

**RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE**

# Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives

Les différents concentrés de globules rouges  
Les indications d'examens immuno-hématologiques à réaliser en vue d'une transfusion

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

**ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE**

**Novembre 2014**

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#).

<b>Grade des recommandations</b>	
<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication – information  
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Table des matières

Abréviations et acronymes.....	5
Préambule .....	7
<b>1 Quels sont les différents types de concentrés de globules rouges (CGR)? .....</b>	<b>8</b>
1.1 Matière première et produits intermédiaires des CGR.....	8
1.2 CGR homologue à usage clinique .....	9
<b>2 Quelles sont les transformations applicables aux CGR ? .....</b>	<b>17</b>
2.1 Irradiation .....	17
2.2 Préparation pédiatrique .....	21
2.3 Déplasmatisation.....	22
2.4 Réduction de volume.....	25
2.5 Cryoconservation.....	26
2.6 Sang reconstitué.....	28
<b>3 Quelles sont les qualifications applicables aux produits érythrocytaires ?.....</b>	<b>30</b>
3.1 Phénotypé RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1).....	30
3.2 Phénotype étendu (autres antigènes de groupes sanguins) .....	31
3.3 Compatibilisé .....	33
3.4 CMV négatif .....	34
<b>4 Quelles sont les évolutions des propriétés des produits érythrocytaires en fonction de leur durée de conservation ? .....</b>	<b>35</b>
4.1 Interaction contenant / contenu .....	35
4.2 Lésions de stockage des globules rouges .....	35
4.3 Impact clinique des lésions de stockage : Recirculation post-transfusionnelle des globules rouges.....	41
<b>5 Quelles sont les indications d'examens immuno-hématologiques à réaliser en vue d'une transfusion ? Argumentaire.....</b>	<b>42</b>
5.1 Nature des examens assurant la sécurité immunologique des transfusions de CGR .....	42
5.2 Rappel de la réglementation française.....	45
5.3 Points critiques relatifs aux examens d'immuno-hématologie .....	49
<b>6 Quelles sont les indications d'examens immuno-hématologiques à réaliser en vue d'une transfusion ? Recommandations .....</b>	<b>56</b>
6.1 Groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1.....	56
6.2 Recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers (RAI) .....	57
6.3 Phénotype étendu .....	57
6.4 Epreuve directe de compatibilité .....	58
6.5 Test direct à l'antiglobuline .....	58
6.6 Autres examens.....	58
Annexe 1. Méthode de travail .....	59
Annexe 2. Recherche documentaire.....	62
Annexe 3. Annexe sur l'intérêt de la qualification CMV négatif .....	63
Annexe 4. Systèmes de groupe sanguin .....	79

Références .....	80
Participants .....	85
Remerciements.....	88
Fiche descriptive .....	89

