

GESTION DU SAIGNEMENT ET DE LA TRANSFUSION : LES CONSÉQUENCES DE LA TRANSFUSION.

Josiane Grillon*, Gilles Godet**.

* IADE, ** PH Anesthésie-Réanimation

Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale 2, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes cédex 9

La transfusion de produits sanguins est un acte infirmier fait sur prescription médicale (Décret 2002-194 du 11/02/2002 intégré au décret 2004-802 du 29/07/2004 du Code de Santé Publique). Elle peut être à l'origine de complications de sévérité très variable mais dont la reconnaissance rapide est toujours nécessaire. L'existence de ces complications explique la nécessité d'un cadre strict en matière de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance.

Un rapport annuel est élaboré par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à partir des déclarations des correspondants d'hémovigilance, des rapports des correspondants régionaux d'hémovigilance (CRH) et des compte-rendus des comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (CSTH). A partir de ce rapport des actions correctives et des mesures de prévention peuvent être proposées.

Les « évènements indésirables-receveur » (EIR) sont des réactions nocives chez le receveur liées ou susceptibles d'être liées à l'administration d'un produit sanguin labile. Ces EIR sont dits « graves » s'ils entraînent le décès, une invalidité ou une incapacité, provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide. Ces EIR peuvent avoir des niveaux de gravité variables :

- grade 4 : décès du receveur,
- grade 3 : menace vitale immédiate,
- grade 2 : morbidité à long terme,
- grade 1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme.

L'imputabilité des EIR est jugée a posteriori, pouvant être certaine (niveau 4), vraisemblable (3), possible (2), douteuse (1) ou exclue (0).

En 2009, le nombre de patients transfusés est évalué à 583 506. 82 % de ces patients avaient plus de 55 ans. Ils ont reçu 2 979 117 produits sanguins labiles, dont 79 % de concentrés de globules rouges (CGR), 12 % de plasmas frais congelés (PFC) et 9 % de concentrés plaquettaires). La fréquence des EIR, rapportée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 7808 (soit 2 % des PSL), dont 5902 sont dits à forte imputabilité (niveaux 2 à 4).

La fréquence respective de chaque type d'EIR est rapportée dans le Tableau I. La gravité de ces différents types d'EIR est variable. Ainsi, les EIR de grades 3 et 4 ont été responsables en 2008 de 12 décès avec une imputabilité de 2 à 4. Cette responsabilité dans la survenue des EIR est différente d'un PSL à l'autre, quelle que soit la gravité de ces EIR (Tableaux I et II). Les concentrés plaquettaires sont responsables d'un taux de décès 5 fois supérieur aux autres PSL.

Le tableau III détaille les principaux diagnostics des EIR et leur évolution depuis 10 ans. On note une augmentation de la fréquence de déclarations concernant les surcharges volémiques (+5 % par an), une croissance de 10% par an des étiologies « inconnues ». Les données sont disponibles depuis 2003 sur les TRALI et montrent une croissance moyenne de 29 % Par ailleurs il existe une quasi-

stabilité de la fréquence de déclarations concernant : les réactions fébriles non-hémolytiques (RFNH) (26 % des diagnostics), les réactions de type allergique (25 % des diagnostics) et les incompatibilités immunologiques (5 % des diagnostics). On note également une diminution de la fréquence de déclarations des infections bactériennes (moins de 0,3 % des diagnostics). Le tableau IV montre que si les EIR liés à une transfusion de CGR sont habituellement les plus nombreux en volume (68%), ceux liés aux plaquettes ont une incidence beaucoup plus élevée, soit un taux de 81 EIR pour 10 000 CPA cédés et 39 EIR pour 10 000 MCP cédés

Après un bref rappel sur les produits sanguins labiles et les médicaments dérivés du sang utilisés en thérapeutique, nous aborderons les différents types d'accidents imputables aux produits sanguins labiles : accidents immunologiques, accidents non immunologiques, mais également effets immunosuppresseurs de la transfusion.

RAPPEL SUR LES PRODUITS SANGUINS LABILES ET LES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE

Les **PRODUITS SANGUINS LABILES** (PSL) sont obtenus par séparation primaire des éléments du sang. Leurs caractéristiques communes sont de l'ordre de trois : chaque unité thérapeutique est issue d'un même don de sang, le risque résiduel de transmission de maladies infectieuses est faible, leur durée de conservation est faible, de quelques jours à un an. Leur utilisation est régie par des règles strictes de conservation, de transport et d'utilisation.

