

Intérêt des plaquettes refroidies en thérapeutique transfusionnelle

Interest of cold stored platelets in transfusion therapy

Asma Ayed¹
Rihab Abdellaoui²
Afifa Doghri¹
Neila Ajam¹
Khaled Zitouni¹
Zied Aouni¹

¹ Centre Militaire de Transfusion
Sanguine de Tunis, Tunisie

² Faculté de Pharmacie de Monastir,
Tunisie

Reçu le 22 septembre 2023
accepté le 6 décembre 2023

Auteur correspondant
Dr Asma AYED

Assistante hospitalo-universitaire
en hématologie biologique

Adresse
Laboratoire du Centre Militaire
de Transfusion Sanguine de Tunis

Faculté de Pharmacie de Monastir,
Tunisie

Courriel
asma.ayed.email@gmail.com

Résumé

Les produits plaquettaires actuellement disponibles ont une durée extrêmement courte de conservation compliquant leur gestion notamment sur le plan approvisionnement et sécurité infectieuse. Le recours aux plaquettes refroidies s'annonce prometteur pour apporter des solutions dans certaines situations.

Le froid induit plusieurs transformations plaquettaires à l'origine d'une augmentation de leur activité hémostatique, d'une réduction de leur activité métabolique et d'une clairance accélérée.

Les plaquettes froides ne peuvent pas circuler pendant des périodes prolongées *in vivo*, ce qui limite leur utilisation en prophylaxie ; en revanche, elles semblent être plus efficaces pour maîtriser les saignements actifs. Les préparations de plaquettes froides sont intéressantes en raison de leur potentiel de réduction de la prolifération bactérienne et de leur stockage prolongé.

Plusieurs méthodes de conservation des plaquettes refroidies ont été étudiées. Le froid différé au 4^{ème} jour semble une alternative prometteuse dans la gestion des produits plaquettaires. La facilité et le coût faible pour la conservation au froid de ces produits en fait une méthode adaptée pour satisfaire les besoins en produits plaquettaires quotidiennement mais surtout durant les situations critiques (pandémie, opérations militaires, pénurie).

Des études plus larges évaluant l'efficacité *in vivo*, la sécurité infectieuse ainsi que l'impact budgétaire de cette nouvelle méthode de conservation sont préconisées.

Mots clés : Plaquettes refroidies, Transfusion plaquettaire, Méthodes de conservation plaquettaire

Abstract

The platelet products currently available have an extremely short shelf life, which complicates their management, particularly in terms of supply and infectious safety.

The use of cooled pads promises to provide solutions in certain situations.

Studies conducted on chilled platelets confirmed several aspects of cold-induced platelet transformations leading to reduced metabolic activity, higher hemostatic activity *in vitro* and accelerated clearance; the cooled platelets are believed to be «primed» and ready to participate in the hemostatic process. In the clinic, cold platelets cannot circulate for prolonged periods limiting their use in prophylaxis, they may be more suitable for improving hemostasis in the event of trauma.

Cold platelet preparations are attractive because of their potential to reduce bacterial growth and their prolonged storage.

Several methods of preserving chilled platelets have been studied. Deferred cold on the 4th day seems a promising alternative in the management of platelet products. The simplicity and low cost of cold storage of these products makes it a suitable method to meet platelet product needs on a daily basis, but especially during critical situations (pandemic, military operations, shortages).

Larger studies evaluating the clinical efficacy, infectious security as well as the budgetary impact of this new preservation method are recommended.

Keywords : Cold-stored platelets, Platelet transfusion, Platelets storage methods,

INTRODUCTION

Les plaquettes, du fait de leur effet hémostatique, jouent un rôle important en médecine transfusionnelle tant sur le plan prophylactique que curatif (1). Malgré qu'elles soient les plus petits éléments figurés du sang, leur contenu très riche et leur cytosquelette adapté associés à leur grande capacité sécrétoire en font un produit biologique impliqué dans de nombreux processus régénératifs et utilisé en médecine transfusionnelle pour traiter un large éventail d'affections à l'origine de thrombocytopénie (2). Les premiers recours aux transfusions plaquettaires ont fait suite à la deuxième guerre mondiale dans les années 60 où la notion de concentré plaquettaire (CP) est apparue, ils étaient alors conservés au froid (3), mais ce produit a été ensuite rapidement délaissé vu la perte de son efficacité en traitement prophylactique par augmentation de la clairance plaquettaire *in vivo* (1). Actuellement, les produits plaquettaires disponibles à savoir les concentrés plaquettaires standards (CPS), le mélange de concentrés plaquettaires (MCPS), et les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) obéissent à des conditions de conservation particulières (température ambiante (22-24°C), agitation continue, durée limitée à 5-7 jours) assurant d'une part le maximum de récupération et de survie plaquettaire après transfusion mais compliquant d'autre part la gestion de ces produits à durée extrêmement courte de conservation avec des défis notamment sur le plan approvisionnement, qualité, sécurité infectieuse et coût tenant compte du gaspillage des unités expirées (1).