## Abréviations et acronymes

**Afssaps.** cf ANSM

**ANSM.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (anciennement Afssaps)

**ATBC.** Acetyl-tri-n-butylcitrate

**ATP.** Adénine Tri-Phosphate

**BNSPR.** Banque nationale de sang de phénotype rare

**BTHC.** Butyryl-tri-n-hexylcitrate

**Ca02.** Contenu du sang artériel en O<sub>2</sub>

**CD47.** Cluster de différenciation N° 47 = Integrin Associated Protein

**CGR.** Concentré de Globules Rouges

**CMV.** Cytomégalovirus

**CNAM.** Caisse nationale d'assurance maladie

**CNRGS.** Centre national de référence pour les groupes sanguins

**CP.** Concentré de Plaquettes

**CPDA-1.** Citrate Phosphate Dextrose Adénine -1 (milieu de conservation)

**CTSA.** Centre de transfusion sanguine des armées

**DAF.** Decay accelerating factor

**DEHP.** Di-[2-Ethylhexyl]-Phthalate

**DGS.** Direction générale de la santé

**DHOS.** Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

**DSST.** Digit Symbol Substitution Test

**EDC.** Epreuve Directe de Compatibilité au laboratoire

**EFS.** Etablissement français du sang

**ES.** Etablissement de santé

**ET.** Episode transfusionnel

**ETS.** Etablissement de Transfusion Sanguine

**EVA.** Ethyl Vinyl Acétate

**FY.** Système de groupe sanguin Duffy

**GBEA.** Guide de bonne exécution des analyses

**GPB.** Glycophorine B

**GVH.** Graft Versus Host Disease (= maladie du greffon contre l'hôte)

**Gy.** Gray

**HAS.** Haute autorité de santé

**Hb.** Hémoglobine

**HLA.** Human leukocyte antigens

**IAP.** Integrin Associated Protein = CD47

**IgA.** Immunoglobuline A

**JK.** Système de groupe sanguin Kidd

**JORF.** Journal officiel de la République française

**KEL.** Système de groupe sanguin Kell

**LE.** Système de groupe sanguin Lewis

**LW.** Protéine porteuse du groupe sanguin Lansteiner-Wiener = ICAM-4 = CD242

**MNS.** Système de groupe sanguin MNSs

**MP.** Microparticules

**NO.** Monoxyde d'azote

**O<sub>2</sub>.** Oxygène

**P50.** Pression partielle en oxygène correspondant à une saturation de l'hémoglobine de 50%

**PCR.** Polymerase Chain Reaction

**PO<sub>2</sub>.** Pression d'oxygène

**PSL.** Produit Sanguin Labile

**P-Sup.** Borne supérieure de l'intervalle de confiance calculée en utilisant la distribution de Poisson au risque = 0,05. Appliqué au contrôle qualité de la déleucocytation des CGR, ce calcul permet d'assurer avec un degré de confiance de 95 % que le pourcentage de valeurs dépassant le seuil de 106 leucocytes/PSL est inférieur à la valeur de P-estimation du niveau de qualité du processus de préparation (3%).

**PVC.** Chlorure de polyvinyle

**RAI.** Recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers

**RH.** Système de groupe sanguin Rhésus

**RhAG.** Rh associated glycoprotein

**SAGM.** Saline Adenine Glucose Mannitol (milieu de conservation)

**T.** Type de polyagglutinabilité des globules rouges

**TNF-alpha.** Tumor necrosis factor - alpha

**TRALI.** Syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnelle (Transfusion-Related Acute Lung Injury)

**UA.** Unité Adulte

**UE.** Unité Enfant

**VHB.** Virus de l'hépatite B

**VHC.** Virus de l'hépatite C

**VIH.** Virus de l'immunodéficience humaine

## Préambule

### Contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

Cette recommandation de bonne pratique sur le thème « Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives » a été inscrite au programme de travail 2012 de la Haute Autorité de Santé (HAS, service des bonnes pratiques professionnelles) à la demande de la Direction Générale de la Santé (Sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé – Bureau Eléments et produits du corps humain PP4). L'Etablissement français du sang est associé à cette demande en tant qu'opérateur civil unique français pour la collecte, la qualification, la préparation et la distribution des produits sanguins labiles (PSL). Il était demandé à la HAS d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 intitulée « Transfusions de globule rouges homologues : produits, indications, alternatives ». En effet, les différents procédés de préparation des PSL dont les globules rouges en matière de sécurité sanitaire comme immunologique ne sont pas toujours connus des prescripteurs, et il devient nécessaire d'actualiser ces recommandations du fait de l'évolution de thérapeutiques médico-chirurgicales et des nouveaux produits sanguins.

### Objectifs de la recommandation

L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 intitulée « Transfusions de globule rouges homologues : produits, indications, alternatives »

Il s'agit d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés, et d'harmoniser les pratiques professionnelles.

Les recommandations devront :

- Clarifier les champs de prescription de transfusion et de conseil transfusionnels ;
- Proposer des stratégies ciblées en fonction des populations de malades ;
- Proposer des alternatives à la transfusion sanguine

Cette recommandation vise à répondre, concernant les concentrés de globules rouges, aux questions suivantes :

- Quels sont les différents types de concentrés de globules rouges (CGR)?
- Quelles sont les transformations applicables aux produits érythrocytaires ?
- Quelles sont les qualifications applicables aux produits érythrocytaires ?
- Quelles sont les évolutions des propriétés des produits érythrocytaires en fonction de leur durée de conservation ?

Cette recommandation vise à répondre, concernant les examens immuno-hématologiques, à la question suivante :

Quelles sont les indications d'examens à réaliser en vue d'une transfusion ?

### Patients concernés

Toutes les personnes pouvant bénéficier d'une transfusion de globules rouges.

### Professionnels concernés

Ensemble des prescripteurs potentiels de globules rouges, médecins et professionnels exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.

# 1 Quels sont les différents types de concentrés de globules rouges (CGR)?

Conformément aux dispositions de l'article L. 1221-8 du code de la santé publique, la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL) est fixée par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), après avis de l'Établissement français du sang (EFS), et publiée au Journal officiel de la République française (JORF) (1).

Ces PSL sont préparés selon les bonnes pratiques transfusionnelles dont les principes, visés à l'article L. 1223-3 du Code de la santé publique, sont définis par décision de l'ANSM après avis de l'EFS et du CTSA (2).