Ces PSL sont :

- **les concentrés de globules rouges** (CGR). Un CGR contient au moins 40 g d'hémoglobine sous un volume voisin de 250 ml, avec anticoagulant et solution de conservation. Leur durée de conservation est de 42 jours à une température entre 2 et 6°C. Les CGR peuvent être phénotypés (groupage pour 5 antigènes en plus des groupes ABO et Rhésus1). Ils peuvent être compatibles au laboratoire entre sérum du receveur et hématies à transfuser. Ils sont dits CMV négatifs quand le donneur est séronégatif pour le cytomégalovirus. Ces CGR peuvent être transformés : déplasmatisés, irradiés, congelés (conservés à - 80°C pour les phénotypes rares).
- **Les concentrés de plaquettes**. Les mélanges de concentrés plaquettaires standards (CPS) qui sont obtenus à partir de 5 à 6 dons, sont déleucocytés et déplasmatisés pour diminuer au maximum les réactions du receveur. Leur conservation est de 3 à 5 jours à 24°C et sous agitation. Ils comportent des solutions de conservation (MCP-SC) ou sont inactivés par Amotosalen (MCP-IA). Le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) déleucocyté provient d'un don unique, en solution de conservation (CPA-SC) ou inactivés (CPA-IA).
- **Les plasmas thérapeutiques**. Depuis 2008, ils sont viro-atténués (PVA) par Amotosalen, par solvant détergent ou par procédé biochimique (bleu de méthylène). Mis en circulation en 2008, ils sont destinés à remplacer les PFC sécurisés par quarantaine. Leur conservation est de 1 an à - 25°C. Leur décongélation se fait en moins de 30 minutes à 37°C.

Les **MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG** (MDS) sont obtenus à partir de pool de plasma subissant un fractionnement physico-chimique. Ils sont inactivés au plan viral et de longue durée de conservation. Il existe des fractions coagulantes (facteur VIII anti-hémophilique A, facteur IX anti-hémophilique B, facteur Willebrand, fibrinogène, complexe prothrombique, facteur XIII, facteur VII), des fractions obtenues par génie génétique (facteurs VII, VIII, IX, et Willebrand), des immunoglo-

bines humaines (intraveineuses polyvalentes ou spécifiques anti-D, anti-HBs), ou intramusculaires spécifiques (anti-HBs, anti-tétaniques, anti-rabiques). Ces MDS comprennent également l'albumine, des colles biologiques à base de fibrinogène.

ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION.

Les **RÉACTIONS IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES**. Elles sont rares (1/30000 unités transfusées) mais graves. Elles sont le plus souvent dues à un conflit entre antigènes à la surface des hématies du donneur et les anticorps du plasma du receveur. Sont concernés les groupes ABO, les anticorps immuns irréguliers des systèmes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS, mais également des anticorps naturels. Le système ABO représente le système majeur de compatibilité transfusionnelle. Le système Rhésus comporte 35 antigènes dont 5 jouent un rôle en pratique (D, C, E, c, e, dans l'ordre d'immunogénicité). Ces réactions sont le plus souvent dues au non-respect des procédures transfusionnelles : erreur d'identification des prélèvements, non-respect des examens pré-transfusionnels, erreur d'attribution du produit. Une vérification de la compatibilité ABO et la recherche d'une allo-immunisation sont les meilleurs moyens pour éviter ce type d'accident.

Ces accidents, à l'origine d'une hémolyse intravasculaire, peuvent être graves avec survenue d'un collapsus pendant ou au décours immédiat de la transfusion, avec possiblement coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), insuffisance rénale et/ou respiratoire. Une hémoglobinurie en permet le diagnostic rétrospectif. Un ictère peut survenir le lendemain. L'insuffisance rénale peut être retardée. Dans les formes mineures on peut observer une simple inefficacité de la transfusion.

Plus rarement, on peut observer un **incompatibilité protéique**, avec état de choc anaphylactique grave, lié à des anticorps anti-IgA du donneur.