L'augmentation des besoins en transfusion plaquettaire, les épidémies qui se succèdent, les risques de pénurie et les risques infectieux ont fait que ces dernières années, les plaquettes conservées au froid réémergent dans le domaine de la recherche scientifique, après l'arrêt de leur utilisation depuis les années 60 et sont devenues un élément de plus en plus apprivoisé en médecine transfusionnelle. Plusieurs études se sont intéressées à l'action du froid sur les plaquettes et à l'efficacité des plaquettes refroidies ou « Cold Stored Platelets » qui pourraient constituer dans certaines situations une solution à ces problèmes (3). En effet grâce à des durées de conservation plus longues, à une diminution du risque de contamination bactérienne et à une activation plaquettaire par le froid, ce produit pourrait constituer une alternative thérapeutique prometteuse. Dans cette mise au point, nous rapportons les résultats des travaux qui se sont intéressés à l'effet du froid sur les plaquettes ainsi qu'à son intérêt transfusionnel en discutant les avantages et les limites d'utilisation par rapport aux méthodes conventionnelles de conservation.

1. Froid et physiologie plaquettaire

Le stockage des plaquettes au froid provoque des changements structuraux, moléculaires et métaboliques souvent désignés sous le nom de lésion de stockage des plaquettes au froid (Tableau 1). Le froid serait-il un effet bénéfique ou maléfique ? Pourrait-il affecter les fonctions plaquettaires et donc leur efficacité ?

Tableau 1 : Effets du froid sur les plaquettes et indications cliniques

	Changement de forme (4)	Fuite calcique (6,7)	Diminution du fonctionnement mitochondrial (7-10)	Augmentation de la clairance plaquettaire (11-12)
Action du froid sur les plaquettes	Perte de la forme discoïde	Augmentation du Ca ²⁺ intracellulaire	Baisse de l'utilisation du glucose, de la production de lactates et de ROS*	Augmentation du regroupement des GPIbIX à la surface des plaquettes
	Augmentation de la surface de contact plaquettaire	Changement de forme	Préservation de la fonction mitochondriale	Perte progressive des GPIb médiée par l'action de l'ADAM17
	Activation plaquettaire	Activation plaquettaire	Préservation de la viabilité et la fonctionnalité des plaquettes Burst oxydatif lors de l'exposition à un agoniste	Augmentation de la clairance plaquettaire
	Augmentation de l'effet hémostatique			Clairance accélérée
Indications cliniques	Indications : chirurgies, traumatologie, hémorragies actives			Non indiquée en prophylaxie

*ROS : d'espèces réactives de l'oxygène

1.1. Changement de forme induit par le froid

La conservation des plaquettes entre 2°C à 8°C induit un changement de forme qui se traduit par l'activation plaquettaire d'où l'augmentation de leur efficacité hémostatique (4).

Lorsque les plaquettes sont exposées à de basses températures (15 °C ou moins), elles perdent leur morphologie initiale, discoïde avec augmentation de leur surface, d'où l'augmentation de la probabilité d'interaction plaquette-ligand les rendant plus efficaces au cours du processus hémostatique. Le fait que les patients soient transfusés par des plaquettes déjà activées augmente l'efficacité du traitement et diminue la durée d'hospitalisation chez ces patients (4). Ce même caractère minimise par contre leur utilisation en traitement prophylactique vu que les plaquettes activées sont éliminées rapidement (dans les 24 heures) que ceux conservés à température ambiante (5).

1.2. La réfrigération et la fuite de calcium

Les plaquettes stockées à +4°C pendant des périodes prolongées subissent non seulement un changement de forme, mais libèrent également le contenu des granules et exposent la phosphatidylsérine à leur surface (6). Les chercheurs ont émis l'hypothèse que cette activation plaquettaire induite par le froid pourrait être déclenchée par une augmentation du calcium intracellulaire. En effet, les caractéristiques des plaquettes observées pendant le stockage au froid étaient similaires à celles observées lorsque les plaquettes fraîches étaient activées par le calcium ionophore (7). Dans leurs expériences, Oliver et al ont mis en évidence que le calcium était considérablement augmenté lorsque les plaquettes ont été refroidies à +5°C et que le calcium interne a augmenté principalement pendant le processus de refroidissement plutôt que pendant le stockage prolongé au froid (7).