Cette liste distingue :

- Les PSL homologues et autologues ;
- Les qualifications et les transformations qui, appliquées aux PSL homologues et autologues mentionnés, permettent de compléter et de modifier leurs caractéristiques afin de répondre à des utilisations thérapeutiques spécifiques.

Cette liste des PSL est régulièrement complétée et actualisée en fonction de l'évolution des connaissances et des techniques.

## 1.1 Matière première et produits intermédiaires des CGR

### 1.1.1 Sang total homologue

Le sang total contient une grande quantité de globules rouges, que l'on exprime en grammes d'hémoglobine : entre 48 et 90 grammes. Il a été le produit très majoritairement utilisé jusqu'à la fin des années 1960, avant la généralisation de l'emploi des matériels plastiques de prélèvement.

Les lésions de stockage du sang total affectant les globules rouges, les leucocytes, les plaquettes et les protéines plasmatiques sont rapides et importantes, notamment par la formation de micro-agrégats et la libération de cytokines plaquettaires et leucocytaires. Ceci impose d'utiliser un tel produit dans un délai inférieur à 24 heures après le prélèvement, ce qui s'avère en pratique inatteignable eu égard à l'ensemble des contrôles devant être réalisés sur les dons de sang.

Le sang total n'est donc en pratique pas disponible aujourd'hui pour l'usage clinique, à l'exception de certaines transfusions réalisées dans le contexte d'opérations militaires extérieures, selon un protocole mis en place par le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) (3-5).

### 1.1.2 Concentré de globules rouges (CGR) homologue non transformé

Un concentré de globules rouges (CGR) est une suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total, par séparation du plasma ou bien directement dans le cadre d'un prélèvement d'aphérèse. Un CGR contient une quantité résiduelle de plasma, ainsi que des plaquettes et des leucocytes.

Le CGR non transformé peut être utilisé aujourd'hui en France uniquement dans le cadre de rares programmes spécifiques de transfusion pré-greffe d'organe, où la transfusion de CGR non transformé a pour but d'induire un effet immunomodulateur lié à la présence de leucocytes (6).

En règle, le CGR non transformé est un produit intermédiaire, non disponible pour l'usage clinique. Pour être utilisable, il est modifié systématiquement par deux transformations, à savoir la déleucocytation et l'ajout d'une solution supplémentaire de conservation



Comme dans le cas du sang total homologue, ce produit n'est en pratique pas disponible aujourd'hui pour l'usage clinique. Il doit être préparé en CGR.

## 1.2 CGR homologue à usage clinique

### 1.2.1 Les différentes méthodes de préparation

Les CGR à usage clinique peuvent être préparés à partir de don de sang total ou à partir de prélèvement d'aphérèse. Dans les deux cas, les CGR font systématiquement l'objet d'une déleucocytation.

En règle générale, les CGR font également l'objet d'une deuxième transformation : l'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide. En France, cette solution est composée de chlorure de sodium, d'adénine, de glucose et de mannitol : solution SAG-Mannitol (SAG-M).

Beaucoup plus rarement, pour certaines situations de néonatalogie, cette deuxième transformation n'est pas réalisée, et les CGR sont en solution anticoagulante et de conservation composée de citrate, phosphate, dextrose et adénine (CPDA-1).

A noter que, du fait que les CGR à usage clinique sont systématiquement déleucocytés, leur dénomination abrégée, dans le texte des caractéristiques des PSL, est officiellement CGRD. Cependant, dans ce texte, par simplification par rapport au texte des caractéristiques, le « D » de la dénomination abrégée signifiant déleucocyté a été retiré. Nous parlerons donc de CGR.

Par souci de simplification, le terme « CGR » mentionné dans ce texte concerne les CGR en solution SAG-M. Lorsque les CGR en solution CPDA-1 sont concernés, la mention explicite de la suspension en solution CPDA-1 est indiquée.

A partir du sang total, la préparation des CGR est réalisée dans un délai après le prélèvement le plus souvent compris entre 2 heures et 24 heures, le sang total étant maintenu avant séparation à une température comprise entre 18°C et 24°C. Plus rarement, les CGR peuvent être préparés au-delà de 24 heures et au plus tard 72 heures après le prélèvement, la conservation du sang total devant alors se situer entre 2°C et 10°C.

