

Édito

Pr Dan Benhamou

 Département d'Anesthésie-Réanimation
 Université Paris-Sud
 Hôpital Bicêtre
 94275 le Kremlin-Bicêtre

Transfusion en urgence : que voulez-vous dire ?

Même si la transfusion en situation d'urgence ne représente pas toujours la part quantitativement la plus importante des actes transfusionnels, en volume ou en nombre de patients transfusés, c'est la situation qui laisse des traces dans les mémoires en raison des conditions émotionnelles qui l'accompagnent. À lire ces premières lignes, on imagine un patient polytraumatisé en grand choc hémorragique par un traumatisme du bassin, un cirrhotique qui perd son sang dans une hématoméiose violemment extériorisée ou encore une patiente en cours de césarienne chez laquelle la ligature des artères hypogastriques est devenue indispensable en raison de l'hypotension et de l'anémie.

Mais l'urgence, est-ce toujours cela ? Bien sûr non et ce terme peut recouvrir des situations cliniques bien moins spectaculaires mais qui, pour autant, paraissent « urgentes » aux yeux des praticiens qui prennent en charge ces patients. Les exigences immuno-hématologiques de la transfusion souvent mal comprises par les cliniciens et la distance qui sépare l'établissement de transfusion sanguine (ETS) qui délivre les produits sanguins labiles (PSL) expliquent la difficulté de communication rencontrée, presque chaque jour, dans les établissements de soins (ES). Les uns souhaitent une distribution rapide (« urgente »), les autres veulent satisfaire aux tests de compatibilité et d'identité, l'incompréhension de la vision qu'a l'autre entraînant des conflits et des retards. Dans une enquête prospective nationale et incluant plus de 500 polytraumatisés, nous avons montré, par exemple, que le délai d'obtention de PSL dans des ordonnances en UVI dépassait 10 mn dans 67 % des cas et 30 mn dans 16 % des cas¹. À l'extrémité clinique de la chaîne, c'est pour améliorer la qualité de la prescription qu'ont été instaurés les termes « urgence vitale immédiate », « urgence vitale » et « urgence relative », chacun d'entre eux étant associé à une typologie clinique et une situation immuno-hématologique^{2,3}.

La distance entre l'ES et le site transfusionnel est un facteur complémentaire de stress et de dérive dans la prescription. Plus l'ETS est éloigné de l'ES, plus les cliniciens ont tendance à anticiper d'éventuels délais de transport et prescrivent en « fausse » urgence afin d'éviter que ne survienne un retard d'administration des PSL. Le maillage adéquat entre ETS et ES est donc une question de santé publique. En Île-de-France, en 1998, environ 160 maternités pouvaient être comptabilisées. L'hémorragie obstétricale est bien sûr plus fréquente dans les structures de grande taille, avec un nombre d'accouchements élevé et des pathologies maternelles (centre périnatal de type III) ; rares sont ces structures qui ne sont pas situées à proximité d'un ETS capable de répondre aux besoins. Cependant, malheureusement, bien que les facteurs de risque de l'hémorragie obstétricale soient bien connus, celle-ci reste une entité clinique de survenue imprévisible et toute maternité peut être, à chaque instant, confrontée à une situation grave, même chez une femme en bonne santé ayant une grossesse normale. Une relation étroite entre les maternités et les ETS est donc essentielle.

Ainsi, à l'occasion des restructurations de l'EFS d'une part, et des établissements de soins d'autre part au tournant de l'an 2000, le nombre de maternités en Île-de-France a diminué d'au moins un quart et le maillage entre ces deux types de structures est devenu plus serré, réduisant beaucoup le risque pour un établissement de n'avoir aucune structure EFS à proximité. Une situation similaire a été enregistrée à l'échelon national⁴. Dans le domaine de la traumatologie, une amélioration est également souhaitable. Dans une enquête nationale, nous avons enregistré le fait que certains établissements qui accueillent des polytraumatisés ne disposaient que de ressources transfusionnelles très limitées, voire d'un équipement et d'une structure tout à fait insuffisante pour ce type de situations⁵. Là encore, les grandes restructurations hospitalières en cours devraient permettre de réduire ces écarts de pratique et obtenir un meilleur maillage ES-ETS.

Sommaire

- ▶ Hémorragies massives et transfusion sanguine en traumatologie 2
- ▶ Approvisionnement de PSL dans le cadre de l'UV et l'UVI 5
- ▶ La transfusion en opérations extérieures militaires 6
- ▶ Utilisation des pneumatiques pour le transport de PSL
 - a. L'expérience du CHU de Besançon 8
 - b. L'expérience du centre hospitalier de Quimper 10
- ▶ Textes réglementaires 12
- ▶ Données d'hémovigilance 13
- ▶ Agenda 19

La transfusion urgente (UVI ou UV) a, en général pour but, de traiter un choc hémorragique, c'est-à-dire de compenser les pertes sanguines et de rétablir la volémie, de maintenir le transport en oxygène mais aussi de satisfaire aux besoins en facteurs de coagulation et en plaquettes. L'apport successif de PSL (CGR puis PFC puis plaquettes selon le degré de spoliation) est classique dans les schémas de prise en charge de la transfusion massive. Ainsi, dans notre enquête sur la prise en charge initiale des polytraumatisés réalisée entre 2003-2005, nous avons observé que la première prescription comportait des CGR dans 90 % des cas. La prescription de PFC et de plaquettes augmentait au cours des prescriptions successives. Par exemple, pour les plaquettes, le taux de prescription augmentait de 3 à 13 puis 30 % au cours des trois premières demandes de PSL¹. Les données récentes suggèrent que dans la plupart de ces circonstances, ce schéma mérite d'être complètement revu et doit laisser la place à un apport concomitant de CGR et de PFC, voire de plaquettes avec un bénéfice en termes de mortalité qui semble important⁶⁻⁸. Là encore, la communication entre ETS et ES est indispensable. Lorsque le recours probable à une transfusion urgente peut être anticipé (chez le polytraumatisé, la description par le régulateur du SAMU peut indiquer très en amont que la transfusion sera rapidement nécessaire), prévenir l'ETS d'une urgence permet aux techniciens de ne pas être surpris, de mieux comprendre l'urgence clinique et d'accélérer la distribution lorsque celle-ci devient nécessaire. Cette préparation et une information sur le recours maintenant fréquent aux trois types de PSL au cours de la première prescription doivent permettre à l'ETS de s'organiser pour faire face à cette nouvelle modalité de besoin clinique.

La transfusion urgente reste fréquente et représente souvent, dans ces circonstances, l'outil de traitement symptomatique majeur. Les efforts doivent porter sur la qualité de la prescription, sa conformité ainsi que sur le délai de réponse de la délivrance. La compréhension du travail du partenaire et une bonne communication sont la clé de l'amélioration.

Bibliographie

1. Peynaud-Debayle E, Chalhoub V, François A, Nguyen L, Lagneau F, Courtois F, Benhamou D. Prise en charge des urgences transfusionnelles chez les polytraumatisés [Résumé]. Ann Fr Anesth Réanim 2003; 22: R752.
2. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Méthode générale et recommandations. AFSSAPS. Transfusion Clinique et Biologique 2002; 9: 333-56.
3. Lienhart A. Les urgences transfusionnelles : de l'importance d'un langage d'interprétation univoque. Ann Fr Anesth Réanim. 2003; 22(10):849-51.
4. Courtois F, Peynaud-Debayle E, Rasongles F, Benhamou D. Les urgences transfusionnelles obstétricales : organisation d'un réseau national de distribution de produits sanguins labiles [Résumé]. Ann Fr Anesth Réanim 2003; 22, S2: R031.
5. Lagneau F, Chalhoub V, Courtois F, Peynaud-Debayle E, Nguyen L, François A, Benhamou D. État des lieux sur l'organisation de la transfusion sanguine en urgence au sein des établissements de santé français participant à la prise en charge initiale des polytraumatisés. Ann Fr Anesth Réanim 2007; 26: 23-29.
6. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, Gonzalez EA, Pomper GJ, Perkins JG, Spinella PC, Williams KL, Park MS. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg 2008; 248(3):447-58.
7. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jørgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. Transfusion 2007; 47(4):593-8.
8. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, Cocanour CS, Ballin BC, McKinley BA. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. J Trauma 2007;62(1):112-9.

►Éclairage

Hémorragie massive et transfusion sanguine en traumatologie

L'état de choc hémorragique d'origine traumatique est une pathologie grave grevée d'un taux de mortalité élevé avoisinant 50 % avec 30 % des décès survenant dans les 24 premières heures [1, 2]. La stratégie transfusionnelle est un des points majeurs de la prise en charge du choc hémorragique et nécessite dans un grand nombre de cas une transfusion sanguine massive dont la définition la plus adaptée en traumatologie est la transfusion d'une demi-masse sanguine en moins de 3 heures [3]. L'objectif de cette transfusion de produits sanguins labiles au cours du choc hémorragique est double : d'une part la restauration d'une hémostase biologique et d'autre part le maintien d'un transport en oxygène aux tissus. La stratégie transfusionnelle repose sur l'évaluation par le clinicien de l'importance de l'hémorragie et du choc hémorragique du patient.

Physiopathologie

Lors du choc hémorragique traumatique, les lésions induites par le traumatisme entraînent des hémorragies souvent pluri-focales associées à des attritions tissulaires et à des foyers de fracture. Ces lésions associent au choc hémorragique un état pro-inflammatoire et une rhabdomyolyse qui contribuent aux altérations de la coagulation. En effet, si les troubles de la coagulation sont en grande partie liés à l'hémodilution induite par le remplissage vasculaire, les lésions tissulaires traumatiques ainsi que l'état de choc et l'acidose qui l'accompagnent contribuent également aux troubles de l'hémostase en les aggravant et en les pérennisant. Ainsi, les attritions tissulaires activent une cascade pro-coagulante via l'exposition endo-vasculaire de quantités importantes de facteur tissulaire capable avec le facteur VII circulant d'activer la coagulation. Cette activation de la coagulation peut induire une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). De plus, on décrit également une mise en jeu du système anticoagulant qui peut aboutir à une hyper-fibrinolyse qu'on constate dans certaines situations, en particulier lors de traumatismes avec des lésions cérébrales ou rétro-péritonéales graves^[4]. Ces troubles complexes de la coagulation majorent le risque de mortalité des patients polytraumatisés.

Leur correction passe par la transfusion massive de facteurs de la coagulation, de concentrés plaquettaires (CP) et de concentrés de globules rouges (CGR). Cette transfusion massive, nécessaire pour le maintien de la coagulation et du transport en oxygène peut entraîner des complications telles que des hypocalcémies du fait de la présence de citrate (chélateur du calcium) dans les produits sanguins, notamment des plasmas frais congelés (PFC). De plus les complications de type TRALI augmentent aussi, principalement en proportion du nombre de PFC transfusés [5].

Modalités de la transfusion

Au cours du choc hémorragique, la définition de valeurs seuils pour le taux d'hémoglobine, le taux de prothrombine (TP) et le taux de plaquettes au-delà desquelles la transfusion respective de CGR, de PFC et de CP est recommandée est une extrapolation des seuils définis chez les patients stables de réanimation. Il faut toutefois tenir compte des remarques suivantes :

- 1) La période qui précède la réalisation de l'hémostase chirurgicale ou artériographique combine un état de choc avec une hypovolémie et une anémie. On comprend alors que l'anémie peut être moins bien tolérée qu'en contexte stable euvoémique, surtout chez des patients présentant des antécédents cardio-vasculaires.
- 2) Le caractère évolutif d'un saignement incontrôlé fait préférer des seuils de transfusion plus hauts dans la mesure où une marge de sécurité est souhaitable afin de se situer au-dessus du seuil de dépendance en transport d'oxygène.
- 3) Dans un contexte traumatique, la survenue d'un traumatisme crânien fait préférer des taux d'hémoglobine, de TP et de plaquettes plus élevés. Le tissu cérébral peut difficilement augmenter son extraction en oxygène en réponse à une baisse du transport en oxygène et reste dépendant de ce dernier [6].
- 4) Enfin, les globules rouges ont un rôle hémostatique particulièrement important à prendre en compte lors de troubles de la coagulation associés (spoliation en facteurs de la coagulation, thrombopénie). Les érythrocytes sont en effet capables d'activer les fonctions plaquettaires [7].