1.3. Froid et fonctionnement mitochondrial

In vitro, le refroidissement des plaquettes réduit à la fois l'utilisation du glucose et la production de lactate par rapport à des témoins à température ambiante (8). Le lactate induit une baisse des valeurs de pH en dessous de 6,5 et potentialise la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Pendant le stockage au froid, les niveaux de ROS mitochondriaux intracellulaires restent inférieurs par rapport à ceux à température ambiante (7, 9). Ces données suggèrent qu'un niveau plus faible de production basale de ROS pendant le stockage à +4°C préserve mieux la viabilité et la fonction des plaquettes que le stockage à température ambiante (10). Elles suggèrent également que le stockage au froid préserve la capacité des plaquettes à créer un burst oxydatif lorsqu'elles sont confrontées à un agoniste (7). La génération de ROS déclenchée, en effet, contribue à l'activation

des plaquettes et à l'exposition de la phosphatidylsérine, important activateur de la cascade de coagulation.

1.4. Clairance des plaquettes refroidies et regroupement des GPIb

Les plaquettes refroidies sont transfusées sous leur forme arrondie à l'état activé avec l'émission à leur surface de plusieurs glycoprotéines dont la plus importante pour l'étape de l'adhésion plaquettaire est la glycoprotéine Ib-IX-V (GPIb-IX-V) (11).

La GPIb α , faisant partie de ce complexe glycoprotéique, est impliquée également dans l'élimination des plaquettes de la circulation (12). Des études sur le stockage des plaquettes ont démontré une perte progressive de GPIb α de la surface des plaquettes au fil du temps (12-13). L'ADAM17 (a desintegrin and metalloprotease 17), a été identifiée comme l'enzyme responsable du clivage de la GPIb α (12-13).

Par ailleurs, l'inhibition de l'activité de l'ADAM17 a amélioré la récupération et la survie des plaquettes démontrant ainsi un lien entre GPIb α intact et la survie des plaquettes (13).

1.5. Les plaquettes conservées au froid : entre le connu et les aspects en cours d'investigation

Les études menées sur les plaquettes refroidies ont pu confirmer plusieurs aspects de transformations plaquettaires induites par le froid tel que le changement morphologique, une augmentation de leur surface, la présentation de marqueurs d'activation, l'activité métabolique réduite, les changements de pH durant le stockage, l'activité hémostatique supérieure *in vitro* et la clairance accélérée ; on pense que les plaquettes refroidies sont «amorçées» et prêtes à participer au processus hémostatique. En effet, les plaquettes refroidies (CSP) ont démontré une capacité supérieure à l'agrégation lorsque exposés à des agonistes tel que l'ADP, le collagène et le peptide 6 activé du récepteur à la thrombine (TRAP-6) par rapport aux plaquettes conservées à température ambiante (RTP) (14). En outre, selon Nair et collaborateurs (15), elles peuvent produire des caillots plus denses et plus fins avec plus de points de ramification que les RTP. Tous ces facteurs suggèrent que les CSP sont susceptibles d'avoir une activité hémostatique supérieure comparativement aux RTP bien que leur temps de circulation soit réduit. Leur efficacité *in vivo* reste cependant encore à prouver vu les résultats non concluants des quelques travaux qui ont été réalisés : les premières études cliniques datant des années 70 ont montré une meilleure correction du temps de saignement par les CSP que par les RTP immédiatement après transfusion chez les patients traités par l'aspirine (5,16,17). Alors que des résultats opposés ont été retrouvés par l'équipe de Filip *et al.*, chez des patients

thrombocytopéniques (18) suggérant que le stockage prolongé des plaquettes au froid devrait être réservé pour des urgences.

De même des résultats controversés ont été rapportés quant à l'influence de la durée de conservation des CSP sur leur efficacité *in vivo* (18, 16)

La seule étude récente prometteuse sur l'efficacité des CSP *in vivo* chez les humains a montré un intérêt modeste des CSP par rapport aux RTP (4). Des études plus larges et standardisées (tenant compte du type de plaquettes, de la nature de la poche de stockage etc..) sont nécessaires pour une meilleure évaluation de l'intérêt des CSP *in vivo*.

Par ailleurs, de nouvelles recherches mesurant les profils bio-énergétiques des plaquettes conservées au froid pourraient faire progresser la compréhension du métabolisme des plaquettes conservées au froid et soutenir les décisions concernant leur réintroduction à une plus grande échelle (19).

2. Les différentes méthodes de stockage au froid

2.1. Les plaquettes refroidies versus les culots plaquettaires standards

Aucune différence significative n'a été observée entre les plaquettes conservées au froid (2 à 6°C) et les plaquettes conservées à température ambiante (20 à 24°C) en ce qui concerne la fonction hémostatique chez des patients adultes subissant une chirurgie cardiothoracique complexe (4).