Deux méthodes principales sont utilisées :

- Filtration du sang total (7) : Cette méthode comporte trois temps :
  - déleucocytation par filtration du sang total ;
  - centrifugation forte pour séparer le plasma du concentré de globules rouges ;
  - ajout de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide.
- Filtration du concentré de globules rouges (8) : cette méthode comporte également trois temps :
  - Centrifugation forte pour séparer trois composants : plasma, couche leuco-plaquettaire et concentré de globules rouges ;
  - ajout de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide au concentré de globules rouges ;
  - déleucocytation par filtration du concentré de globules rouges en suspension dans la solution supplémentaire de conservation en phase liquide.

A partir d'un prélèvement d'aphérèse, la préparation de CGR peut être réalisée par deux méthodes :

- Erythraphérèse simple (9) : le prélèvement d'aphérèse est entièrement conçu pour le recueil exclusif de globules rouges permettant de préparer deux CGR . Cette méthode procède en quatre temps :
  - recueil de globules rouges contenant un minimum de plasma résiduel ;
  - ajout de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide ;

- déleucocytation par filtration du concentré de globules rouges en suspension dans la solution supplémentaire de conservation en phase liquide ;
- séparation du produit ainsi obtenu en deux CGR de contenu égal en hémoglobine

En pratique, les critères de sélection des donneurs en termes de concentration en hémoglobine et en ferritine ainsi que de volume sanguin sont très contraignants, limitant le nombre de donneurs éligibles. De surcroît, ce type de prélèvement a été associé à une proportion plus importante d'effets indésirables donneurs que les autres prélèvements d'aphérèse (10). Ces éléments ont conduit à ce que ce mode de préparation, bien qu'autorisé par l'ANSM, soit en pratique exceptionnellement utilisé en France.

- Erythraphérèse combinée (11) : dans ce cas, le CGR est préparé à partir de globules rouges prélevés par aphérèse, un ou deux autres constituants sanguin (plasma et/ou plaquettes) ayant également été prélevé(s) chez le donneur dans l'objectif de préparer au moins deux produits : un CGR, et un plasma ou un concentré de plaquettes. Les globules rouges prélevés sont transformés de la même façon que lors de l'aphérèse simple de globules rouges :
  - ajout de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide ;
  - déleucocytation par filtration du concentré de globules rouges en suspension dans la solution supplémentaire de conservation en phase liquide.

Ce mode d'obtention n'a pas les contraintes majeures de critères de sélection des donneurs de l'aphérèse simple de globules rouges. C'est le mode d'obtention de globules rouges d'aphérèse généralement utilisé en France.

Le tableau 1 indique comment les différents procédés de préparation des CGR par l'EFS étaient répartis en 2012 (12) :

Procédé de préparation	CGR Unités Adultes préparés année 2012	
	nombre	%
Filtration du CGR	1 106 791	44 %
Filtration du sang total	1 386 743	55 %
Erythraphérèse	26 944	1 %
Total	2 520 478	100 %

**Tableau 1. Répartition du nombre de CGR préparés par l'EFS en 2012 en fonction des trois principaux procédés de préparation**

Tous ces modes de préparation permettent de préparer des CGR répondant aux caractéristiques des CGR (1).

On distingue, en fonction de leur volume et leur contenu en hémoglobine, deux types de CGR : l'unité adulte et l'unité enfant.

## 1.2.2 Caractéristiques communes à tous les CGR

- Hématocrite compris entre 50 % et 70 % ;

- Taux d'hémolyse dans le produit mesuré à la fin de la durée de conservation inférieur à 0,8% de la quantité d'hémoglobine totale ;
- La température du produit doit être maintenue entre + 2°C et + 6°C pendant la durée de conservation ;
- La durée de conservation maximale avant délivrance est de 42 jours à compter de la fin du prélèvement, dans le cas de l'utilisation de la solution SAG Mannitol ;
- En cas d'ouverture intentionnelle de la poche, lors de la préparation ou pendant la conservation, le concentré de globules rouges unité adulte peut être conservé au maximum 24 heures ;
- Enfin, la transfusion d'un CGR délivré doit impérativement débiter dans les 6 heures suivant l'arrivée dans le service clinique, si le transport a été réalisé selon les bonnes pratiques.

### **1.2.3 Caractéristiques communes aux CGR homologues unité adulte (UA)**

Dénomination abrégée : CGR.

#### **► Contenu en hémoglobine**

Il est réglementairement au minimum de 40 g.

#### **► Volume**

Il n'y a pas de limite inférieure fixée réglementairement. Le volume est mentionné sur l'étiquette du CGR.

#### **► Contenu en leucocytes**

Il est réglementairement inférieur à un million de leucocytes par CGR dans au moins 97 % de la production, avec un degré de confiance de 95 %.