La survenue d'un **œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel**, appelé également **TRALI** (transfusion related lung injury) est rare, lié à des anticorps anti-leucocytes contenus dans le produit transfusé, dirigés contre des antigènes des granulocytes du receveur (AC anti-HLA-I, anti-HLAII, ou antigénaluleux). Des lipides activateurs des granulocytes se développeraient dans les PSL au cours de leur conservation. Le rôle des AC acquis lors de la grossesse est établi dans la physiopathologie du TRALI, avec une prévalence de ces AC qui augmentent avec le nombre de grossesses (11 % après 1 grossesse, 32 % après 3 grossesses). Décrit en 1951, le TRALI est survenu dans 1,3/100 000 transfusions en 2008. Les symptômes (signes de détresse respiratoire : tachypnée, cyanose, toux, expectoration, désaturation, râles crépitants bilatéraux ; autres signes : hypotension artérielle, hyperthermie, leucopénie) surviennent au maximum dans les 6 premières heures de la transfusion. Le diagnostic est confirmé par des opacités radiologiques diffuses et bilatérales, alors qu'il n'existe aucun signe de surcharge hémodynamique, ni aucun signe évoquant une anaphylaxie. Un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300 mmHg est habituel, un rapport inférieur à 200 mmHg signe un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte. Le tableau peut mettre en jeu le pronostic vital avec, selon l'AFSSAPS, 20 % de décès. TRALI et œdème pulmonaire de surcharge représentent en association la 1ère cause de mortalité par accident transfusionnel. Au plan physiopathologique, le TRALI est caractérisé par une réaction inflammatoire majeure avec lésions des capillaires pulmonaires et augmentation de leur perméabilité, afflux et activation de polynucléaires neutrophiles. Le TRALI survient en règle chez des patients prédisposés (anesthésie générale, chirurgie cardiovasculaire, transfusion massive, patients porteurs d'hémopathie maligne, infectés, ayant eu des injections de cytokines). La fréquence apparente du TRALI augmente de 29 % par an depuis 2003. L'EFS a décidé le 29/11/2009 de limiter à 2 grossesses les patientes prélevables pour la préparation de plasma.

Une **ALLO-IMMUNISATION ANTI-LEUCOPLAQUETTAIRE** est peu fréquente et moins grave. On observe des frissons et une hyperthermie (RFNH) , qui surviennent dès le début de la transfusion, plus fréquemment après transfusion plaquettaire chez des patients préalablement immunisés (AC anti-HLA et/ou anti-HPA ou granuleux), lors d'antécédents de transfusion ou de grossesse.

Les antigènes spécifiques plaquettaires appartiennent à 3 systèmes : PLA, PLE, KO. Les anticorps dirigés contre le groupe PLA sont impliqués dans le purpura post transfusionnel et la thrombopénie néo natale. Un premier contact transfusionnel non compatible entraîne une immunisation qui lors d'une autre transfusion ou d'une grossesse va entraîner à son tour une destruction des plaquettes ; l'évolution est spontanément réversible.

La **RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE** est exceptionnelle mais peut être mortelle. Elle est due à la transfusion de cellules immunologiquement compétentes chez un patient immunodéprimé. Les cellules immunologiquement compétentes du donneur ne sont pas reconnues comme étrangères par le receveur immunologiquement déprimé. La gravité dépend du statut immunologique du receveur, du nombre de lymphocytes T reçus et de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur

L'immunisation de l'hémophile A au facteur VIII complique de manière assez fréquente la prise en charge des hémophiles A. En cas d'immunisation faible, on peut obtenir un niveau suffisant en augmentant les doses de facteur VIII administrées.

Les réactions allergiques bénignes existent. Elles cèdent à un traitement antihistaminique. Mais on peut observer des tableaux plus sévères avec œdème de Quincke et/ou bronchospasme .

IMMUNODÉPRESSION LIÉE À LA TRANSFUSION

Les effets immunosuppresseurs de la transfusion ont d'abord été recherchés comme traitement adjuvant dans la transplantation d'organes, notamment rénale. Une amélioration de la survie du greffon a été notée chez les receveurs préalablement transfusés. Ce traitement est tombé en désuétude tant du fait de l'absence de consensus sur le protocole optimal que du fait de l'arrivée des traitements immunosuppresseurs modernes.

A l'opposé de cet effet considéré comme bénéfique dans la situation bien particulière de la transplantation, l'éventualité d'une immunosuppression et d'une flambée de la maladie a été suspectée lors de la chirurgie digestive néoplasique. Malgré l'existence de facteurs confondants rendant difficile l'analyse des études sur le sujet, il apparaît bien que ce risque existe, après tous les types de chirurgie néoplasique.

Parallèlement à cette immunosuppression, la transfusion est souvent considérée comme un facteur indépendant d'infection postopératoire.

La base physiopathologique de cette immuno-suppression par la transfusion semble être l'existence de phénomènes d'allo-sensibilisation et d'immuno-suppression par la circulation d'érythrocytes étrangers au receveur : de nombreux mécanismes y concourent : inhibition de cellules effectrices, activation de cellules suppressives, diminution de la production de cytokines et des lymphocytes TH. Ces effets suppresseurs de la transfusion semblent moindres après transfusion autologue.