En pratique, il est fortement recommandé de procéder à une transfusion lorsque le taux d'hémoglobine devient inférieur à 7 g/dL. La réanimation initiale d'un patient en état de choc hémorragique doit rechercher à obtenir des objectifs de transfusion de l'ordre de 7 à 9g/dL. Il n'est pas recommandé de transfuser au-delà de 10 g/dL. Dans le cas du traumatisé crânien, il est recommandé de maintenir un taux d'hémoglobine de 10 g/dL.

Les modalités de la transfusion au cours du choc hémorragique dépendent du taux d'hémoglobine à l'arrivée en milieu hospitalier, de la vitesse de saignement et de la tolérance hémodynamique du patient. En cas d'urgence vitale immédiate, le patient peut et doit être transfusé sans la connaissance préalable de son groupe et la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en sang O négatif (les prélèvements sanguins à destinée transfusionnelle seront tout de même effectués immédiatement avant l'administration des culots globulaires en urgence). Il est indispensable de notifier le caractère d'urgence vitale sur la prescription et il est nécessaire de contacter l'établissement de transfusion par téléphone afin de coordonner parfaitement le retrait puis la transfusion en urgence des CGR. Dans le cas d'une urgence vitale (inférieure à 30 minutes), alors que le groupe est connu, la transfusion doit être effectuée avec un groupe « compatible » même si les RAI n'ont pu être effectuées. Bien sûr, la détermination ultérieure des RAI permettra un affinage de la transfusion au cours de la réanimation.

L'apport de plasmas frais congelés (PFC) est recommandé afin de maintenir un taux de prothrombine (TP) supérieur à 40 % [8]. Le seuil doit être élevé à 50 % en cas de traumatisme crânien du fait des conséquences catastrophiques de l'aggravation d'une lésion hémorragique intracérébrale sur le pronostic cérébral du patient. Le délai d'obtention des PFC est de l'ordre de 30 minutes au minimum car le temps de décongélation est incompressible.

La transfusion de plaquettes s'avère nécessaire lorsque leur taux est inférieur à 50 000/mm³. Ce seuil est porté à 100 000 mm³ en cas de traumatisme crânien.

Le taux de fibrinogène doit être maintenu au-dessus de 1g/L et peut justifier de l'administration de solution de fibrinogène dans la mesure où les PFC sont insuffisants en termes d'apport de fibrinogène dans le cadre d'une transfusion massive.

Ces seuils sont donnés à titre indicatif mais la dynamique du saignement oblige très souvent à anticiper la transfusion sans attendre les résultats des examens biologiques d'hémostase dont les délais d'obtention sont hélas trop longs par rapport à l'importance du saignement. Ainsi récemment, les travaux sur la stratégie transfusionnelle au cours du choc hémorragique traumatique ont porté sur les ratios de produits sanguins labiles à administrer. Borgman et al. ont montré une association significative entre le ratio PFC/CGR et la mortalité avec un bénéfice pour une stratégie de transfusion de 1 PFC pour 1 CGR dans une population de polytraumatisés militaires[9]. Holcomb et al. retrouvent ce résultat dans une population de 466 polytraumatisés avec un bénéfice de la transfusion en proportion de 1 PFC pour 1 CGR et 1 CP [10]. Ces études rétrospectives ont entraîné un changement des pratiques cliniques puisque la transfusion en proportion un pour un de CGR et de PFC tend à se généraliser. Cette pratique s'affranchit en partie de la notion de seuil puisque la transfusion de PFC suit en nombre la transfusion de CGR. Toutefois cette stratégie reste à évaluer prospectivement avant d'être recommandée pour la pratique clinique.

Le développement de l'utilisation des tests thromboélastographiques pourrait permettre de guider l'administration des facteurs de la coagulation de façon plus pertinente que les tests classiques et d'évaluer plus vite et de façon plus globale la coagulation des patients traumatisés en choc hémorragique.



Médicaments hémostatiques

Malgré la transfusion de facteurs de la coagulation contenus dans le PFC et malgré l'administration de plaquettes et de globules rouges, la coagulopathie peut rester difficile à corriger au cours du choc hémorragique et le saignement persiste parfois alors que l'hémorragie n'est plus du ressort de la chirurgie ou de l'embolisation. Plusieurs agents hémostatiques sont utilisés dans la prévention et le traitement des hémorragies majeures^[11]. Parmi eux figurent les antifibrinolytiques tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque. L'aprotinine qui appartient à la même classe pharmacologique a été retirée du marché suite à un excès de complications thrombotiques et à la mise en évidence d'une toxicité rénale. Plus récemment, le facteur VII activé a été proposé dans les situations hémorragiques sévères.

L'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque sont des analogues de la lysine avec une action compétitive inhibitrice de la plasmine et du plasminogène dont l'utilisation préventive a déjà démontré un gain en terme d'économie transfusionnelle au cours de la chirurgie cardiaque^[12]. Cependant, l'administration d'antifibrinolytiques est réalisée de manière prophylactique au cours de la chirurgie et leur utilisation en traumatologie est une extension des résultats obtenus en chirurgie réglée dans la mesure où aucune étude n'a été réalisée dans ce cadre. Un essai important incluant 20 000 patients polytraumatisés (étude CRASH II) est en cours afin d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'acide tranexamique sur la mortalité et les besoins transfusionnels au cours du choc hémorragique traumatique. Ainsi, actuellement, il n'existe aucune donnée dans le choc hémorragique traumatique pour recommander l'utilisation de l'acide tranexamique ou aminocaproïque.

Le facteur VII activé a un mode d'action original puisqu'il renforce théoriquement la coagulation uniquement au site de saignement. En effet, le facteur VII activé se lie au facteur tissulaire exposé par le vaisseau lésé et favorise la formation de thrombine qui entraîne localement l'activation de plaquettes. Le facteur VII activé participe également aux étapes ultérieures de la coagulation et intensifie la formation de thrombine qui stabilise le clou plaquettaire par la formation de fibrine^[13]. L'efficacité du facteur VII activé a été démontrée dans une étude randomisée au cours de l'hémorragie traumatique en terme d'économie transfusionnelle^[14]. Cette étude conduisait deux essais en parallèle puisque les traumatismes pénétrants et les traumatismes non pénétrants étaient distingués a priori. L'efficacité en terme transfusionnel était relevée dans le groupe trauma non pénétrant uniquement avec une économie de 2,6 culots globulaires par patient. Cette faible économie transfusionnelle en regard du prix de la molécule fait qu'actuellement l'utilisation du facteur VII activé au cours du choc hémorragique traumatique sévère est à discuter au cas par cas quand l'hémorragie persiste alors que l'hémostase chirurgicale et/ou artériographique ont été tentées et que l'hémostase biologique est corrigée aussi bien que possible par la transfusion de PSL. En effet, l'activité pharmacologique du facteur VII activé est liée à l'activité plaquettaire et à la présence de fibrinogène si bien que les recommandations européennes sur l'utilisation du facteur VII activé suggèrent d'administrer ce médicament lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 000/mm³, le taux de fibrinogène est supérieur à 1 g/L et l'hématocrite supérieur à 24 %^[15].

Conclusion

Alors que de nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie du choc hémorragique, notamment en termes de coagulation, la transfusion massive reste le seul moyen de maintenir une hémostase efficace et un transport en oxygène suffisant au cours du choc hémorragique d'origine traumatique dans l'attente du traitement radical chirurgical ou radiointerventionnel. Les modalités de transfusion sont adaptées à l'urgence transfusionnelle et un patient doit ainsi être transfusé en O négatif sans la connaissance préalable de son groupe si le risque est jugé vital. Dans le cas de la transfusion massive, la stratégie de transfusion de CGR et de PFC dans un rapport un pour un se généralise mais cette pratique reste encore à évaluer. Les médicaments hémostatiques tels que le facteur VII activé sont prometteurs mais leur indication reste à préciser.

Harrois Anatole, Duranteau Jacques
Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale
Université Paris XI, CHU de Bicêtre

Bibliographie

1. Heckbert, S.R., et al., Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma*, 1998. 45(3): p. 545-9.
2. Kauvar, D.S. and C.E. Wade, The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care*, 2005. 9 Suppl 5: p. S1-9.
3. Hardy, J.F., P. de Moerloose, and C.M. Samama, The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang*, 2005. 89(3): p. 123-7.
4. Morel, N., et al., [Acute traumatic haemorrhagic shock and transfusion: what's new in 2009?]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009. 28(3): p. 222-30.
5. Gajic, O., et al., Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(9): p. 886-91.
6. van Bommel, J., et al., Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology*, 2002. 97(3): p. 660-70.
7. Santos, M.T., et al., Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation*, 1997. 95(1): p. 63-8.
8. Spahn, D.R., et al., Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*, 2007. 11(1): p. R17.
9. Borgman, M.A., et al., The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*, 2007. 63(4): p. 805-13.
10. Holcomb, J.B., et al., Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*, 2008. 248(3): p. 447-58.
11. Mannucci, P.M. and M. Levi, Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med*, 2007. 356(22): p. 2301-11.
12. Katsaros, D., et al., Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg*, 1996. 61(4): p. 1131-5.
13. Hoffman, M., A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev*, 2003. 17 Suppl 1: p. S1-5.
14. Boffard, K.D., et al., Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*, 2005. 59(1): p. 8-15; discussion 15-8.
15. Vincent, J.L., et al., Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding--a European perspective. *Crit Care*, 2006. 10(4): p. R120.

► **Éclairage**

Approvisionnement de produits sanguins labiles dans le cadre de l'urgence vitale et de l'urgence vitale immédiate

Une procédure de transfusion en urgence vitale doit exister chez chacun des acteurs concernés :

- ▶ les établissements de santé (ES), là où se trouve le malade qui en a besoin,
- ▶ les structures qui disposent des produits sanguins labiles (PSL), qu'il s'agisse d'un établissement de transfusion sanguine (ETS) ou d'un dépôt d'urgence vitale ou de délivrance (DUV/DD).

L'ordonnance de PSL de l'ES doit comporter l'indication du niveau d'urgence.

L'urgence vitale immédiate (UVI), c'est « je donne, je prends ! »

Dans l'absolu, je donne une ordonnance et je prends les PSL qui sont déjà prêts.

Pour que les PSL soient déjà prêts, il faut que l'ETS ou le DUV/DD ait été alerté auparavant par le service de l'ES et qu'il sache qui, quoi et combien :

- ▶ quel malade, ou quel identifiant de malade ?
- ▶ quels PSL, et si on dispose ou non d'un bilan immuno-hématologique ?
- ▶ combien de PSL immédiats et à venir, et l'ordre souhaité ?

Si les PSL ne sont pas déjà prêts, et que la situation l'exige, ils sont pris dans le stock et remis de suite. Les étapes administratives de la délivrance seront régularisées après.

Il est important de rappeler que je fais toujours prélever des tubes pour faire le bilan immuno-hématologique qui servira pour les délivrances suivantes de l'épisode transfusionnel.

L'urgence vitale (UV), c'est « je donne et je reviens tout de suite ! »

Dans l'absolu, je donne une ordonnance, des tubes et je reviens dans une demi-heure.

Le bilan immuno-hématologique éventuel est lancé. Sur la base de ces premiers résultats ou sur des données antérieures, les PSL demandés sont préparés.