### **1.2.4 Caractéristiques communes aux CGR homologues unité enfant (UE)**

Dénomination abrégée : CGR UE. Ses caractéristiques ne diffèrent du CGR que pour le contenu en hémoglobine et le volume.

Il est important de noter que, *a priori*, dans l'organisation de la transfusion sanguine en France, l'objectif est de préparer exclusivement des CGR UA. Cependant, un petit nombre de CGR ayant un contenu en hémoglobine inférieur à 40 g est régulièrement produit, et ils sont donc reclassés en CGR UE. Cette dénomination a été adoptée pour indiquer que la quantité d'hémoglobine n'est pas celle que l'on attend pour la transfusion d'un patient adulte. Cependant, la transfusion de ces CGR UE peut être réalisée chez l'adulte comme chez l'enfant. Si un adulte reçoit un tel CGR UE, cela informe juste le prescripteur que la quantité d'hémoglobine transfusée est inférieure à la situation habituelle.

#### **► Contenu en hémoglobine**

Il est fixé réglementairement supérieur ou égal à 22 g et inférieur à 40 g.

#### **► Volume**

Le volume minimal est fixé réglementairement à 75 mL.

### **1.2.5 Résultats des contrôles de qualité relatifs aux différentes méthodes d'obtention de CGR**

Les données présentées dans cette section sont issues des documents « Contrôle qualité des PSL préparés par l'EFS. Bilan national 2013 (pour les CGR) » (13), « Contrôle qualité des PSL

préparés par l'EFS. Bilan national 2012 » (12), et « Contrôle qualité des PSL préparés par l'EFS. Bilan national 2010 » (14). Elles permettent de constater comment la production de CGR répond aux caractéristiques réglementaires et de connaître les valeurs moyennes des différents paramètres critiques des caractéristiques des CGR tels que le contenu en hémoglobine, le volume, l'hématocrite et le contenu en leucocytes en fonction du procédé de préparation. De surcroît, elles permettent d'avoir un aperçu de l'évolution de ces différents paramètres depuis 2007.

## ► Respect des caractéristiques

### Contenu en hémoglobine

En moyenne, il est de  $55,1 \pm 7,4$  grammes, la valeur maximale étant de 84 grammes.

Selon le procédé de préparation, tel qu'indiqué dans la figure 1, le contenu moyen en hémoglobine est statistiquement différent :  $47,6 \pm 2,7$  g pour les CGR d'aphérèse combinée,  $52,5 \pm 5,9$  g pour les CGR préparés par filtration du CGR et  $60 \pm 6,5$  g pour les CGR préparés par filtration du sang total.