La transfusion de produits déleucocytés, après des premiers résultats favorables à la déleucocytation, n'a pas fait définitivement la preuve de ce bénéfice. L'inhibition de la fonction « natural killer » des lymphocytes T8 pourrait notamment être l'explication des effets délétères de la transfusion de produits non déleucocytés.

Le volume de produit transfusé semble favoriser la survenue d'infections postopératoires, mais le

nombre de facteurs confondants rend difficile l'interprétation des résultats des études portant sur ce sujet.

D'autres mécanismes existent probablement pour expliquer cette immuno-suppression par la transfusion : i :flambée de la réplication virale démontrée chez les patients atteints du SIDA, ii :surcharge du système réticuloendothélial par les sels de fer entraînant une synthèse accrue de prostaglandine E2 modifiant l'expression des antigènes HLA par les macrophages, et une diminution de l'interleukine 2, iii :augmentation de certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8)

ACCIDENTS NON-IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION

Ils sont de deux types : accidents infectieux par transmission bactérienne, virale ou parasitaire, accidents de surcharge.

LES ACCIDENTS INFECTIEUX peuvent être en rapport avec :

- **une transmission virale** :

- o de virus connus (hépatite B et C, VIH) dont le risque résiduel est devenu infime en raison d'un dépistage spécifique. Ce risque est évalué entre 1/1 700 000 et 1/3 500 000 pour le VIH, 1/640 000 pour l'HBs, entre 1/1 560 000 et 1/10 000 000 pour le VHC. Il est de 1 à 2/10 000 000 pour l'HTLV-1 et le CMV. Il est faible pour le parvovirus B19.
- o mais également de virus encore méconnus ou d'agents transmissibles non conventionnels (prions) dont le risque est encore difficile à apprécier.
 - . Il existe des risques émergents comme la transmission du West Nile Virus avec des cas d'encéphalopathies aux USA (virus retrouvé dans 6/100 000 dons, Var, France 2003). Une épidémie en cours en Italie peut réactualiser ce risque.
 - . Des expérimentations animales et des cas cliniques ont confirmé la possibilité de transmission par la transfusion des prions responsables de l'encéphalopathie spongiforme bovine ou variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

- **une infection bactérienne** par contamination du produit transfusé. Responsable d'un choc endotoxinique ou septique, elle peut être létale. Le rapport d'hémovigilance 2009 fait état d'une constante diminution des déclarations d'infections bactériennes (-0,3%) ; 10 cas suspectés ont été rapportés en 2009.

- la transmission d'une **parasitose** type paludisme est rarissime (1 cas observé en 4 ans). Le risque est exceptionnel pour la toxoplasmose. Les risques pour la *leishmaniose* et la *trypanosomiase* sont plus importants en pays d'endémie. Ainsi on a calculé un risque résiduel de 1500 contaminations par le Chikungunya/ 100 000 dons, à la Réunion en 2006.

LES ACCIDENTS DE SURCHARGE.

Ils peuvent être en rapport avec une **surcharge circulatoire** par transfusion trop rapide ou massive, tributaire de la fonction ventriculaire gauche du receveur, à l'origine d'un œdème pulmonaire de surcharge.

Les **surcharges citratées** par les solutions anticoagulantes contenues dans les unités sont devenues rares du fait d'une diminution de la teneur en citrate par les nouvelles techniques de préparation des PSL. Elles sont principalement à redouter lors des transfusions massives. Elles peuvent se manifester par des paresthésies, des tremblements, des troubles du rythme cardiaque.

La **surcharge potassique** due à l'augmentation du potassium dans les PSL lors de leur conservation est un risque lors des transfusions massives et selon le terrain du receveur. Il est recommandé de transfuser des CGR frais de moins de 5 jours chez le nouveau-né pour diminuer la libération de bilirubine et diminuer le taux de potassium pouvant entraîner une encéphalopathie.

Les transfusions chroniques en CGR sont à l'origine d'**hémochromatose** post-transfusionnelle. Une **dilution des plaquettes et des facteurs de coagulation** peuvent être à l'origine d'accidents hémorragiques.

CAS PARTICULIER DE LA TRANSFUSION MASSIVE

Il n'y a pas de consensus fort sur la définition d'une transfusion massive. Quelle que soit la définition retenue, la transfusion massive peut engendrer des complications spécifiques qui s'ajoutent aux complications déjà décrites.