Attention ! L'ETS ou le DUV/DD doivent toujours se tenir prêts à basculer en UVI sur simple appel du service.

Le choix des PSL, c'est d'abord « trop de précautions nuit ! »

L'apport des PSL est plus important que les conséquences potentielles liées à ces derniers. On meurt plus d'une absence ou d'un retard de transfusion qu'à cause de celle-ci ! Seul le risque « avéré » ABO va être pris en compte :

- ▶ CGR O sans hémolyse, PFC AB et plaquettes sans hémolyse tant qu'on ne dispose pas d'une double détermination (et on bascule alors en iso-groupe),
- ▶ CGR RH -1 KEL -1 en première intention et bascule iso-phénotype dès la première détermination.

Un risque « avéré » d'éventuels anticorps irréguliers sera pris en compte dès qu'il est connu, avec alerte du service et rappel des PSL non transfusés si nécessaire.

Le choix des PSL, c'est aussi « un train peut en cacher un autre ! »

Une deuxième urgence peut survenir avant le réapprovisionnement du stock. Il est donc légitime, en fonction de ce dernier, de préserver les CGR RH -1 et de donner en première intention des CGR RH 1 (si possible RH -3-4) si les besoins vont être importants et/ou si le patient n'est pas :

- ▶ une femme en âge de procréer,
- ▶ un patient ayant des allo-anticorps anti-érythrocytaires,
- ▶ un patient susceptible d'être retransfusé, ayant une espérance de vie raisonnable.

Et on n'oublie pas de remettre le stock à niveau avant le prochain train !

Traçabilités « au pluriel » et retour d'expérience

Bien entendu, la traçabilité des PSL s'impose aussi dans l'UV et l'UVI. Ici encore, on privilégiera la sauvegarde du patient et on gèrera cette étape administrative en fin de processus. Il n'est pas anodin de rappeler que :

- ▶ « transfusion en urgence » rime parfois avec « transfusion d'un patient en cours d'identification »
- ▶ « transfusion en urgence » rime souvent avec « transfusion massive »,
- ▶ « transfusion en urgence » peut rimer avec « transfert de patient transfusé ».

Mais la traçabilité doit aussi être celle des événements, avec par exemple un bilan annuel au Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance (CSTH). Mieux encore, l'analyse de chaque situation avec les différents acteurs permet de voir comment la procédure a fonctionné et les améliorations qu'il faudrait lui apporter.

La transfusion en opérations extérieures militaires

Le service de santé des armées français (SSA) déploie des formations sanitaires de campagne (FSC) pour assurer le soutien des troupes déployées sur les théâtres d'opération extérieure (OPEX).

De taille variable selon la nature du théâtre, les FSC doivent être en mesure d'effectuer des interventions chirurgicales d'urgence avant une évacuation sanitaire vers la France. C'est dans ce cadre qu'elles disposent d'un dépôt de sang approvisionné depuis la métropole par le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA).

Depuis 2003, le SSA appuie sa politique transfusionnelle en OPEX sur une « notice technique » spécifique à la transfusion sanguine en situation d'exception qui donne un cadre réglementaire à des pratiques hors normes mais indispensables dans des situations extrêmes.

La transfusion est une thérapeutique indispensable à la prise en charge des blessés de guerre puisque le choc hémorragique est la deuxième cause de décès au combat et la première cause de mort évitable (50 % des blessés de guerre décèdent par choc hémorragique).

Ainsi, au cours des conflits actuels en Irak et en Afghanistan, près du quart des blessés (civils ou militaires) pris en charge dans les formations médicales de l'US Army nécessitent une transfusion^{1,2} qui sera massive (plus de 10 unités de produits sanguins) pour plus de 5 % d'entre eux^{2,3}. Ces données concordent avec l'expérience française : sur une série de 107 soldats blessés pris en charge par le SSA de 2002 à 2004, 19 % des blessés étaient des urgences absolues avec un choc hémorragique dans 83 % des cas ; au total, 15 % de l'ensemble des blessés ont été transfusés avec une moyenne de 10 ± 6 concentrés de globules rouges (CGR)⁴. Cependant, la transfusion exclusive de CGR ne suffit pas à traiter les patients en choc hémorragique traumatique qui développent très souvent une coagulopathie^{5,6}. En effet, cette coagulopathie doit être corrigée, voire prévenue, par l'apport de facteurs de coagulation et de plaquettes^{3,5-19}. Ainsi, il est démontré que lors d'une transfusion massive, le pronostic vital est nettement amélioré lorsque le ratio CGR/plasma transfusé se rapproche de 1/1^{3,19-23}.

L'apport des facteurs de coagulation repose, dans les FSC, sur l'utilisation de plasma cryodesséché sécurisé déleucocyté (PCSD), fabriqué exclusivement par le CTSA et réservé aux OPEX. La sélection des groupes sanguins entrant dans la constitution du pool de plasma (6 à 10 donneurs différents) avant lyophilisation se fait de telle sorte que les hémagglutinines naturelles anti A et anti B sont diluées et neutralisées. Le plasma thérapeutique ainsi obtenu est alors compatible avec tous les groupes sanguins. En Afghanistan, l'équipe française de l'hôpital militaire multinational de Kaïa dispose également de facteur VII activé et de fibrinogène.

Les FSC ne sont pas dotés en plaquettes du fait de leur péremption rapide qui impose une logistique trop lourde pour assurer un approvisionnement régulier. Lorsqu'un apport de plaquettes est indispensable, le SSA a fait le choix de recourir à la transfusion de sang total prélevé sur le terrain selon des procédures et modes opératoires rigoureux, validés par des experts militaires et civils. Cette solution peut également être retenue si les besoins transfusionnels dépassent les possibilités logistiques (afflux massif de blessés). Le ratio bénéfice/risque de la transfusion de sang total est très en faveur de cette pratique lors d'une transfusion massive^{3,5,9-19} ; le risque viral est acceptable (0,2 % en 2008 dans l'US Army, sans aucune séroconversion pour le VIH) en regard du taux de mortalité sans prise en charge spécifique (20 à 30 %)^{3,24-27}.

Tableau 1. Pratiques transfusionnelles en OPEX de quelques pays partenaires au sein de l'OTAN

NATION ----- Pratiques	FRANCE	ALLEMAGNE	BELGIQUE	PAYS-BAS	CANADA	ESPAGNE	ÉTATS-UNIS	GRANDE-BRETAGNE	ITALIE
CGR standards	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
PFC	NON	NON	OUI	OUI	OUI	NR	OUI	OUI	OUI
PCSD	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Plaquettes congelées	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON
rFVIIa	Kaboul	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
FIB	OUI	OUI + Cryoprécipité	NR	NR	Cryoprécipité	NR	OUI + Cryoprécipité	Cryoprécipité	NR
Procédure ST	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
Pratique ST	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	OUI	OUI	NON

CGR : concentré de globules rouges - PFC : plasma frais congelé - PCSD : plasma cryodesséché sécurisé déleucocyté - rFVIIa : facteur VII activé recombinant

FIB : fibrinogène - Procédure ST : existence d'une procédure pour formaliser l'utilisation du sang total

Pratique ST : réalisation de transfusions de sang total - NR : non renseigné

Nos alliés (Organisation du Traité de l'Atlantique Nord, Agence Européenne de Défense) approvisionnent également en produits sanguins leurs FSC, selon des principes proches des nôtres et détaillés dans le tableau 1.

On retiendra que l'US Army réalise sur les théâtres, non seulement des prélèvements de sang total mais aussi des aphérèses plaquettaires et plasmatiques et a le projet de produire, comme la France et l'Allemagne, du PCSD car l'approvisionnement en plasma congelé pose de gros problèmes logistiques avec un taux de perte proche de 30 %. D'autres pays s'orientent vers la production de plaquettes congelées pour éviter le recours au sang prélevé sur le terrain malgré le mauvais rendement de ce type de produit.

La transfusion sanguine a acquis ses lettres de noblesse lors des conflits armés de la première et surtout de la seconde guerre mondiale, en permettant de sauver un grand nombre de blessés. L'évolution actuelle de la société civile sur le plan normatif, réglementaire et juridique, a des répercussions sur les concepts et procédures du SSA qui met tout en œuvre pour offrir aux combattants un soutien santé le plus proche possible de l'offre de soin en France.

S. AUSSET,
Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart
G. FEVRE,
Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Vincennes
A. SAILLOL,
Centre de Transfusion Sanguine des Armées Jean Julliard, Clamart

Bibliographie

- Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, Holcomb JB. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion. *The Journal of trauma* 2007 ; 62:1095-9; discussion 9-101.
- Kauvar DS, Holcomb JB, Norris GC, Hess JR. Fresh whole blood transfusion: a controversial military practice. *The Journal of trauma* 2006 ; 61:181-4.
- Borgman MAM, Spinella PCM, Perkins JGM, et al. The Ratio of Blood Products Transfused Affects Mortality in Patients Receiving Massive Transfusions at a Combat Support Hospital. *The Journal of trauma* 2007 ; 63:805-13.
- Peytel E, Nau A, Mardelle V, Voiglio E, Petrognani R. Quoi de neuf en traumatologie de guerre? *Reanoxyo* 2006 ; 18:8-9.
- Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *The Journal of trauma* 2008 ; 64:1459-63; discussion 63-5.
- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *The Journal of trauma* 2007 ; 62:112-9.
- Ledgerwood AM, Lucas CE. A review of studies on the effects of hemorrhagic shock and resuscitation on the coagulation profile. *The Journal of trauma* 2003 ; 54:S68-74.
- Lucas CE, Ledgerwood AM, Saxe JM, Dombi G, Lucas WF. Plasma supplementation is beneficial for coagulation during severe hemorrhagic shock. *The American Journal of Surgery* 1996 ; 171:399-404.
- Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *The Journal of trauma* 2008 ; 64:S79-85; discussion S.
- Spinella PCMD, Perkins JGMD, Grathwohl KWMD, et al. Effect of Plasma and Red Blood Cell Transfusions on Survival in Patients With Combat Related Traumatic Injuries. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care Advances in Combat Casualty Care: Clinical Outcomes from the War* 2008 ; 64:S69-S78.
- Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008 ; 248:447-58.
- Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *The Journal of trauma* 2009 ; 66:693-7.
- Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Jr., et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *The Journal of trauma* 2009 ; 66:358-62; discussion 62-4.
- Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *The Journal of trauma* 2009 ; 66:41-8; discussion 8-9.
- Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *The Journal of trauma* 2008 ; 65:986-93.
- Maegle M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang* 2008 ; 95:112-9.
- Gunter OL, Jr., Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *The Journal of trauma* 2008 ; 65:527-34.
- Ho AMH, Karmakar MK, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *The American Journal of Surgery* 2005 ; 190:479-84.
- Ho AM, Dion PW, Cheng CA, et al. A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can J Surg* 2005 ; 48:470-8.
- Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *The Journal of trauma* 2006 ; 60:S91-6.
- Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *The Journal of trauma* 2006 ; 60:S51-8.
- Ho AM, Karmakar MK, Dion PW. Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *American journal of surgery* 2005 ; 190:479-84.
- Hess JR, Lawson JH. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *The Journal of trauma* 2006 ; 60:S12-9.
- Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg* 2007 ; 205:541-5.
- Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004 ; 44:809-13.
- Dutton RP, Lefering R, Lynn M. Database predictors of transfusion and mortality. *The Journal of trauma* 2006 ; 60:S70-7.
- Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, et al. Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang* 2007;92:69-78.

» Terrain

Utilisation de pneumatiques pour le transport de Produits Sanguins Labiles

L'expérience du CHU de Besançon

Description

Le CHU de Besançon utilise un dispositif pneumatique pour le transport des Produits Sanguins Labiles (PSL) entre l'EFS et les services de soins. L'EFS et le CHU sont situés dans deux bâtiments distants de 150 mètres. Ce dispositif enterré est constitué d'un tuyau de 220m de long. Il fonctionne depuis 1995 et permet de relier le service de délivrance de l'EFS (station de départ) à la salle de surveillance post interventionnelle (SSPI = station d'arrivée). La station d'arrivée est implantée dans un lieu stratégique car elle est située à proximité immédiate des secteurs réanimation / urgences / bloc opératoire dont l'accès est strictement réservé au personnel autorisé.

