, une augmentation du nombre de CGR transfusés ne respectant pas le phénotype RH1 et RH KEL1 des patients a été observée avec des disparités entre les différents sites de délivrance. L'incidence de l'allo-immunisation anti-RH1 a augmenté significativement pendant ces périodes ( $p < 0,001$ ).

Les alertes stock mettent en évidence des défis importants en matière d'équilibre entre le don et la transfusion de CGR. Une meilleure stratégie de collecte, de communication et de gestion des stocks est cruciale. La dépendance aux dons volontaires et la variabilité de la demande rendent cette gestion complexe. Les campagnes de sensibilisation ciblées et une communication renforcée entre les dépôts peuvent aider à une répartition optimale.

La sécurité transfusionnelle demeure une priorité centrale. Les alertes de stock et leurs conséquences soulignent la nécessité d'une gestion proactive et d'une communication transparente. Les enseignements de cette thèse fournissent des indications pour optimiser l'utilisation des ressources et garantir ainsi une meilleure prise en charge des patients.

**MOTS-CLES :** TRANSFUSION SANGUINE ; HEMOVIGILANCE ; ALLO-IMMUNISATION ; STOCKS ; DELIVRANCE