Ce sont :

- **l'hypothermie**, dont les effets délétères chez le patient sont bien connus (diminution du métabolisme hépatique, augmentation du risque d'acidose, aggravation des troubles de l'hémostase, augmentation du risque de troubles du rythme cardiaque),
- **complications pulmonaires** d'étiologie multifactorielle (œdème pulmonaire hémodynamique, altération de la perméabilité capillaire, micro-agrégats leucoplaquettaires, conflit immunologique),
- **dyskaliémie**, la charge potassique augmente avec la durée de conservation des hématies. Une hyperkaliémie peut devenir préoccupante en cas d'acidose et/ou d'anurie.
- **hypocalcémie** par chélation du calcium par le citrate utilisé comme anticoagulant dans les poches. Les préparations actuelles sont plus pauvres en citrate et le risque d'hypocalcémie n'est réel qu'en cas de perturbation hépatique.
- risque augmenté d'**acidose métabolique**, car le sang est conservé sur citrate riche en acide.
- **altération de la diffusion de l'oxygène** : en effet, le sang conservé a une affinité importante pour l'O₂, par diminution en 2,3 DPG, ligand de l'hémoglobine, ce qui peut entraver l'extraction de l'O₂ par les cellules.
- suspicion d'un risque accru de **thrombose veineuse profonde et de SDRA** observé corrélé à la durée de conservation des produits.

EFFETS DU STOCKAGE DES PSL SUR LEUR QUALITÉ.

La conservation des PSL peut modifier certaines de leurs caractéristiques. Parmi ces modifications réversibles ou non, on peut citer notamment: la diminution des taux de 2-3 DPG et d'ATP, et du pH, des modifications des protéines et des lipides, une libération de K, d'hémoglobine, et d'autres composants cellulaires, des altérations des membranes et du cytosquelette.

Pour les concentrés plaquettaires, la déleucocytation et la diminution du volume plasmatique tendent à diminuer la fréquence des réactions mais les plaquettes participent aux processus de l'inflammation, en libérant des facteurs immunomodulateurs type cytokines, peuvent entraîner chez le receveur des réactions telles que frissons, hyperthermie et TRALI. La concentration de ces produits augmente significativement après 3 jours de conservation, ce qui conduit à utiliser les concentrés plaquettaires les plus jeunes possibles.

Pour les concentrés de globules rouges, on observe des modifications au-delà de 14 jours de conservation mais sans incidence reconnue chez les receveurs. Certains ont observé une augmentation de

la mortalité et des infections pulmonaires. Par contre il existe un risque réel en rapport avec une pul- lulation microbienne.

Si, à l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves d'effets délétères chez les patients recevant des produits « âgés », comme il apparaît dans une revue de la littérature récente portant sur 24 études publiées sur le sujet (Lelubre C et al, Transfusion 2009), un travail récent (Vlaar A et al, Anesthesiology 2010) apporte peut-être des preuves biologiques de ces possibles effets. Cet auteur a saigné des rats et les a retransfusés, soit immédiatement, soit après 14 jours, du sang stocké et conservé dans des modalités habituelles. Les rats ont été sacrifiés à la 6ème heure. Vlaar a mis en évidence chez les rats retransfusés avec du sang conservé 14 jours des lésions histologiques pulmo- naires, identiques à celles du TRALI, lésions non retrouvées après transfusion de sang frais. Mais il semble exister un effet de synergie entre transfusion de sang « âgé » et terrain « favorable » au TRALI, comme le fait suspecter l'observation de lésions pulmonaires comparables lors de la trans- fusion après un prétraitement par lipopolysaccharides . Si ces résultats se confirmaient, ils pourraient conduire les cliniciens cherchant à prévenir la survenue d'un TRALI, à réserver les produits les plus jeunes aux patients à risque majoré de TRALI, c'est-à-dire aux patients septiques.

QUE FAIRE APRÈS UNE TRANSFUSION ?

L'efficacité de la transfusion doit être vérifiée (NFS). La surveillance clinique doit se poursuivre à la recherche d'anomalies différées.

A la sortie du patient, celui-ci doit recevoir une information orale et écrite, cette dernière stipulant les produits reçus et indiquant la surveillance post-transfusionnelle (tests immuno-hématologi- ques : RAI recommandée 1 à 2 mois après la transfusion ; les sérologies anti-VIH, anti-VHC ne sont plus demandées à l'heure actuelle).

Les dossiers transfusionnel et d'hémovigilance doivent être mis à jour. Tout évènement doit être transmis au correspondant d'hémovigilance, même en cas d'imputabilité incertaine.