Les PSL sont transportés dans des cartouches plastiques de 160 mm de diamètre réutilisables propulsées par un flux d'air généré par des turbines entre les deux stations et sans aiguillage. Le CHU dispose d'un autre dispositif pneumatique qui assure le transport des échantillons sanguins permettant ainsi de dissocier le circuit « échantillons sanguins » du circuit « PSL ».

Modalités d'utilisation :

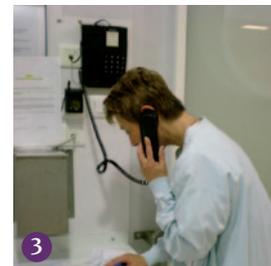
À chaque délivrance de PSL, la procédure suivante est appliquée :

- ❶ L'infirmier du service de soins en charge de la transfusion contacte l'EFS afin de s'assurer de la disponibilité des PSL prescrits. Il remet alors à un agent du service de soins en charge du transport des PSL (agent de service hospitalier ou aide soignant) un document intitulé « attestation de réception » sur lequel figurent l'identité du receveur de PSL, la date de la transfusion et l'unité de soins destinataire.
- ❷ Muni de ce document, l'agent se présente dans la zone dédiée à la réception des PSL au niveau de la station d'arrivée du pneumatique.
- ❸ Par téléphone, il signale sa présence au service de délivrance de l'EFS, énonce l'identité du receveur et son unité de soins par lecture de l'attestation.
- ❹ Le document « attestation de réception » est déposé sous une caméra par l'agent. Une image de ce document est visualisée en temps réel sur l'écran de contrôle du service de délivrance de l'EFS. Le technicien EFS vérifie la conformité de l'identité énoncée à celle visualisée sur son écran. Une impression horodatée de l'image « l'attestation de réception » est alors réalisée.
- ❺ Les PSL délivrés, conditionnés en sachets plastiques, sont alors insérés dans une cartouche rigide puis envoyés en direction de la zone de réception du CHU. Le sachet plastique contient le(s) PSL, un exemplaire de la prescription, la fiche de délivrance, un (des) dispositif(s) de contrôle ultime pré-transfusionnel (pour les concentrés globules rouges) ainsi que le document de groupage.
- ❻ L'agent hospitalier réceptionne la cartouche, vérifie que l'identité du colis reçu correspond aux informations administratives portées sur « l'attestation de réception ». Il complète l'attestation en indiquant l'heure de prise en charge du colis et son nom, puis retourne le document complété dans la cartouche vers l'EFS.
- ❼ L'agent regagne son unité de soins, informe l'infirmier de la réception des PSL qui trace cette action sur la fiche de délivrance après avoir pris soin de vérifier toutes les conformités de cette réception.

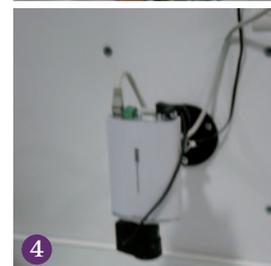
Qualification du dispositif pneumatique

Une qualification opérationnelle du dispositif pneumatique a été réalisée. Les éléments suivants ont été appréciés :

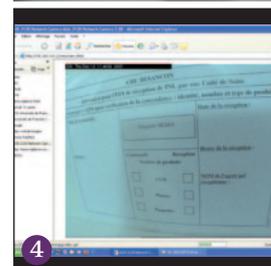
- ▶ durée du transport : le délai de transport a été mesuré en situation réelle d'utilisation. Les mesures ont été réalisées en situation de charge variable, à l'aide de 0, 1, 2, 3 et 4 PSL (4 PSL étant la charge maximale dans une cartouche). Les résultats sont représentés dans le graphique 1 ;
- ▶ température pendant le transport (suivi réalisé à l'aide d'un enregistreur électronique de température inséré dans la cartouche). L'objectif de cette étape est d'assurer que les PSL ne sont pas exposés à des températures < 18 °C ou > 26 °C ;



3



4



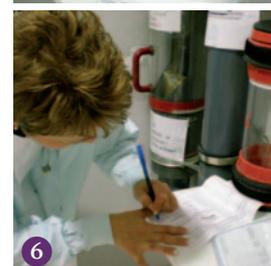
4



6



6



6



- ▶ appréciation de l'absence d'altération des PSL (pour les CGR, hémolyse; pour les CP, indice de tournoisement);
- ▶ contrôles microbiologiques des cartouches pneumatiques de transport des PSL.

Le dispositif a été validé sur la base des éléments suivants :

- ▶ réalisation complète des transports;
- ▶ durée des transports inférieure à 5 minutes;
- ▶ intégrité des éléments transportés;
 - absence d'exposition à des températures non conformes ($< 18\text{ °C}$ ou $> 26\text{ °C}$),
 - Pourcentage d'hémolyse plasmatique des CGR après transfert $< 0.80\%$ (norme à 42 jours pour les CGR),
 - pas de variation de l'indice de tournoisement des concentrés plaquettaires après transport.

Procédure en mode dégradé en cas de panne

La maintenance est partagée à la fois par le service technique du CHU et l'installateur pour les pannes électroniques.

Au cours du premier semestre 2009, 2 pannes importantes (durée supérieure à 1 heure) ont été enregistrées dont une immobilisant le dispositif pendant 3 jours. En 2008, 23000 PSL ont été transportés à l'aide de ce dispositif, soit 19000 envois avec une moyenne journalière de 52 transports, correspondant à 1,2 PSL par envoi.

Pour pallier les situations de défaillance du dispositif, une procédure alternative a été rédigée par le correspondant d'hémovigilance. Cette procédure a été validée par la direction hospitalière et le CSTH.

Dès le constat d'une mise hors circuit du dispositif, la centrale des alarmes du CHU prévient l'électricien de garde. Cette information est relayée à l'hémovigilance, l'EFS, la SSPI, la direction des soins, aux cadres de santé de garde, cadre de santé de nuit et aux coursiers de l'établissement. Pour les jours et heures ouvrables, l'acheminement des PSL est pris en charge par les coursiers selon des horaires des tournées fixes intra-hospitalières ou par un agent du service demandeur selon les exigences de délai de mise à disposition des PSL. La nuit ou hors jours ouvrables (samedi, dimanche ou jours fériés), la direction des soins affecte un agent (aide soignant) qui assure le transport des PSL entre le service de distribution de l'EFS et le secteur de soins.

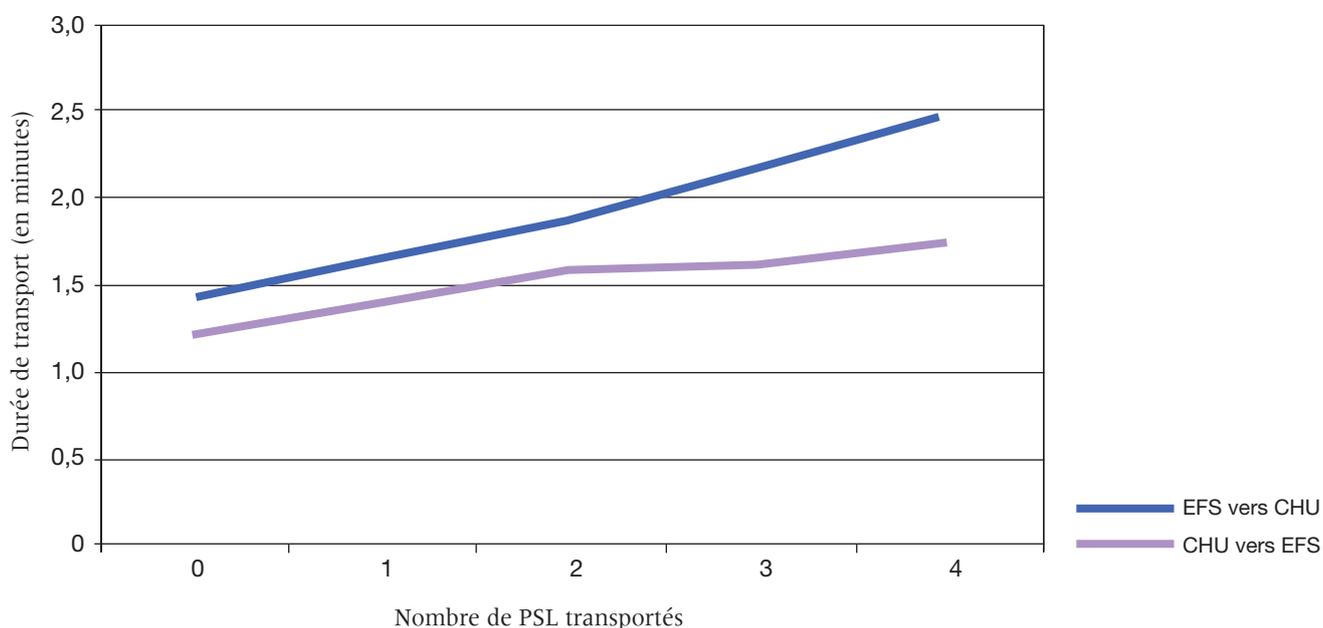
Conclusion

Lors de son installation, l'utilisation de ce dispositif devait être limitée aux situations d'urgence transfusionnelle. La localisation géographique y répondait parfaitement, mais au cours du temps, la rapidité de mise à disposition des PSL, le renforcement de la sécurité transfusionnelle par l'installation d'une caméra pour répondre à la décision du 6 novembre 2006 (document de remise des PSL), ainsi que le confort logistique offert au personnel de santé, ont retenu ce dispositif comme moyen principal de transport des PSL entre le service de délivrance de l'EFS et le CHU Jean Minjot de Besançon.

Dr Véronique Bourcier
Correspondant d'hémovigilance - CHU Besançon

Dr Laurent Bardiaux
Responsable Distribution / délivrance - EFS Bourgogne Franche-Comté

Graphique 1 : Durée de transport des PSL (en minutes) en fonction de la charge de la cartouche pneumatique en PSL (de 0 à 4)



► Terrain

Utilisation de pneumatiques pour le transport de Produits Sanguins Labiles

L'expérience du Centre hospitalier de Quimper

Depuis 4 ans, un réseau pneumatique aérien et souterrain de plus de 400 m permet la livraison automatisée des PSL de l'EFS au Centre Hospitalier de Quimper. Issu de la distribution industrielle et assujéti à la réglementation (arrêté du 24 avril 2002 relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain), il garantit la quantité, la qualité, la traçabilité des PSL ainsi que la sécurité des soignants.

Dans cet hôpital, 95 % des 8500 PSL transfusés annuellement, cheminent dans le transitique. Les 5 % autres concernant le site de Concarneau distant de 20 km sont acheminés par navette).

1. Matériel et modalités

Deux lignes indépendantes sont implantées et composées, pour chacune d'elles, de 2 tuyaux parallèles en PVC. Le flux d'air généré par des turbines permet la progression du colis à vitesse constante (7 m/sec).

Un circuit ALLER part du laboratoire pour acheminer les tubes de prélèvements à l'EFS.

Un circuit RETOUR permet la livraison des PSL à l'hôpital dans 4 gares d'arrivée (accès sécurisé par digicode).

Au départ de l'EFS, de 1 à 3 PSL sont introduits dans les transitiques selon la nature du produit : les plaquettes sont toujours livrées à l'unité, au plus 2 CGR ou 3 plasmas sont conditionnés, protégés par une enveloppe souple à usage unique triple épaisseur en polyéthylène. Les documents de traçabilité, la carte de groupe et le résultat de la RAI y sont joints. Les éléments nécessaires au contrôle ultime ne sont pas transmis par le transitique.