2.2. Les plaquettes conservées au froid et au froid différé

2.2.1 L'expérience de Braathen *et al.*, (froid différé de 7 j)

Dans leur expérience, Braathen *et al.*, ont comparé les différences entre le stockage direct des plaquettes sanguines 4 h après le don entre 2°C et 6°C sans agitation pendant 21 jours (CSP) et la conservation au froid après un délai de 7 jours (DCSP) à température ambiante sous agitation continue (20). Les résultats ont montré que la conservation au froid à partir du 7^{ème} jour a donné de moins bons résultats sur le plan métabolique que la conservation au froid seul : ceci pourrait être expliqué par une accélération du métabolisme et la consommation accrue de glucose pendant la période de stockage à température ambiante.

2.2.2 L'expérience de Wood *et al.*, (froid différé de 4 j)

Wood *et al.*, (21) ont conservé les plaquettes au froid à 4°C après un temps de latence de 4 jours où elles étaient sous agitation continue à température ambiante. Cette expérience a comparé les résultats obtenus par rapport à ceux des concentrés plaquettaires standards conservés à température ambiante et ceux directement refroidis après le don. Il a été conclu que pendant le stockage, les plaquettes refroidies et les plaquettes à refroidissement

différé avaient les mêmes réponses d'agrégation (22). Aucune différence concernant l'efficacité hémostatique, le profil métabolique ou autre n'a été relevée si on compare les plaquettes conservées directement dans le froid avec ceux après 4 jours d'agitation à température ambiante. Cette étude pourrait encourager à optimiser l'utilisation des plaquettes à date proche en les conservant au froid au 4^{ème} jour si elles ne sont pas utilisées.

2.2.3 L'utilisation de solutions d'additifs plaquettaires pour le stockage au froid

S. Lawrence Bailey *et al* ont cherché à établir le rôle des solutions d'additifs plaquettaires (SAP) dans le stockage des plaquettes refroidies entre 2°C et 6°C. Une étude comparative entre les plaquettes directement refroidies (CSP) et celles conservées au froid en utilisant l'Intersol comme SAP (SAP-CSP) a montré un effet bénéfique de la SAP avec une tendance à une survie plus longue dans les SAP-CSP que dans les CSP, un niveau de lactate et de glucose plus faible ainsi que la conservation du nombre de plaquettes par diminution des microagrégats (23).

2.3. Les plaquettes cryoconservées au froid

Le processus est plus coûteux que la réfrigération mais la possibilité de conserver les plaquettes congelées pendant au moins deux ans le rend intéressant. La cryoconservation nécessite l'ajout de diméthylsulfoxyde (DMSO) comme cryoprotecteur dans des conditions particulières de température, ce qui en fait une méthode plus laborieuse et plus difficile à mettre en œuvre (24). Dans l'étude menée par Lacey Johnson *et al.* Les plaquettes cryoconservées ont été examinées immédiatement après décongélation et 6 à 24 heures après stockage à température ambiante. L'étude a montré que les plaquettes cryoconservées sont significativement plus actives sur le plan métabolique et semblent récupérer de nombreux aspects de leur morphologie pendant le stockage post-décongélation à température ambiante.

Il existe une hétérogénéité dans ces études en rapport avec la méthodologie adoptée mais elles révèlent toutes néanmoins que la réfrigération des plaquettes n'altère pas leurs fonctions mais plutôt les potentialise. Les différentes méthodes de stockage des plaquettes au froid ainsi que les divergences entre les méthodes sont regroupées dans le Tableau 2.

3. Autres méthodes

Dans un souci d'améliorer la survie et la récupération post transfusionnelle des plaquettes affectées par le froid, d'autres méthodes ont été essayées;

Méthode de thermocyclage : elle consiste à alterner entre le stockage à froid (4°C à 6°C) pendant 11 à 12 h avec un réchauffement périodique à 37°C pendant 30 min à 1h sous agitation intermittente selon les études (25, 26). Les plaquettes conservées par thermocyclage présentent une amélioration partielle de la majorité des