DIAGNOSTIC ET CONDUITE À TENIR DEVANT UNE TRANSFUSION MAL TOLÉRÉE

Les signes possibles traduisant une transfusion mal tolérée sont souvent peu spécifiques : hyperther- mie, frissons, agitation, sensation de chaleur, douleurs lombaires ou thoraciques, hypotension, col- lapsus, hypertension, nausées, vomissements, diarrhée, dyspnée, pâleur, prurit, urticaire, saigne- ment, tachycardie, coloration des urines.

L'observation d'un ou plusieurs de ces signes en cours de transfusion impose :

- l'arrêt de la transfusion, l'appel d'un médecin, le maintien d'une voie d'abord, la perfusion d'un soluté,
- un examen clinique avec température, pression artérielle, fréquence cardiaque, examen des urines,
- la saisie de l'unité en cours de transfusion et des contrôles effectués.
- la mise en place des mesures thérapeutiques.

Les unités transfusées sont transmises au laboratoire de bactériologie en cas de suspicion d'accident infectieux, au laboratoire d'immuno-hématologie en cas de suspicion d'accident immuno-hémolyti- que, accompagnées de prélèvements du patient. Les correspondants des différentes vigilances sont avertis.

Une déclaration (fiche d'incident transfusionnel, FIT) est faite dans les 48 heures au réseau d'hémo- vigilance.

AVANCÉES RÉCENTES DES GROUPES DE TRAVAIL DE L'AFSSAPS.

Avec la participation du *groupe de travail Allergie*, l'AFSSAPS a diffusé un courrier aux établissements de santé et aux responsables de sécurité transfusionnelle sur le risque de réactions graves lié à l'utilisation de PVA-BM (document disponible sur le site <http://www.afssaps.fr>).

Une mise au point du 02/06/2009 recommande que soit mentionnée sur l'ordonnance de PSL toute information sur le receveur afin que l'ETS puisse fournir une délivrance raisonnée. Les contre-indications sont : les allergies connues au bleu de méthylène, une réaction antérieure au bleu de méthylène sans exploration le disculpant, un déficit connu en G6PD chez l'adulte et l'enfant. Les précautions d'emploi sont : lors d'un contact parentéral antérieur avec le bleu de Méthylène, et en cas de micros angiopathies thrombotiques.

Une procédure d'exploration du 05/06/2009 des réactions allergiques graves (grade 3 et 4) doit être effectuée lors d'une transfusion comportant du PVA-BM : dosage de l'histamine à distance inférieure à 30 minutes sur tube EDTA, dosage de la tryptase entre 30 minutes et 2 heures sur tube EDTA ou sec et supérieur à 24 heures sur tubes identiques. A 6 semaines, des tests seront faits sur les poches de PVA-BM impliquées d'où l'importance de les garder à -20°C

Les avis du groupe de travail TRALI sur l'utilisation des PSL mono donneurs prélevés chez des femmes non nulligestes sont les suivants : les PSL mono donneurs sont ceux qui exposent le plus à un risque de TRALI. Les données 2007-2008 montrent que l'incidence liée aux PFC et aux CPA se situe entre 3 et 8 pour 105 produits. Une sous déclaration de cet EIR se profile par l'ampleur des variations régionales, on pourrait multiplier le chiffre par 4. Le groupe juge que la réintroduction de produits mono donneurs provenant de femmes non nulligestes expose à un risque de TRALI et estime qu'une étude devrait être réalisée. A l'heure actuelle, rien n'indique que les procédés de viro-atténuation utilisés pour un produit mono donneur diminuent le risque immunologique. Les dons d'aphérèse riches en plasma provenant de femmes non nulligestes devrait faire l'objet d'un dépistage des anticorps anti leucocytes et le groupe recommande la mise en place d'une définition consensuelle des méthodes de recherche des anticorps et de seuils transfusionnels. Un courrier a été envoyé le 3/12/2009 au président de l'EFS.

Le groupe de travail infections bactériennes transmises par la transfusion (IBTT) note que l'examen direct du PSL impliqué dans la suspicion de l'EIR n'est effectué qu'en cas de grade 3, il propose que le test soit réalisé quelle que soit la gravité de l'EIR et a diffusé une fiche sur les modalités de conservation des PSL en cas de survenue d'une IBTT (ou suspicion) en dehors des heures ouvrables des laboratoires (site <http://www.afssaps.fr>)

CONCLUSION

Entre 2000 et 2009, 78% des EIR d'imputabilité 2 à 4 sont déclarés en RFNH, allergies et apparition d'anticorps irréguliers. Pour les grades 3-4 d'imputabilité 3-4, une hausse des surcharges volémiques, des allergies et du TRALI est notable. Les déclarations d'infections bactériennes sont en baisse de 0,6% par an.