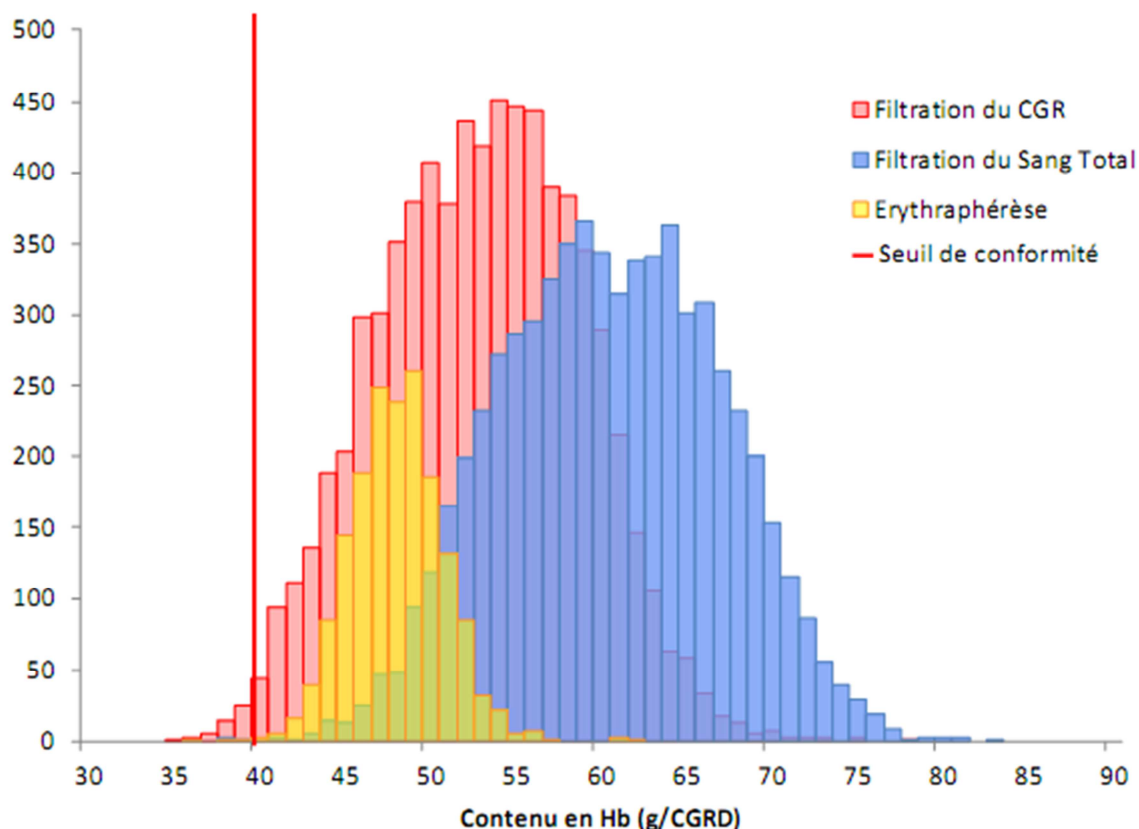


Figure 1. Répartition du contenu en hémoglobine des CGR selon le procédé de préparation en 2012

Le taux de non-conformité (contenu en hémoglobine inférieur à 40 g) est également différent selon le procédé de préparation : 0,29 % pour les CGR d'aphérèse combinée, 1,01 % pour les CGR préparés par filtration du CGR et 0,06 % pour les CGR préparés par filtration du sang total.

### Volume

Pour rappel, il n'y a pas de limite inférieure fixée réglementairement.

Le volume moyen est de  $284 \pm 28$  mL, les valeurs extrêmes étant de 198 et 388 mL.

Selon le procédé de préparation, tel qu'indiqué dans la figure 2, le volume moyen est statistiquement différent :  $250 \pm 11$  mL pour les CGR d'aphérèse combinée,  $271 \pm 19$  mL pour les CGR préparés par filtration du CGR et  $309 \pm 20$  mL pour les CGR préparés par filtration du sang total.

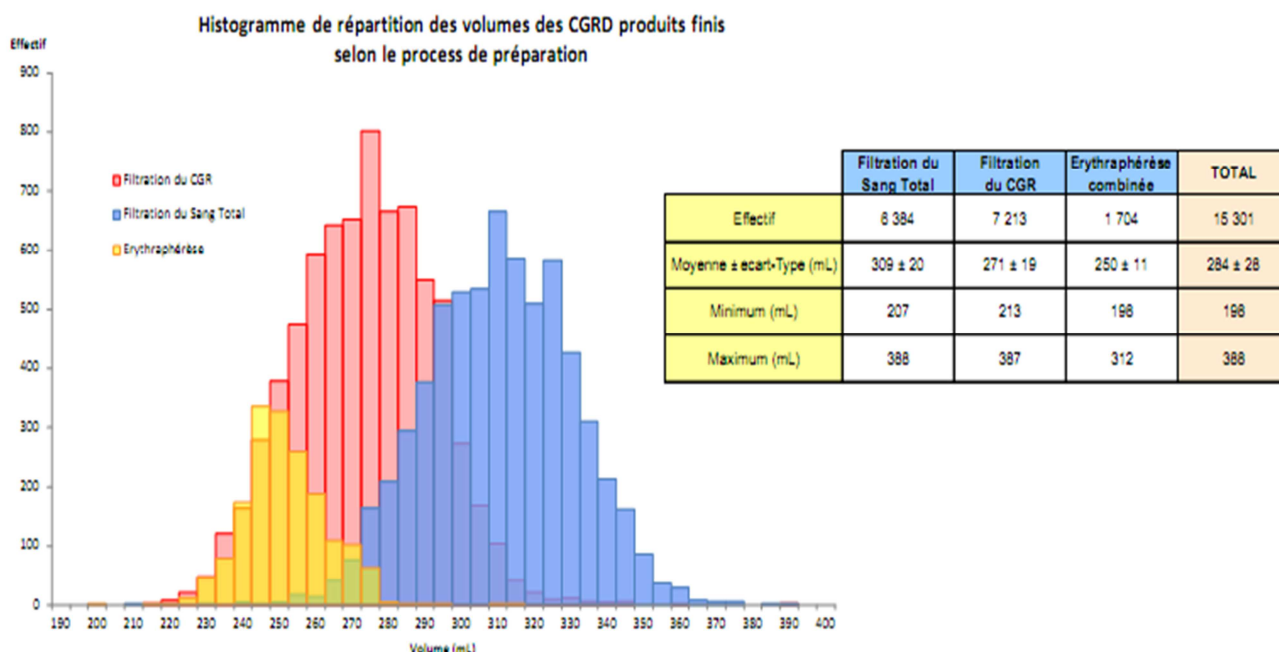


Figure 2. Répartition des volumes des CGR selon le procédé de préparation en 2012

### Hématocrite

En moyenne, il est de  $59,2 \pm 3,1$  %.