Tableau 2: Les différentes méthodes de stockage des plaquettes refroidies

Auteur	Méthode de stockage	Résultats
Wandall et al., 2008 (27)	Galactosylation des résidus GlcNAc par le traitement des CSP via l'uridine 5'-diphosphogalactose (UDP-galactose)	Survie normale des plaquettes réfrigérées à court terme mais pas d'amélioration de la survie à long-terme (48 heures) des plaquettes humaines et murines réfrigérées
Skripchenko et al., 2016 (25)	Thermocyclage 11h à 4°C avec réchauffement périodique pendant 1h à 37°C sous agitation intermittente	Amélioration partielle de la majorité des variables de stockage <i>in vitro</i> sans différence dans leurs survies <i>in vivo</i> (modèle murin) par comparaison à des plaquettes identiques stockées à température ambiante
Johnson et al., 2016 (24)	Cryoconservation par congélation à -20 °C avec cryoprotecteur.	Les plaquettes cryoconservées sont significativement plus actives sur le plan métabolique et semblent récupérer de nombreux aspects de leur morphologie pendant le stockage post-décongélation à température ambiante.
Wood et al., 2018 (21)	Plaquettes conservées entre 2°C et 6°C après un délai de 4 jours à température ambiante et sous agitation continue.	Le profil métabolique et d'activation des plaquettes refroidies au 4 ^{ème} jour était similaire à celui des plaquettes conservées au froid.
Braathen et al., 2019 (20)	Plaquettes refroidies (CSP) à 4°C, 4 heures au maximum après le don sans agitation pendant 21 jours.	La conservation au froid des plaquettes a amélioré la fonction plaquettaire, même si la conservation au froid à partir du septième jour a donné de moins bons résultats sur le plan métabolique que la conservation au froid seul.
	DCSP (Delayed Cold-Stored Platelets): plaquettes réfrigérées à partir du 7 ^{ème} jour pendant 14 jours.	
ASA, 2020 (4)	Plaquettes conservées au froid 4°C, pendant 14 jours sans agitation vs plaquettes conservées à température ambiante pendant 14 jours et sous agitation douce et continue.	Aucune différence significative n'a été observée entre les plaquettes conservées au froid et les plaquettes conservées à température ambiante en ce qui concerne la fonction hémostatique évaluée par le drainage thoracique, l'utilisation totale de sang, la fonction plaquettaire, et les résultats cliniques.
Bailey et al., 2021(23)	Plaquettes conservées au froid dans le plasma frais (100% de plasma) vs	Tendance à une survie plaquettaire plus longue sous SAP ainsi qu'un niveau de lactate et de glucose plus faible. Le SAP a empêché par ailleurs la diminution du nombre de plaquettes induite par le froid, probablement en entravant la formation de micro-agrégats.
	Plaquettes conservées au froid dans une solution d'additifs plaquettaire: Intersol avec 35% SAP et 65% plasma.	

CSP: Cold-Stored Platelets; DCSP: Delayed Cold Stored Platelets; SAP: Solution d'Additifs Plaquettaires; GlcNAc: acetylglucosamine; ASA: Société américaine des anesthésistes

variables de stockage *in vitro* et ne diffèrent pas dans leurs survies *in vivo* (modèle murin) par comparaison à des plaquettes identiques stockées à température ambiante (25). Cette méthode peut être contraignante et nécessite une validation par des études cliniques chez les humains.

Ajout d'uridine 5'-diphosphogalactose (UDP-Galactose) dans le sac de stockage pour inverser le phénomène de froid qui induit l'exposition de la β -N-acetylglucosamine (β -GlcNAc) impliquée dans le mécanisme de réduction de la survie des CSP dans la circulation (27), cette méthode bien qu'elle soit à l'origine d'une survie normale des plaquettes réfrigérées à court terme, elle n'apporte néanmoins pas d'amélioration de la survie à long-terme (48 heures) des plaquettes humaines et murines réfrigérées (27).

4. Intérêts et les limites de l'utilisation des plaquettes refroidies

4.1. Importance des plaquettes refroidies en situations critiques

Les plaquettes refroidies pourraient être une alternative intéressante par rapports aux produits actuellement disponibles pour mieux gérer les situations critiques tels que : pandémies, catastrophes naturelles, pénuries en produits plaquettaires, opérations militaires, guerres ou autres vu : la durée de vie augmentée (allant de 5-7 jours à température ambiante pour les CPS jusqu'à 21 jours pour les CSP conservés au froid) améliorer leur gestion, la réduction importante du risque de contamination bactérienne d'où un risque minime de transmission de maladies infectieuses et un risque moindre de lésion de stockage avec une meilleure activité hémostatique immédiate (19, 22).

4.2. Utilisation des plaquettes refroidies en milieu militaire

Dans la zone d'opération CENTCOM au sein du commandement central des États-Unis (USA), l'Armed Services Blood Program a ajouté de nouveaux produits dans son stock incluant les plaquettes refroidies adoptées en thérapeutique transfusionnelle depuis 2016 afin de répondre à l'évolution des demandes opérationnelles en produits sanguins et aux changements des directives des pratiques cliniques (28- 29); L'efficacité supérieure des plaquettes refroidies dans le traitement des patients traumatisés a été approuvée par les pratiques cliniques du Joint Trauma System. Ce programme a évolué en Afghanistan, en Iraq et en Syrie avec une utilisation extrêmement évoluée de produits sanguins de l'ordre de 247,817 poches depuis 2014, dont les CSP en font une grande partie (28). La diminution de la durée d'hospitalisation, l'efficacité thérapeutique supérieure aux plaquettes à température ambiante, ainsi que la diminution de l'incidence infectieuse ont rendu le recours à ce pro-