Le tableau III reprend l'évolution du nombre d'EIR entre 2000 et 2009

Cinquante pour cent des EIR en 2008 sont, selon l'AFSSAPS, d'imputabilité jugée certaine, et mettent en évidence la responsabilité respective des CGR et des plaquettes (80 et 11 %).

La sécurité transfusionnelle concerne différents acteurs, la survenue d'incidents graves (IG) dans la chaîne transfusionnelle peut entraîner des EIR de grade 1 à 4 s'il y a eu transfusion de PSL. 73 % des anomalies ou erreurs surviennent dans les établissements de santé

La déclaration des IG sans transfusion est faite dans 74 % des cas par les établissements de santé y compris les dépôts, 61 % concerne les erreurs d'identité puis viennent les non-respects de procédure (9 %), les anomalies de prescription, réception, transport (7 %)

Si certains éléments ne peuvent être contrôlés, le médecin et l'infirmier(ère) doivent rester vigilants car ils sont les derniers maillons de cette chaîne transfusionnelle auprès du patient.

En conclusion, les conséquences de la transfusion peuvent être donc multiples, allant de la simple inefficacité à l'accident mortel. La première cause de mortalité est l'association TRALI- accident de surcharge.

La gestion de la transfusion est en évolution constante ; la préparation et le mode de conservation des PSL sont évalués rigoureusement afin de diminuer le plus possible les risques immunologiques et infectieux. Le plasma viro-atténué par le bleu de méthylène semble cependant en cause dans certaines réactions allergiques.

Afin d'éviter au maximum les accidents liés à l'administration des PSL, il est nécessaire de bien garder à l'esprit les règles de la transfusion allant de la conservation à l'utilisation des produits.

La connaissance des signes ou symptômes liés aux complications de la transfusion est essentielle et permet d'agir au plus vite dans l'intérêt du patient.

RÉFÉRENCES

- Nouveautés en transfusion sanguine. **Gouézec H.** in : Journées Rennaises d'Anesthésie-Réanimation *Agora* 2009.

- Rapport annuel AFSSAPS Hémovigilance 2008

- Rapport annuel AFSSAPS Hémovigilance 2009

- **Hardy JF, De Moerloose P, Samama M et le Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire.** Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth.* 2004;51(4):293-310.

- Pratique nouvelle de la transfusion sanguine **JJ LEFRERE et P ROUGER** 3^{ème} édition collection *Abrégés* Edition MASSON 2009, p 88-89

- Transfusion sanguine, une approche sécuritaire. Sous la direction de JJ LEFRERE et P ROUGER. Collection Médecine Sciences. Edition John Libbey Eurotext 24/5/2000, p 361-367

- **Pillonel J, Brouard C, Laperche S, Barin F, Bernillon P, de Valk H; Groupe de Travail Afssaps, EFS, INTS et InVS.** Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux. *Transf Clin Biol* ; 2009 ; 16 :138-45.

- **Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL.** Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion.* 2009 Jul;49(7):1384-94.

- **Vlaar AP, Hofstra JJ, Levi M, Kulik W, Nieuwland R, Tool AT, Schultz MJ, de Korte D, Juffermans NP.** Supernatant of aged erythrocytes causes lung inflammation and coagulopathy in a "two-hit" in vivo syngeneic transfusion model. *Anesthesiology.* 2010 Jul;113(1):92-103.

- Sur le TRALI :

. Popovsky MA, Moore SB. *Transfusion.* 1985 ;25(6) :573-7.

. Muller JY, *Ann Fr Anesth Réanim.* 2004 ;23(12) :1131-2.

Tableau I : Distribution des 7808 EIR déclarés en 2009 par grade et imputabilité, quel que soit le niveau d'enquête

Par niveau de gravité

	Grade 1	grade 2	grade 3	grade 4	total %
Imputabilité 0	518	24	54	8	604(7,7%)
Imputabilité 1	1007	10	42	12	1071(13,7%)
Imputabilité 2	2113	143	99	8	2363(30,3%)
Imputabilité 3	1740	652	160	3	2555(32,7%)
Imputabilité 4	116	1057	41	1	1215(15,6%)
Total	5494(70,4%)	1886(24,2%)	396(5,1%)	32(0,4%)	7808(100%)
Nbre EIR pour 1000 PSL	1,84	0,63	0,13	0,01	2,62