La commande de PSL est adressée par FAX à l'EFS. Lorsque cette commande est disponible, l'EFS en avise le service par téléphone. Pour réceptionner la commande un soignant se rend dans la gare d'arrivée d'où il appelle l'EFS et communique : son identité, celle du receveur, l'unité de soins et les 4 derniers numéros de la commande. L'envoi est validé. À l'EFS un écran de contrôle permet de suivre la progression du colis. Aucun nouvel envoi n'est possible tant que la réception du précédent n'est pas confirmée. Un accusé de réception informatique est disponible.

Après 1 mn 30, le colis reçu est placé sans être déballé dans une boîte de transport isotherme.



Départ EFS



Arrivée EFS

2. Validation technique et biologique

En l'absence de référentiel, la validation s'est faite en conditions expérimentales (PSL périmés) et réelles. Les paramètres validés avant et après envoi étaient : l'intégrité et l'hygiène de l'emballage, la température, l'hémolyse (< à 0,8 %), l'indice de tournoisement des plaquettes ainsi que l'aptitude à répondre au contexte d'urgence. Un rapport de qualification a été mené en lien avec l'EFS Bretagne.

À titre expérimental et pour répondre à l'UVI, une charge de 10 envois successifs de 2 PSL ont été testés en 18 mn (> 1 mn /PSL). Dans les conditions réelles, 49 envois soient 98 PSL ont pu être acheminés sur 8 heures.

3. Formation des utilisateurs

Des séances de formation des personnels, la rédaction de procédures de fonctionnement en mode normal, alerte ou de substitution, ainsi qu'une assistance logistique avec maintenance préventive sont régulièrement actualisées. Toutes les procédures et guides d'utilisation ont fait l'objet d'une validation en CSTH voir au CLIN pour les protocoles d'entretien et de décontamination. Ils ont été présentés en CME, réunion de cadres ou service qualité. Toutes sont accessibles dans le classeur de sécurité transfusionnelle ou sur l'intranet.

4. Évaluation

Sur 2 ans, 18 pannes de 8 causes différentes ont été recensées entraînant 13 arrêts et 16 interventions de la société prestataire de services. Ces pannes étaient le plus souvent en lien avec l'étanchéité ou la résistance aux contraintes thermiques. Des traces de frottements sont rapidement apparues sur les enveloppes protectrices, la vitesse de progression a dû être réduite (5 -> 7 m/s) associée à un siliconage régulier du réseau. Dans les suites d'orage, des pièces du pupitre de commande ont dû être changées (vis clapets fusibles)...et la turbine extractrice d'air a dû être isolée dans un local technique à l'atmosphère sèche (joints de feutrine saturés en eau).

De « fausses pannes » dues au mésusage du système sont à signaler. Un recours manuel exceptionnel – par clef - de l'ouverture des trappes a été rendu possible dans les suites de dysfonctionnements initiaux.

Des feuilles de suivi et actions correctives sont en place. On observe actuellement un recul de 6 mois sans aucun dysfonctionnement et aucune erreur d'aiguillage n'a jamais été rapportée.

À 1, 3 et 6 mois, les utilisateurs ont été interrogés: les facilités d'utilisation, la rapidité, la fiabilité de la livraison avec respect de la confidentialité ont été réévaluées.

5. Économies directes et indirectes

L'automatisation sans personne dédiée et l'entretien limité contribuent:

- ▶ aux économies générées;
- ▶ à la stabilité des indicateurs (taux de destruction, traçabilité, déclarations d'incidents transfusionnels);
- ▶ à la sérénité des utilisateurs.

Depuis 4 ans, le Centre Hospitalier de Quimper est équipé du « transitique » qui bénéficie d'une bonne adaptation aux contraintes sécuritaires et financières en milieu hospitalier. Il contribue à la gestion optimisée des produits sanguins labiles et a montré son intérêt quant à sa disponibilité - 24 heures/24, 7 jours/7 - sa réactivité face à l'urgence, le respect des produits et le gain de personnel. Il remporte l'agrément des utilisateurs.

Dr Isabelle PLANTIN
Unité d'hémovigilance CHIC QUIMPER

L'exemple d'un guide d'utilisation de la gare de réception de PSL (Centre Hospitalier de Cornouaille Quimper Concarneau)

- ▶ Dès l'arrivée de l'agent dans le local **appeler l'EFS par le téléphone dédié 2261 (#520) et s'identifier par:**

- l'UF du service de soins ;
- l'identité du patient devant être transfusé (nom, prénom, DNN) ;
- les 4 derniers numéros de la commande de PSL ;
- rester en ligne avec l'EFS jusqu'à réception de la commande de PSL.

- ▶ Dès la confirmation de l'identité du réceptionnaire l'EFS déclenche:
 - l'envoi de la commande (PSL, FDN, carte de groupe valide) qui est reçue dans les 2 minutes ;
 - puis l'ouverture de la porte de la station.

- ▶ Lorsque la porte de la station est ouverte, l'agent s'empare de la pochette de transport contenant 1 ou 2 PSL et les place sans les déballer dans la boîte de transport isotherme.

- ▶ Confirmation téléphonique du bon déroulement de l'opération à l'EFS.
Raccrocher le téléphone.

- ▶ **Avant de quitter le local, il est IMPÉRATIF de refermer manuellement la porte de la station sous peine de bloquer la ligne.**
L'opération de réception de la commande est automatiquement enregistrée sur le PC EFS et de la Direction des ressources matérielles (DRM)

Avant de quitter le local, prendre autant de **kits de contrôle ultime pré-transfusionnel** (CUP Diagast) que de culots de globules rouges à transfuser.

Si la porte de la station ne s'ouvre pas automatiquement: utiliser la clé de secours située près du téléphone et appeler l'EFS (2261 ou # 520) et le 3030.



PC de gestion

Textes réglementaires parus entre janvier 2009 et janvier 2010

(Sources JORF)

	Titre	Lien hypertexte
1	Arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang	http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020104647&dateTexte=&categorieLien=id
2	Décret n° 2009-77 du 20 janvier 2009 relatif aux qualifications des médecins assurant la fonction de prise en charge médicale du prélèvement définie à l'article R. 1222-17	http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020133115&dateTexte=&categorieLien=id
3	Décision du 16 février 2009 modifiant la décision du 28 février 2006 modifiée fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don du sang en application de l'article R. 1221-5 du code de la santé publique (rectificatif)	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/jopdf/2009/0307/joe_20090307_0043.pdf
4	Arrêté du 6 février 2009 relatif aux conditions de transmission de poches et d'échantillons de plasma issus de donneurs de sang prélevés par l'Établissement français du sang au laboratoire de virologie transfusionnelle de l'Institut national de transfusion sanguine associé des centres nationaux de référence des virus des hépatites B, C et delta et de l'immunodéficience humaine	http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020280219&dateTexte=&categorieLien=id
5	Décision DG n° 2008-325 du 26 décembre 2008 prise en application de l'article R. 1221-41 du code de la santé publique et modifiant la directive technique n° 2 bis de l'Agence française du sang du 24 novembre 1997 relative aux conditions de mise en place l'informatisation de la traçabilité des produits sanguins labiles	http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/fichiers/bo/2009/09-01/ste_20090001_0100_0209.pdf
6	Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 13 novembre 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un produit sanguin labile	http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020318459&dateTexte=&categorieLien=id
7	Décision du 16 février 2009 modifiant la décision du 28 février 2006 modifiée fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don de sang en application de l'article R. 1221-5 du code de la santé publique	http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020318574&dateTexte=&categorieLien=id
8	Décision du 16 février 2009 modifiant la décision du 28 février 2006 modifiée fixant la forme et le contenu du questionnaire que remplit le candidat au don du sang en application de l'article R. 1221-5 du code de la santé publique (rectificatif)	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/jopdf/2009/0307/joe_20090307_0043.pdf
9	Arrêté du 23 avril 2009 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2003 relatif aux mesures de sûreté du transport aérien	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/jopdf/2009/0507/joe_20090507_0005.pdf
10	Décision du 5 juin 2009 modifiant l'arrêté du 29 avril 2003 modifié fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/jopdf/2009/0619/joe_20090619_0036.pdf
11	Décret n° 2009-802 du 24 juin 2009 relatif aux établissements de transfusion sanguine et modifiant les articles D. 1221-6 et D. 1223-23 du code de la santé publique	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/jopdf/2009/0626/joe_20090626_0047.pdf
12	Arrêté du 15 juillet 2009 modifiant l'arrêté du 3 décembre 2007 relatif aux qualifications de certains personnels des dépôts de sang	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/jopdf/2009/0807/joe_20090807_0016.pdf
13	Directive 2009/135/CE de la Commission du 3 novembre 2009 autorisant des dérogations temporaires à certains critères d'admissibilité des donneurs de sang total et de composants sanguins figurant à l'annexe III de la directive 2004/33/CE dans le contexte d'un risque de pénurie provoquée par la pandémie de grippe A(H1N1)	http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:288:0007:0009:FR:PDF
14	Arrêté du 24 décembre 2009 fixant la forme et le contenu de l'état annuel d'activité des établissements de transfusion sanguine prévu à l'article R. 1223-8 du code de la santé publique	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100105&numTexte=28&pageDebut=00279&pageFin=00283
15	Arrêté du 31 décembre 2009 autorisant des dérogations temporaires aux critères de sélection des donneurs de sang dans le contexte d'un risque de pénurie provoquée par la pandémie de grippe A (H1N1)	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100112&numTexte=33&pageDebut=00618&pageFin=00618

Données d'hémovigilance

Effets Indésirables Receveurs (EIR) déclarés entre 2000 et 2008 avec PSL délivré dans un contexte d'UV

1. Objet et données

Description des EIR, quel que soit le grade, déclarés en Hémovigilance entre 2000 et 2008 avec PSL délivrés dans un contexte d'urgence vitale (UV). Les EIR sont sélectionnés selon l'item du chapitre 3.1 « Délivrance et contrôle avant transfusion / Délivrance en contexte d'urgence vitale » de la fiche d'effet indésirable receveur (FEIR).

Les données analysées sont extraites de la base e-fit, arrêtées au 25/11/2009

► Période étudiée: EIR déclarés entre 2000 et 2008

► Nombre total de FEIR de la base = 68 873 (EIR tout grade et imputabilité)

NDLR: Nous ne disposons pas pour ce travail de l'ensemble des données, en particulier du nombre de PSL délivrés en UV. Seul le nombre d'EIR déclaré par le réseau national d'hémovigilance est disponible.

2. Résultats descriptifs des données brutes

2.1. Nombre d'EIR tout grade en contexte d'urgence

Tableau 1. Nombre d'EIR en UV et % total EIR - tout grade et imputabilité - Période 2000-08

Années	Nb EIR UV	Nb EIR UV / Nb total EIR %
2000	89	1,1
2001	106	1,3
2002	118	1,5
2003	90	1,2
2004	151	2,0
2005	224	3,0
2006	217	3,0
2007	244	3,2
2008	273	3,6
2000-08	1512	2,2

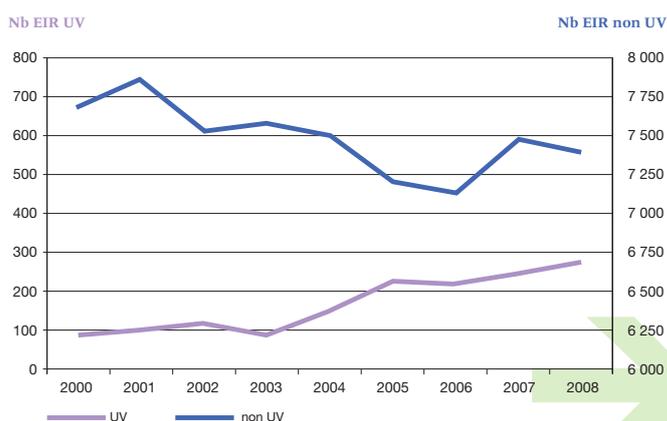
Le nombre d'EIR liés à une transfusion dans un contexte d'urgence vitale est en augmentation continue depuis 2000, de même que le pourcentage par rapport aux EIR totaux.