duit 21 fois plus supérieure à partir de 2016 (28). Le nombre de poches périmées lors d'une opération de combat multi domaines de l'USA mensuellement durant 8 ans (2011-2019), a atteint 1491 poches (soit 0,4% de la totalité des produits sanguins) dont 209 poches de concentrés plaquettaires (30). Les produits sanguins qui périssent pourrait augmenter dans les futures opérations multi-domaines où le personnel médical sera susceptible d'opérer dans des contextes où les ressources seront plus limitées (30) d'où la nécessité d'améliorer les méthodes de conservation (28, 30, 31). La mise en place de RTP plus sûrs par la Food and Drug Administration (FDA) grâce à ses directives et conseils pour l'amélioration des stratégies de maîtrise du risque bactériologique des RTP (32), ne l'a pas empêché d'autoriser en US les CSP dérivant d'aphérèse pour une durée maximale de 3 jours pour une utilisation dans la réanimation de patients présentant une hémorragie active (33) et sous exception de la procédure de FDA, pour 14 jours quand les plaquettes conventionnelles ne sont pas disponibles ou que leur utilisation n'est pas pratique (34). Ils ont en plus été autorisé en Norvège comme réponse à la pandémie du Covid-19 pour pallier le risque de pénurie en produits sanguin pour stockage jusqu'à 14 jours s'il y a un manque d'approvisionnement en plaquettes (35).

En France, la possibilité d'utilisation des CSP dans certaines situations notamment dans la prise en charge du blessé hémorragique a été évoquée (36).

En Tunisie, le recours à l'usage des plaquettes refroidies n'est pas encore envisagé. Il n'y a pas de recommandations explicites quant à leurs indications ni de programme de recherche en cours. La plupart des études menées en Tunisie se sont focalisées sur le contrôle qualité des produits plaquettaires déjà existants, l'amélioration des pratiques de collecte, de fabrication et de transfusion plaquettaire, sur les maladies transmissibles par transfusion plaquettaire, le polymorphisme antigénique et les réactions immunitaires en post transfusionnel (37, 38). Aucune étude n'a cherché à améliorer les conditions de conservation des plaquettes pour optimiser leur gestion et pallier les éventuelles pénuries (manque de dons, jours fériés, mois de Ramadan). La réfrigération des plaquettes pourrait remédier à cela et pallier les pertes aussi bien sur le plan sanitaire que lucratif.

4.3. Utilisation des plaquettes refroidies durant les pandémies

La pandémie du COVID-19 a provoqué une crise sanitaire mondiale multisectorielle qui a touché entre autre les services de transfusion sanguine : une diminution à l'échelle mondiale des dons du sang a été rapportée, de 10% en Italie (39) jusqu'à 67% en Chine (40). En Tunisie, une diminution de 14% a été détectée dans le centre régional de transfusion de Sousse avec une baisse

de 25% de la production des concentrés plaquettaires standards et ceux d'aphérèse au cours de la dite pandémie -(41). Dans le but de prolonger la durée de conservation des plaquettes et de minimiser le gaspillage lors de cette pandémie, l'institution américaine a remplacé les plaquettes stockées à température ambiante par des plaquettes stockées au froid et destinées à être administrées aux patients souffrant d'hémorragie -(42).

Ceci a permis d'éviter la péremption de plus de 60 unités de PLT au cours du premier mois de mise en œuvre. L'administration de PLT refroidies à un groupe diversifié de patients, y compris la population pédiatrique, a été associée à une efficacité post transfusionnelle correcte et à aucun signe d'effets indésirables -(42). En période de pénurie des banques de sang, il est essentiel que nous examinions les moyens de conserver nos ressources limitées : la réfrigération des plaquettes pourrait être l'une des méthodes les plus efficaces pour minimiser le gaspillage, faciliter leur transport vers les zones rurales et améliorer leur usage surtout en milieu militaire vu leur efficacité supérieure en traitement curatif pour les polytraumatisés et leur conservation prolongée. Cette efficacité *in vivo* chez l'être humain nécessite néanmoins d'être confirmée par de plus large études.

5. Les limites d'utilisation des plaquettes refroidies

Les plaquettes conservées au froid sont éliminées plus rapidement de la circulation vu leur clairance accélérée, ce qui réduit leur aptitude à la transfusion prophylactique (29) et limite leurs indications par rapport aux

concentrés plaquettaires standards et d'aphérèse pour cibler principalement la transfusion des patients avec hémorragie active notamment en traumatologie ou en milieu chirurgical (28). Enfin, Leur stockage nécessite une surveillance plus rigoureuse vu qu'une simple rupture de la chaîne de froid exige leur utilisation immédiate (29).

CONCLUSION

Le froid induit des transformations plaquettaires tels que le changement morphologique, l'activité métabolique réduite, les changements de pH durant le stockage, l'activité hémostatique supérieure *in vitro* et la clairance accélérée.