L'hématocrite moyen, bien que statistiquement différent selon le procédé de préparation, reste dans des valeurs très proches :  $57,6 \pm 2,5$  % pour les CGR d'aphérèse combinée,  $59,1 \pm 3$  % pour les CGR préparés par filtration du CGR et  $59,6 \pm 3,3$  % pour les CGR préparés par filtration du sang total.

### Contenu en leucocytes

La médiane est de  $0,050 \cdot 10^6$  leucocytes, et les contrôles effectués sur la production de routine permettent d'assurer que plus de 99 % de la production contient effectivement moins d'un million de leucocytes résiduels (P-Sup = 0,88%).

Là encore, les différents procédés de préparation diffèrent de façon significative, les meilleures performances étant observées avec les CGR d'aphérèse combinée (médiane =  $0,038 \cdot 10^6$  leucocytes), devant les CGR préparés par filtration du CGR (médiane =  $0,039 \cdot 10^6$  leucocytes) et les CGR préparés par filtration du sang total (médiane =  $0,078 \cdot 10^6$  leucocytes).

### Hémolyse à péremption

En moyenne, l'hémolyse à péremption est de  $0,4 \pm 0,3$  %, la valeur minimale étant de 0,1 % et la maximale de 3,4 %.

Selon le procédé de préparation, l'hémolyse à péremption est statistiquement différente :  $0,2 \pm 0,1$  % pour les CGR d'aphérèse combinée,  $0,3 \pm 0,2$  % pour les CGR préparés par filtration du CGR et  $0,4 \pm 0,3$  % pour les CGR préparés par filtration du sang total.

Le pourcentage de non-conformité pour le critère de l'hémolyse à péremption est également différent selon le procédé de préparation : 0 % pour les CGR d'aphérèse combinée, 0,2 % pour les CGR préparés par filtration du CGR et 8,6 % pour les CGR préparés par filtration du sang total.

### **Conclusion concernant le respect des caractéristiques**

Chaque procédé de préparation présente des qualités et des défauts en regard des paramètres critiques relatifs à la qualité des CGR que sont le contenu en hémoglobine, la quantité de leucocytes résiduels et le taux d'hémolyse à péremption :

- Les CGR préparés par aphaérèse ont les meilleures performances en termes de taux d'hémolyse à péremption et de leucocytes résiduels, mais la moins bonne en termes de contenu en hémoglobine ;
- Les CGR préparés par filtration du sang total ont les meilleures performances en termes de contenu en hémoglobine, mais les moins bonnes performances en termes de leucocytes résiduels et de taux d'hémolyse à péremption ;
- Les CGR préparés par filtration du CGR restent toujours en position médiane pour les trois critères concernés.

Sachant que ces différents procédés de préparation sont mis en place dans le cadre d'une stratégie plus globale permettant d'organiser la production de concentrés de plaquettes à partir de don de sang total et d'optimiser l'approvisionnement en fonction des groupes sanguins, il n'apparaît pas possible de privilégier l'un d'entre eux au seul vu des résultats des contrôles de qualité. En revanche, les voies d'amélioration de production sont recherchées pour le contenu en hémoglobine des CGR d'aphérèse et pour le taux d'hémoglobine à péremption des CGR préparés à partir de sang total filtré.

### **► Evolution dans le temps**

L'examen des données du contrôle qualité des PSL préparés par l'EFS ne montre pas de variation notable en matière d'hématocrite, de volume et de contenu en leucocytes. Seuls deux paramètres de contrôle ont des modifications qui méritent d'être notées : le contenu en hémoglobine et le taux d'hémolyse à péremption.

### **Contenu en hémoglobine**

La figure 3 indique l'évolution de ce paramètre pour les CGR préparés par l'EFS de 2007 à 2013.