2.2. Comparaison contexte d'urgence (UV) et hors contexte d'urgence (non UV)

En moyenne, 170 EIR par an sont déclarés dans la base nationale d'hémovigilance.

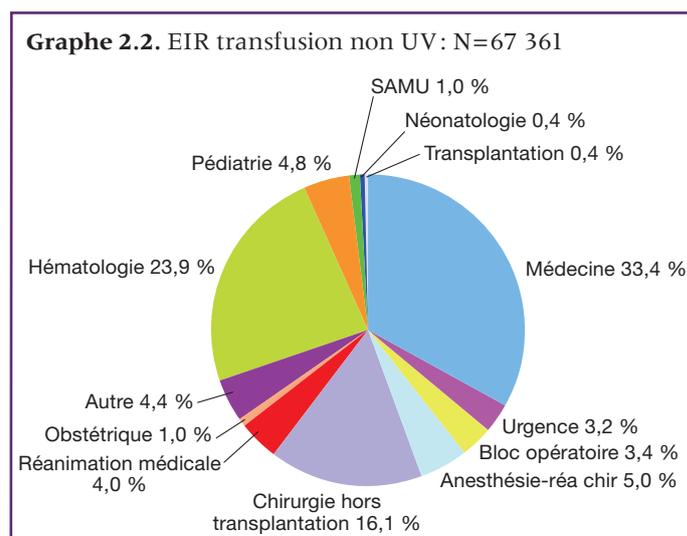
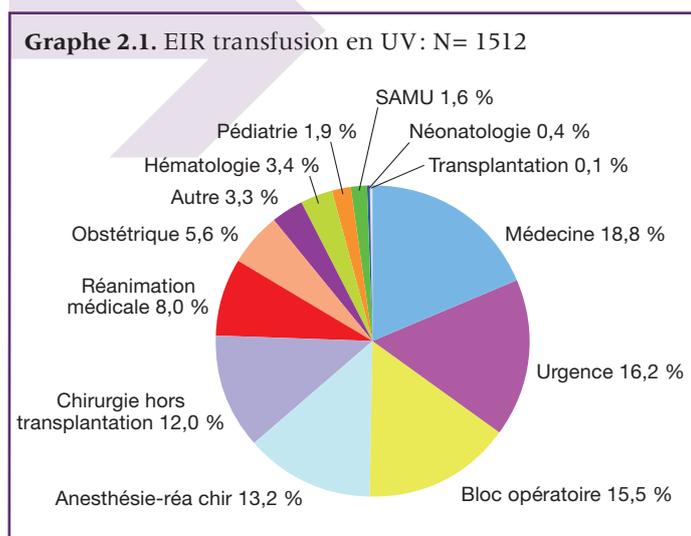
Ce chiffre est en augmentation continue depuis 2000 soit 18 % par an (tableau 1) et représente en 2008, 3,6 % de l'ensemble des EIR (versus 1,1 % en 2000). Cette évolution contraste avec la diminution des EIR non UV (- 0,4 % par an).

Graphe 1. Évolution des EIR UV et non UV - tout grade et imputabilité - Période 2000-08



2.2.1 Répartition des services médicaux à l'origine des déclarations d'EIR dans le cadre de l'UV versus non UV :

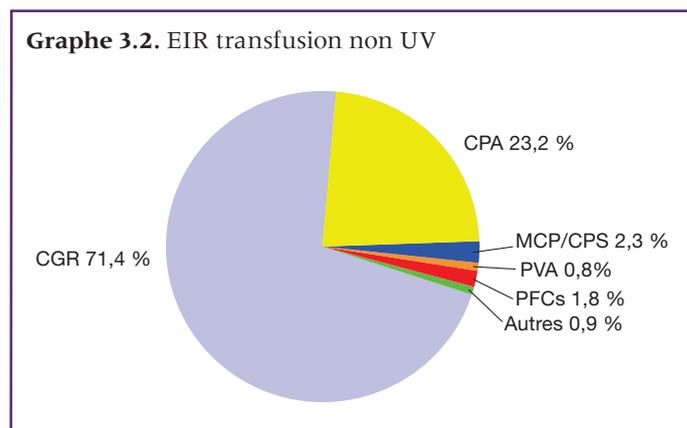
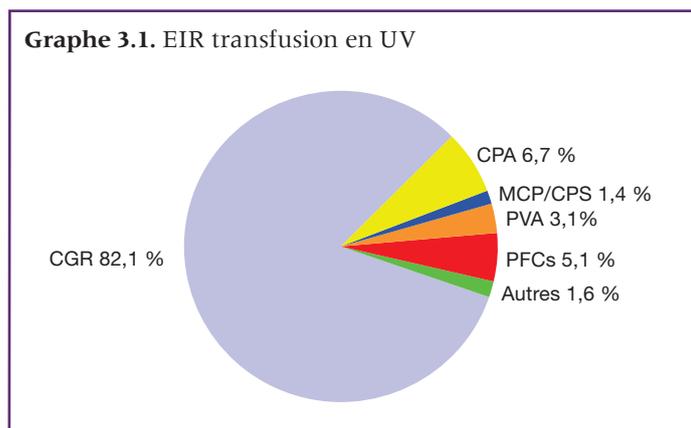
Graphes 2. EIR tout grade et imputabilité - Période 2000-08



De façon prévisible (graphe 2.1), et à l'inverse des situations non UV (graphe 2.2), les services des urgences, d'anesthésie réanimation et le bloc opératoire totalisent la part la plus importante des déclarations d'EIR en UV.

2.2.2 Type de PSL impliqués

Graphes 3. EI le type de PSL tout grade et imputabilité - Période 2000-08 N= 1 506



Les CGR représentent la catégorie de PSL la plus quantitativement transfusée en urgence vitale, et on les retrouve à l'origine des déclarations d'une majorité des EIR survenus en UV. (82,1 %)

Note: ne sont pris en compte dans l'analyse que les PSL déclarés en 1^{ère} ligne de l'item 3.3 de la FEIR (« PSL susceptible d'avoir causé l'EIR »).

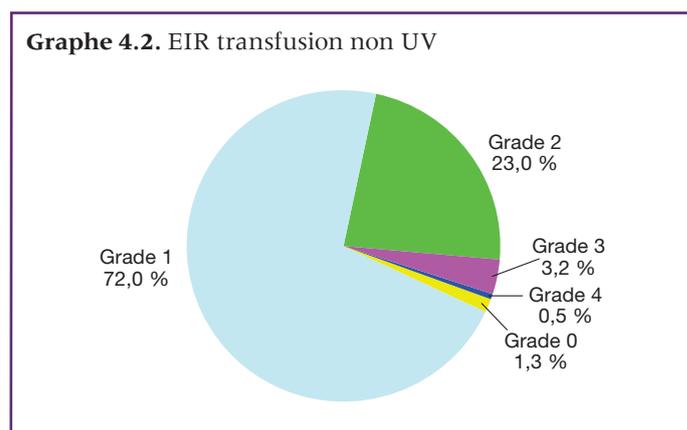
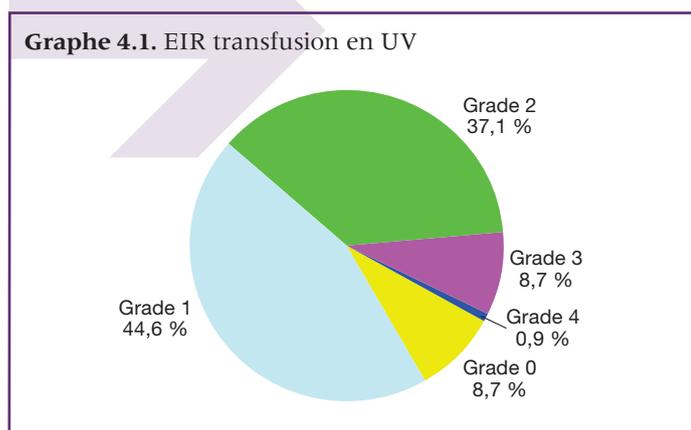
Tableau 2. Nombre d'EIR selon le type de PSL - tout grade et imputabilité - Période 2000-08 N= 1 512

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
CGR	75	91	105	76	121	187	174	192	221
CPA	5	2	4	5	6	22	14	22	21
MCP/CPS	0	1	0	0	4	1	2	6	7
PVA	4	5	3	4	3	2	10	3	13
PFCs	1	4	4	2	15	8	13	20	10
Autres	4	3	2	3	2	4	4	1	1
Total	89	106	118	90	151	224	217	244	273

Depuis 2000, le nombre d'EIR déclaré augmente chaque année, pour tous les types de PSL transfusés en UV. Cette augmentation est proportionnellement plus forte pour les plasmas et les plaquettes que pour les CGR. On constate qu'à partir de 2004-2005 cette évolution s'accroît.

2.2.3 Répartition des EIR selon le grade

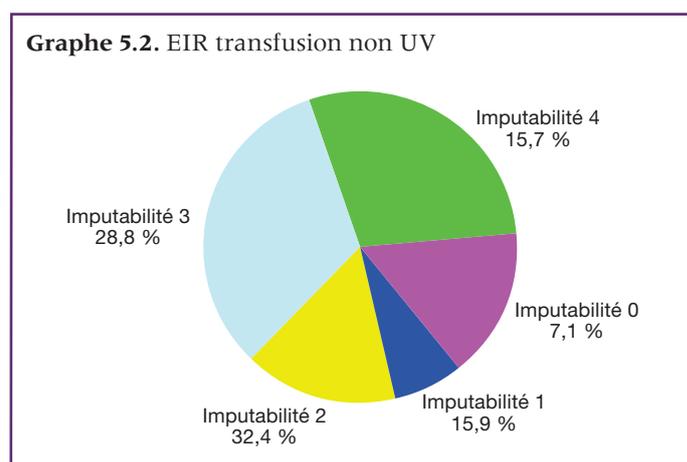
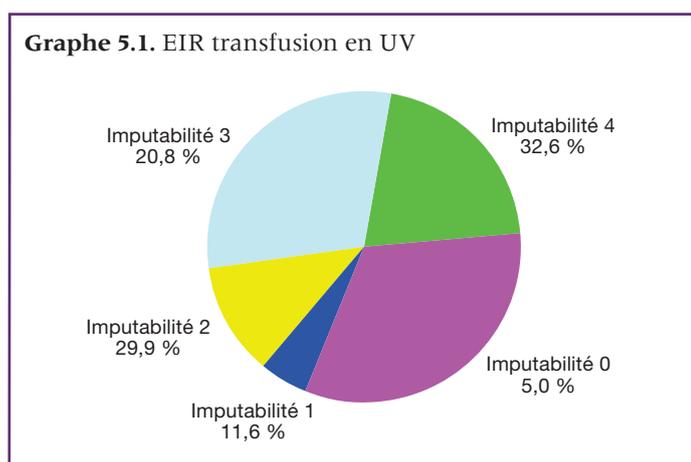
Graphes 4. EIR selon le niveau de gravité - Période 2000-08



En situation d'UV, les EIR sont globalement plus graves qu'en situation non UV.

2.2.4 Répartition des EIR selon l'imputabilité

Graphes 5. EIR selon le niveau d'imputabilité - Période 2000-08



L'imputabilité définit le niveau de causalité entre la transfusion de PSL et l'effet indésirable, soit 0 pour exclue, 1 pour douteuse, 2 pour possible, 3 pour vraisemblable, 4 pour certaine.