Tableau II : Répartition par diagnostic des effets indésirables d'imputabilité 2 à 4 en 2009

Score d'imputabilité, N (%)

diagnostic	Imputabilité 2	Imputabilité 3	Imputabilité 4	total
Apparition d'anticorps irréguliers	114 (5,1%)	632 (25,5%)	1054 (87,1%)	1800 (30,5%)
RFNH	1000 (45,1%)	506 (20,4%)	2 (0,2%)	1508 (25,6%)
Allergie	464 (20,9%)	847 (34,2%)	51 (4,2%)	1362 (23,1%)
Incompatibilité immunologique	82 (3,7%)	182 (7,4%)	52 (4,3%)	316 (5,4%)
Dont ABO avec des CGR	3 (0,1%)	2 (0,1%)	6 (0,5%)	11 (0,2%)
Surcharge volémique	83 (3,7%)	161 (6,5%)	23 (1,9%)	267 (4,5%)
TRALI	13 (0,6%)	15 (0,6%)	14 (1,2%)	42 (0,7%)
Infection bactérienne	4 (0,2%)	2 (0,1%)	4 (0,3%)	10 (0,2%)
Infection virale		2 (0,1%)	1 (0,1%)	3 (0,1%)
Autres (effets immédiats ou retardés)	32 (1,4%)	27 (1,1%)	7 (0,6%)	66 (1,1%)
Inconnu	424 (19,1%)	102 (4,1%)	2 (0,2%)	528 (8,9%)
Total	2216 (100%)	2476 (100%)	1210 (100%)	5902 (100%)

Tableau III : Evolution du nombre des EIR de grade 1 à 4 et d'imputabilité 2 à 4, enquête terminée sur la période 2000-2009

Diagnostic	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2000-09*
Apparition d'anticorps irréguliers	1426	1427	1349	1201	1266	1430	1627	1732	1686	1800	5,69
RFNH	1768	1854	1817	1762	1068	1003	1202	1439	1501	1508	5,68
Allergie	1364	1400	1379	1545	1598	1443	1319	1375	1337	1362	5,37
Incompatibilité immunologique	353	305	259	257	292	288	258	284	238	316	1,08
Dont ABO	28	20	21	12	17	14	12	11	13	11	0,06
Surcharge volémique	174	180	168	209	191	208	219	253	277	267	0,82
Infection virale	219	189	100	54	44	24	15	8	3	3	0,25
TRALI	1	1	9	18	24	34	37	47	54	42	0,10
Infection bactérienne	40	21	16	35	13	6	8	11	9	10	0,06
Autres (immédiats ou retardés)	72	80	54	58	59	38	53	50	52	66	0,22
Inconnu	363	424	387	394	901	1005	745	565	552	528	2,23
Total	5780	5881	5538	5533	5456	5479	5483	5764	5709	5902	21,25

* nombre moyen d'EIR entre 2000et 2009 pour 10 000 PSL cédés

Tableau IV : Répartition des diagnostics des effets indésirables d'imputabilité 2 à 4 survenus entre 2000 et 2009 et % en fonction du type de PSL

Diagnostic	Pourcentage selon le type de PSL						
	Nombre Moyenne 2000-09	CGR	CPA	MCP/C PS	PVA	PFCs	Autres*
Apparition d'anticorps Irréguliers	1494	92,5%	4,1%	2,6%	0,1%	0,3%	0,4%
RFNH	1492	81,6%	15,0%	2,0%	0,4%	0,6%	0,4%
Allergie	1412	27,9%	61,2%	3,6%	2,8%	4,3%	0,1%
Inconnu	586	65,9%	28,6%	2,9%	0,6%	1,5%	0,4%
Incompatibilité immunologique	285	54,2%	38,7%	6,1%	0,3%	0,5%	0,2%
Dont ABO	16	66,7%	23,5%	2,5%	3,7%	3,1%	0,6%
Surcharge volémique	215	92,5%	4,9%	0,6%	0,6%	1,1%	0,4%
Infection virale	66	61,8%	0,5%	1,1%	0,0%	8,3%	28,4%
TRALI	27	57,3%	27,0%	2,2%	0,7%	11,6%	1,1%
Infection bactérienne	17	54,4%	37,3%	7,7%	0,0%	0,0%	0,6%
Autres (effets immédiats ou retardés)	58	57,9%	36,9%	1,2%	1,2%	0,7%	2,1%
Total	5653	67,8%	26,1%	2,8%	0,9%	1,7%	0,7%
Nbre pour 10 000 PSL cédés	21,4	18,1%	80,8%	39,1%	3,4%	7,0	