Le froid différé au 4^{ème} jour semble une alternative prometteuse optimisant la gestion des produits plaquettaires non encore délivrés en minimisant leur gaspillage tout en conservant leur efficacité et sécurité. Les plaquettes refroidies, en plus de leur durée de vie prolongée et du risque infectieux minime et mieux maîtrisé, semblent avoir une efficacité supérieure dans le traitement des patients polytraumatisés. Le coût faible pour la conservation au froid de ces produits en fait une méthode adaptée pour satisfaire les besoins en produits plaquettaires quotidiennement mais surtout durant les situations critiques. Les nouvelles recherches mesurant les profils bioénergétiques des plaquettes conservées au froid pourraient faire progresser la compréhension du métabolisme des plaquettes conservées au froid et soutenir les décisions concernant leur réintroduction à une plus grande échelle.

REFERENCES

1. Van Der Meijden PE, Heemskerk JW. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166–179.
2. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–198.
3. Burnouf T, Walker TL. The multifaceted role of platelets in mediating brain function. *Blood.* 2022;140(8):815–827.
4. Strandenes G, Sivertsen J, Bjerkvig CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ, *et al.* A pilot trial of platelets stored cold versus at room temperature for complex cardiothoracic surgery. *Anesthesiology.* 2020;133(6):1173–1183.
5. Mack J P, Miles J, Stolla Moritz. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. *Transfus Med Rev.* 2020;34(4):221–226.
6. Suzuki J, Umeda M, Sims PJ, Nagata S. Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F. *Nature.* 2010;468(7325):834–838.
7. Getz TM. Physiology of cold-stored platelets. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(1):12–15.
8. Melchinger H, Jain K, Tyagi T, Hwa J. Role of platelet mitochondria: life in a nucleus-free zone. *Front Cardiovasc Med.* 2019; 6:153-159.
9. Masselli E, Pozzi G, Vaccarezza M, Mirandola P, Galli D, Vitale M, *et al.* ROS in platelet biology: Functional aspects and methodological insights. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4866–4899.
10. Zhao HW, Serrano K, Stefanoni D, D'Alessandro A, Devine DV. *In vitro* characterization and metabolomic analysis of cold-stored platelets. *J Proteome Res.* 2021;20(5):2251–2265.
11. Van Der Meijden PE, Heemskerk JW. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):166–179.
12. Quach ME, Chen W, Li R. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage. *Blood.* 2018;131(14):1512–1521.
13. Six KR, Debaene C, Van Den Hauwe M, De Rycke R, Gardiner EE, Compennolle V, *et al.* GPIIb shedding in platelets is controlled by strict intracellular containment of both enzyme and substrate. *J Thromb Haemost.* 2023 ; 21(8):2223-2235. doi: 10.1016/j.jtha. 2023. 03.020. .
14. Choi JW, Pai SH. Influence of storage temperature on the responsiveness of human platelets to agonists. *Ann Clin Lab Sci.* 2003; 33:79–85.
15. Nair PM, Pandya SG, Dallo SF, Reddoch KM, Montgomery RK, Pidcoke HF, *et al.* Platelets stored at 4°C contribute to superior clot properties compared to current standard-of-care through fibrin-crosslinking. *Br*

J Haematol. 2017; 178:119–129. doi:10.1111/bjh.14751.

16. Valeri CR. Hemostatic effectiveness of liquid-preserved and previously frozen human platelets. *N Engl J Med.* 1974; 290: 353–358. doi:10.1056/NEJM197402142900702.

17. Becker GA, Tuccelli M, Kunicki T, Chalos MK, Aster RH. Studies of platelet concentrates stored at 22 C and 4 C. *Transfusion.* 1973; 13: 61–68. doi:10.1111/j.1537-2995.1973.tb05442.x.

18. Filip DJ, Aster RH. Relative hemostatic effectiveness of human platelets stored at 4 degrees and 22 degrees C. *J Lab Clin Med.* 1978; 91: 618–624.

19. George C E, Saunders Christine V, Morrison A, Scorer T, Jones S, Dempsey N C. Cold stored platelets in the management of bleeding: is it about bioenergetics? *Platelets.* 2023; 34(1): 1–9. doi: 10.1080/09537104.2023.2188969

20. Braathen H, Sivertsen J, Lunde TH, Kristoffersen EK, Assmus J, Hervig TA, *et al.* In vitro quality and platelet function of cold and delayed cold storage of apheresis platelet concentrates in platelet additive solution for 21 days. *Transfusion.* 2019;59(8):2652–2661.

21. Wood B, Johnson L, Hyland RA, Marks DC. Maximising platelet availability by delaying cold storage. *Vox Sang.* 2018;113(5):403–411.

22. Johnson L, Cameron M, Waters L, Padula MP, Marks DC. The impact of refrigerated storage of UVC pathogen inactivated platelet concentrates on in vitro platelet quality parameters. *Vox Sang.* 2019;114(1):47–56.