La proportion des imputabilités 3 et 4 (vraisemblable ou certaine) est plus importante en situation d'UV qu'en situation non UV : 53 % versus 45 % (graphe 5.1 et 5.2)

2.3. Répartition des EIR de grade 0 en contexte d'UV et hors contexte d'UV

2.3.1. Nombre de déclarations d'EIR de grade 0 en contexte d'UV et hors contexte d'UV – 2000-08

Tableau 3. Nombre d'EIR de grade 0 en contexte d'UV et hors contexte d'UV - toute imputabilité - Période 2000-08

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Grade 0 UV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (10%)	11 (7,3%)	16 (7,1%)	25 (11,5%)	30 (12,3%)	40 (14,7%)
Grade 0 non UV	3 (0%)	3 (0%)	52 (0,7%)	130 (1,7%)	138 (1,8%)	132 (1,8%)	115 (1,6%)	152 (2%)	157 (2,1%)
Total grade 0	3 (0%)	3 (0%)	52 (0,7%)	139 (1,8%)	149 (1,9%)	148 (2%)	140 (1,9%)	182 (2,4%)	197 (2,6%)

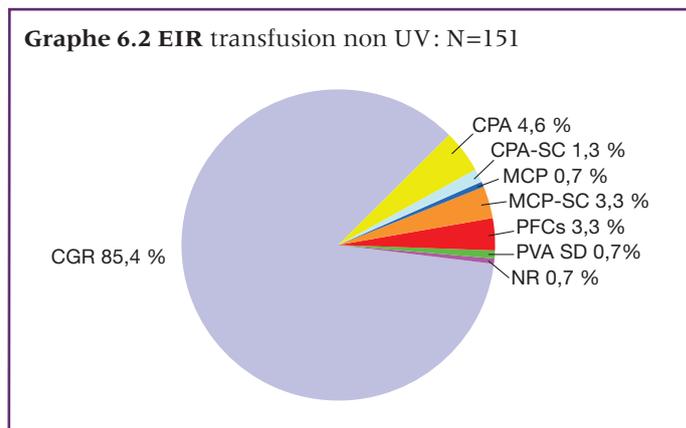
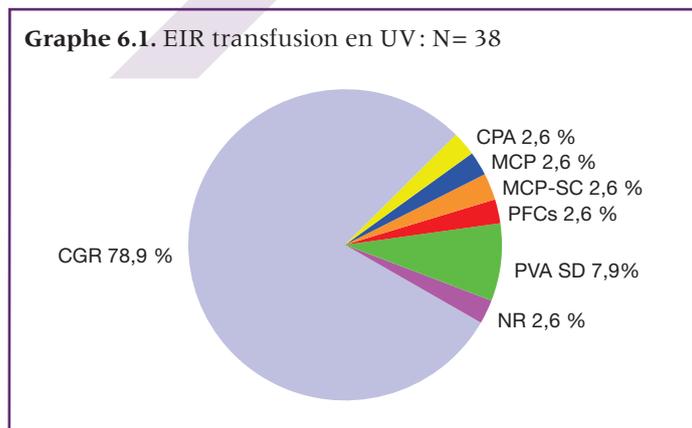
(%) : selon le contexte UV ou non UV, % des EIR de grade 0 par rapport à l'ensemble des EIR

Le nombre d'EIR de grade 0 est plus faible en UV qu'en non UV : en moyenne 22 par an pour les UV versus 137 pour les non UV. Toutefois, rapporté au nombre d'EIR de l'ensemble de la base, le pourcentage augmente ces dernières années (14,7 % en 2008 versus 2,1 % pour les EIR non UV).

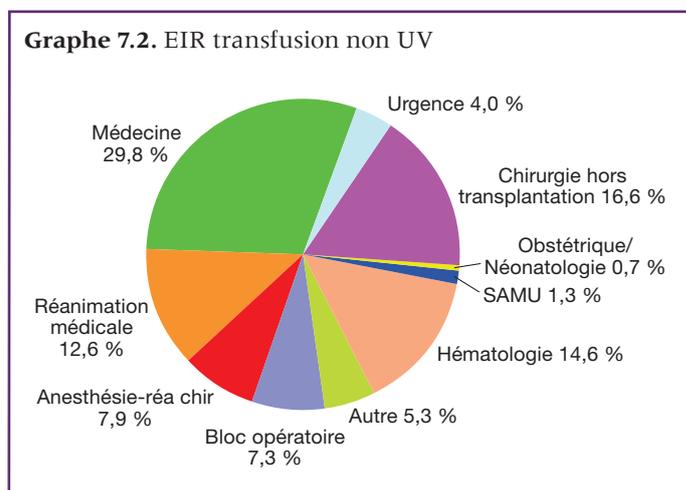
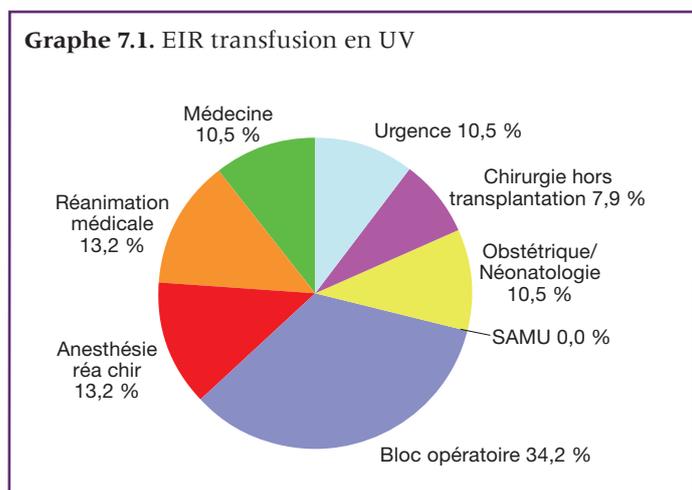
2.3.2. EIR de grade 0 en contexte d'urgence vitale d'imputabilité ≥ 2 enquête terminée - 2008

► Répartition des EIR de grade 0 survenus dans le cadre de l'UV avec dysfonctionnement d'imputabilité ≥ 2 enquête terminée N=38

Graphes 6. Répartition des EIR selon le type de PSL

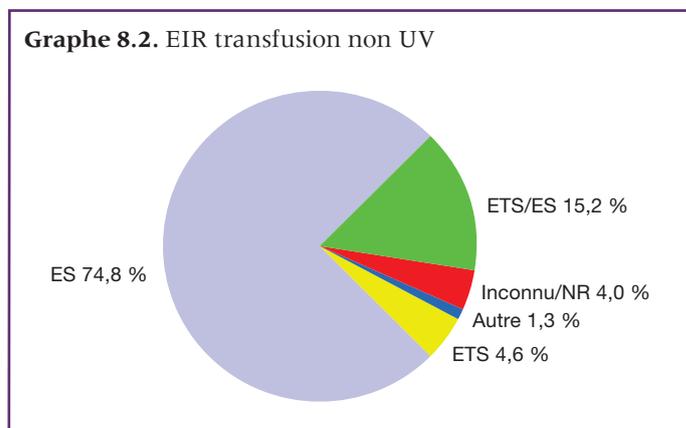
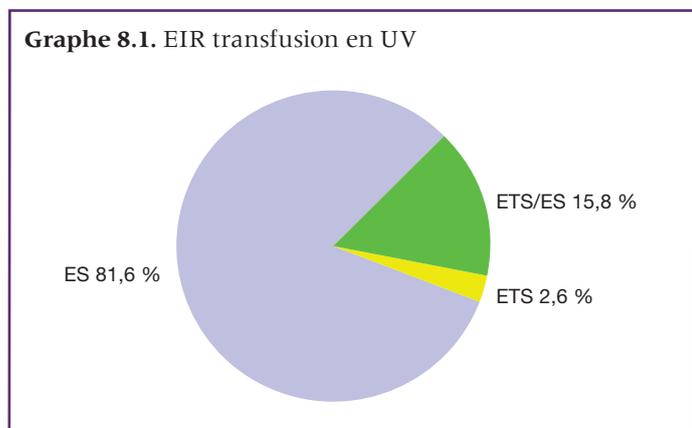


Graphes 7. Répartition selon le service prescripteur de PSL



Le nombre d'EIR de grade 0 apparaît plus important au bloc opératoire et aux urgences.

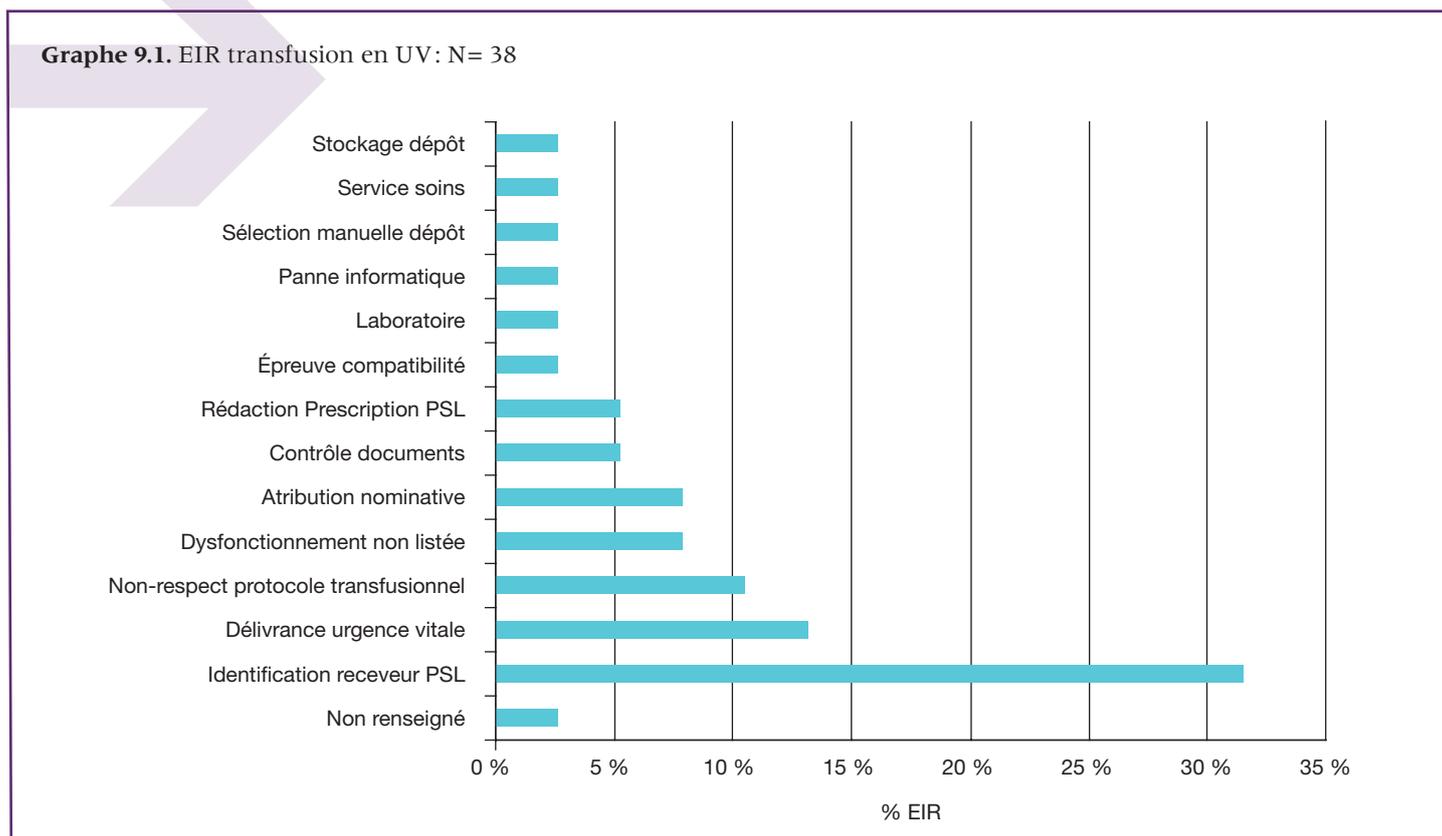
Graphes 8. Répartition selon le lieu du dysfonctionnement