23. Bailey SL, Fang LY, Fitzpatrick L, Byrne D, Pellham E, Stolla M. *In vitro* and *in vivo* effects of short-term cold storage of platelets in PAS-C. *Haematologica.* 2021;107(4):988–990.

24. Johnson L, Tan S, Wood B, Davis A, Marks DC. Refrigeration and cryopreservation of platelets differentially affect platelet metabolism and function: a comparison with conventional platelet storage conditions. *Transfusion.* 2016; 56(7):1807–1818.

25. Skripchenko A, Gelderman M P, Awatefe H, Turgeon A, Thompson-M D, Cheng Ch, *et al.* Automated cold temperature cycling improves in vitro platelet properties and in vivo recovery in a mouse model compared to continuous cold storage. *Tansfusion.* 2016; 56:24–32.

26. Xu F, Gelderman MP, Farrell J, Vostal JG. Temperature cycling improves *in vivo* recovery of cold-stored human platelets in a mouse model of transfusion. *Transfusion.* 2013; 53(6):1178–1186. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03896.x

27. Wandall HH, Hoffmeister KM, Sørensen AL, Rumjantseva V, Clausen H, Hartwig JH, *et al.* Galactosylation does not prevent the rapid clearance of long-term, 4 degrees C-stored platelets. *Blood.* 2008; 111(6):3249–3256. doi: 10.1182/blood-2007-06-097295.

28. Taylor AL, Corley JB, Cap AP, Swingholm MT, Nance ET, Gonzales R, *et al.* The U.S. Armed Services Blood Program support to U.S. Central Command 2014–2021: Transformation of combat trauma resuscitation through blood product innovation and expansion of blood availability far forward. *Transfusion.* 2022;62(1):167–176.

29. Taylor AL, Corley JB, Swingholm MT, Sloan MA, McDonald H, Quesada JF, *et al.* Lifeline for the front lines: Blood products to support the warfighter. *Transfusion.* 2019;59(2):1453–1458.

30. Lauby RS, Johnson SA, Fisher AD, April MD, Hill R, Meledeo MA, *et al.* Incidence of expired blood product use in the US central command theater of operations. *Med J Fort Sam Houst Tex.* 2022;22:40–45.

31. Apelseh TO, Cap AP, Spinella PC, Hervig T, Strandenes G. Cold stored platelets in treatment of bleeding. *ISBT Sci Ser.* 2017;12(4):488–495.

32. FDA. Bacterial risk control strategies for blood collection establishments and transfusion. Services to enhance the safety and availability of platelets for transfusion. <https://www.federalregister.gov/d/2019-21228>

33. Reddoch-Cardenas KM, Montgomery RK, Lafleur CB, Peltier GC, Bynum JA, Cap AP. Cold storage of platelets in platelet additive solution: an *in vitro* comparison of two food and drug administration–approved collection and storage systems. *Transfusion.* 2018; 58: 1682–1688. doi:10.1111/trf.14603.

34. Administration FAD. Exceptions and alternative procedures approved under 21 CFR 640.120(a). 2022. <https://www.fda.gov/media/168138/download?attachment>

35. Braathen H, Hagen KG, Kristoffersen EK, Strandenes G, Apelseh TO. Implementation of a dual platelet inventory in a tertiary hospital during the COVID-19 pandemic enabling cold stored apheresis platelets for treatment of actively bleeding patients. *Transfusion.* 2022; 62:S193–202. doi:10.1111/trf.16988.

36. Martinaud C. Conservation au froid des plaquettes : place dans la prise en charge du blessé hémorragique. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(4):185. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.06.203>

37. Haddad A, Elgemmezi T, Chaïb M, Bou Assi T, Abu Helu R, Hmida S, *et al.* Quality and safety measures in transfusion practice: The experience of eight southern/eastern Mediterranean countries. *Vox Sang.* 2020; 115(5):405–423.

38. Neffati A, Sellami MH, Bellali H, Kâabi H, Chaabene M, Hmida S. Polymorphism of human platelet antigens in Tunisian population: Clinical and anthropological interests. *Transfus Clin Biol.* 2019; 26(4):266–272.

39. Franchini M, Farrugia A, Velati C, Zanetti A, Romanò L, Grazzini G, *et al.* 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.

40. Wang Y, Han W, Pan L, Wang C, Liu Y, Hu W, *et al.* Impact of COVID–19 on blood centres in Zhejiang province China. *Vox Sang.* 2020;115(6):502–506.

41. Riahi S, Ifa L, Boukadida S, Heni M, Haddad N, Smida M, *et al.* A. Impact of the COVID–19 pandemic on the transfusion practice: Experience of a tertiary healthcare hospital from Sousse, Tunisia. *Glob J Transfus Med.* 2021;6(2):228–232.

42. Warner MA, Kurian EB, Hammel SA, Buskirk CM, Kor DJ, Stubbs JR. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID–19 pandemic. *Transfusion.* 2021; 61(1):7.