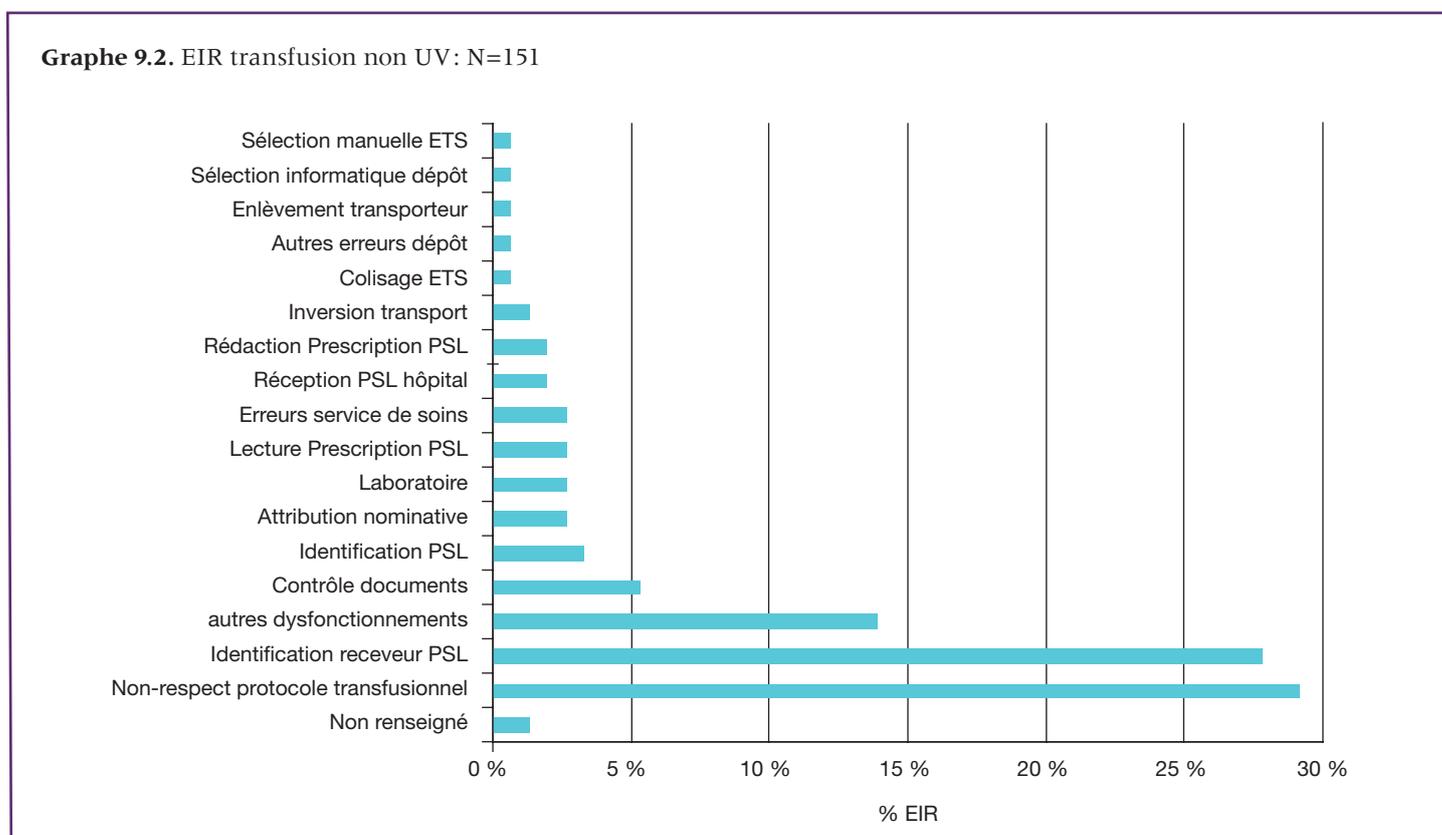
Les dysfonctionnements surviennent majoritairement à l'ES, en particulier dans les situations d'UV.



Graphes 9. Répartition selon le type de dysfonctionnement



► L'identification du patient est le problème principal et la plus grande source d'erreur à l'origine des grades 0 en UV.



► Le non-respect du protocole transfusionnel est à l'origine du plus grand nombre d'EIR de grades 0 dans le cadre de la transfusion non UV.



Tableau 4. Détail des 11 dysfonctionnements de type « Identification receveur PSL » d'imputabilité 3 et 4 du graphe 9.1.

PSL	Service ES	Pathologie	Remarques
PVA	bloc opératoire	sarcome	Usurpation d'identité: discordance de groupe par rapport à l'antériorité
CGR	néonatalogie	prématuré de 27 SA	Concordance nominative non faite à la délivrance et à la transfusion d'un CGR concernant des jumeaux
CGR	urgences	anévrisme aorte abdominale fissuré	Erreur d'étiquetage au bloc des urgences: commande de 3 PSL en urgence vitale immédiate: Étiquettes d'un autre patient glissées dans le dossier et collées sur la prescription sans vérification ni à l'envoi, ni à la réception de la commande, ni au lit du patient
MCP	réanimation médicale	leucémie aigue en aplasie	MCP (groupe de la patiente) transfusé à une patiente alors qu'il avait été délivré pour un autre patient du service. Absence de contrôle d'identité mais transfusion en contexte d'urgence vitale.
CGR	réanimation médicale	choc hémorragique sur hémorragie digestive haute	
CGR	bloc opératoire	hémorragie aigue post opératoire nécessitant une reprise au bloc	2 CGR destinés à un autre patient et transfusés par erreur en urgence vitale à un patient (ABO identiques) qui devait recevoir du plasma.
CGR	bloc opératoire	choc hémorragique/ pancréatite aigue	non-respect des procédures de contrôle de concordances /PSL/identité/ documents, ainsi que non réalisation du CULM ayant entraîné la transfusion de CGR O initialement prévue pour un autre patient.
PVA	bloc opératoire	anévrisme aorte abdominale/ hémorragie aigue massive per opératoire	transfusion de 2 PVA à un patient auquel ils n'étaient pas destinés
CGR	anesthésie-réa chir	état de choc hémorragique suite à hémorragie digestive	50 ml de CGR incompatible transfusé. Patiente décédée 48 h après dans un tableau de défaillance multi viscérale (+CIVD) vraisemblablement consécutif à l'état de choc initial
CGR	chirurgie hors transplantation	hystérectomie	Commande de 3 CGR pour un patient, déposée à tort dans dépôt UV, pris par erreur pour un autre patient en UV
PFC	bloc opératoire	hémorragie digestive par ulcère gastrique	Patiente B+ ayant reçu par erreur (pas de vérification d'identité) un PFC A+.

3. Conclusion

Ce travail montre que les EIR déclarés dans un contexte de transfusion en UV :

- ▶ surviennent dans 40 % des cas dans le cadre d'une activité chirurgicale,
- ▶ avec une imputabilité forte de la transfusion dans 1 cas sur 2
- ▶ sont de grade 1 dans 45 % des cas.

Toutefois, faute de pouvoir rapporter ces cas au nombre de produits transfusés en UV, ces données sont purement descriptives et ne permettent pas de calculer les niveaux de risques. Néanmoins, à la lumière de ces résultats, il est possible de dégager les faits suivants :

- ▶ les grades 2, principalement dus aux allo-immunisations, sont proportionnellement plus importants en UV qu'en situation de non UV ;
- ▶ les grades 0 sont relativement plus fréquents en UV : les actes de transfusion en UV seraient plus sujets à des erreurs ou dysfonctionnements, notamment les étapes d'identification du patient et des tubes de contrôles, de contrôle des documents à réception, de contrôle ultime au lit du malade.

Ce constat pointe la nécessité d'inscrire « la transfusion en urgence vitale » comme axe d'amélioration de nos pratiques transfusionnelles.

Quelques définitions ...

1. La situation d'urgence transfusionnelle est définie par 3 niveaux :

- **urgence vitale immédiate** : situation où la délivrance des PSL doit être réalisée sans délai (PSL pouvant être délivrés avant la connaissance des résultats des analyses immuno-hématologiques pré-transfusionnelles prévues par voie réglementaire chez le receveur).
- **urgence vitale** : situation où le délai de délivrance doit être inférieur à 30 min ; les CGR sont délivrés dans la mesure du possible avec 2 déterminations de groupe sanguin, éventuellement avant la connaissance des résultats de la recherche d'anticorps irréguliers (RAI) si ceux-ci ne sont pas encore disponibles.
- **urgence relative** : situation où le délai d'obtention de PSL est, le plus souvent de 2 à 3 h ce qui permet la réalisation de l'ensemble des analyses immuno-hématologiques pré-transfusionnelles prévues par voie réglementaire chez le receveur. Les CGR délivrés seront ABO compatibles, et au besoin compatibilisés. (conditions de délivrance reprises par la décision du 06 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L.1223.3 du code de la santé publique).

2. Grade 0

Transfusion inappropriée d'un produit sanguin labile sans manifestation clinique ou biologique ;

Il s'agit d'un ou de plusieurs dysfonctionnements dans la chaîne transfusionnelle ayant entraîné la transfusion inappropriée d'un PSL sans aucune conséquence clinique et/ou biologique observable chez le receveur au moment du signalement.

AGENDA : congrès en 2010

British Society for Haematology (BSH) 50th Annual Scientific Meeting	19/21 avril 2010 EICC, Edinburgh, Scotland	http://www.b-s-h.org.uk/AnnualMeeting.asp
Heart of America Association of Blood Banks (HAABB) 43rd Annual Spring Meeting	13/14 mai 2010 Kansas City, MO, USA	http://www.haabb.org/fallmeetingpics.htm
15th Congress of the EHA	10/13 June 2010 Barcelona, Spain	www.ehaweb.org
31st International Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT)	26 juin - 01 juillet 2010 Berlin, Germany	http://www.isbt-web.org/congresses/default.asp
21st international congress on thrombosis 2010	06/09 juillet 2010 Milan, Italy	http://www.thrombosis2010.org
Hemophilia 2010 world congress	10/14 juillet 2010 Buenos Aires, Argentina	http://www.hemophilia2010.org/pagecontent.aspx?contentname=home
British Blood Transfusion Society (BBTS) 28th Annual Conference	09/11 septembre 2010 Bournemouth, UK	http://www.bbts.org.uk/diary/details.cfm?eventId=1626
Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR)	22/25 septembre 2010 Paris France	http://www.sfar.org
Annual Meeting of the American Association of Blood Banks (AABB) and TXPO 2010	09/12 octobre 2010 Baltimore, Maryland USA	http://www.aabb.org/Content/Meetings_and_Events/Annual_Meeting_and_TXPO
IX Congrès national d'Hémovigilance et de sécurité Transfusionnelle SFVTT	8/10 décembre 2010 Reims France	http://www.sfvtt.org/

Contacts*Directeur de la publication : Jean MARIMBERT**Directeur scientifique : Philippe LECHAT**Rédacteur en chef : Nadra OUNNOUGHENE**Comité de rédaction : Pascal BRETON, Cyril CALDANI, Monique CARLIER, Henriette CHAIBRIANT, Stéphane CHÈZE, Albane GIRARD, Lisette HAUSER, Philippe RENAUDIER, Anne SAILLIOL, Sylvie SCHLANGER, Mai-Phong VO MAI, Chantal WALLER***Afssaps** – 143-147, boulevard Anatole-France
93285 Saint-Denis Cedex – www.afssaps.fr
ISSN : dépôt légal en cours