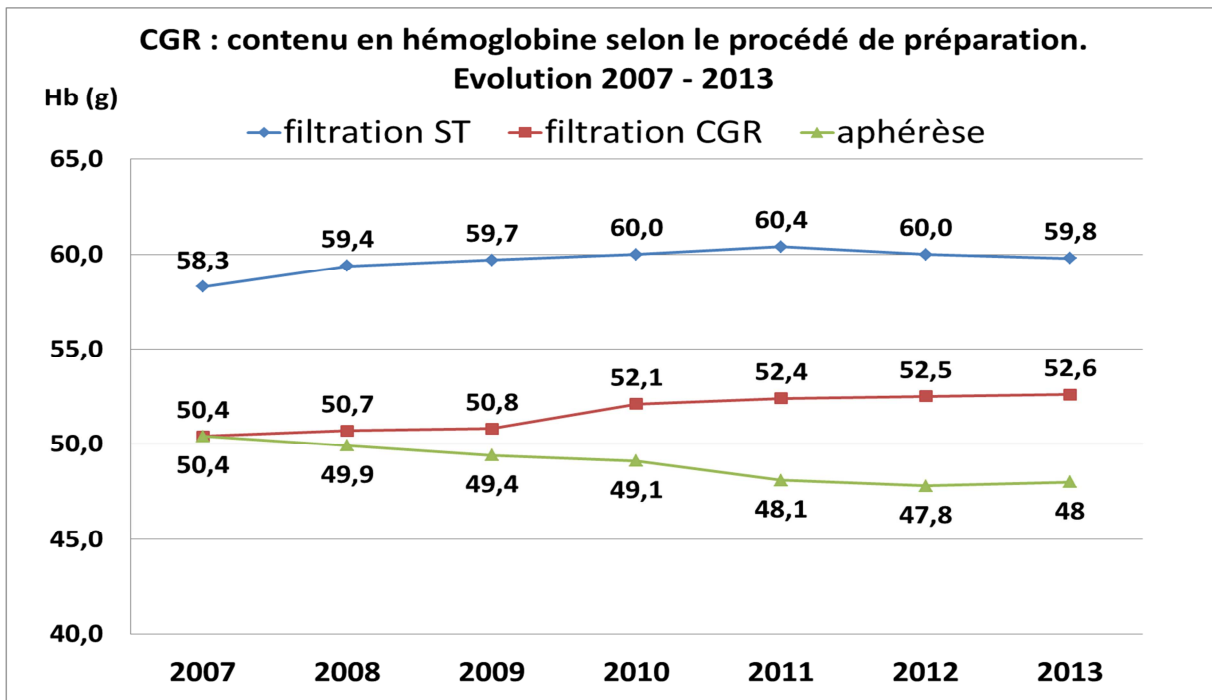


Figure 3. Évolution du contenu en hémoglobine des CGR préparés par l'EFS en fonction du procédé de préparation

On peut noter une augmentation du contenu en hémoglobine pour les deux procédés de préparation à partir de sang total, avec un gain du contenu moyen d'hémoglobine de 1,5 g pour le procédé de filtration du sang total et de 2,2 g pour le procédé de filtration de CGR. Les documents de contrôle de qualité ne permettent pas de savoir la part de l'évolution des méthodes de préparation et celle de l'évolution de la concentration d'hémoglobine chez les donneurs de sang dans cette amélioration.

En revanche, les CGR obtenus par prélèvement d'aphérèse voient leur contenu moyen en hémoglobine régulièrement décroître, la diminution sur 5 ans étant de 2,4 g. La quantité moyenne d'hémoglobine prélevée par cette méthode, qui était égale à celle obtenue par filtration de CGR en 2007, lui est inférieure de 4,6 g en 2012. Il ne fait pas de doute que cette différence peut être rapidement réduite en modifiant les conditions d'obtention des CGR par apheresis.

### Hémolyse à péremption

Le tableau 2 indique le pourcentage observé de CGR non conformes pour ce critère en 2010, 2012 et 2013 :

Tableau 2. Pourcentage de CGR non conformes pour le taux d'hémolyse à péremption selon le procédé de préparation en 2010, 2012 et 2013.

hémolyse à péremption	% de non-conformité selon le procédé de préparation		
	filtration ST	filtration CGR	aphérèse
2010	10,5	4,7	0,0
2012	8,6	0,9	0,0
2013	7,8	2,4	0,0

Une réduction importante du taux de non-conformité a été obtenue pour les CGR préparés par filtration de CGR. L'amélioration est plus modeste pour les CGR obtenus par filtration de sang total.

Dans ce cas, cette amélioration est très certainement en lien avec l'évolution des méthodes de préparation et de conservation des CGR.



## 2 Quelles sont les transformations applicables aux CGR ?

Une « transformation » est une opération complémentaire du processus de préparation initiale appliquée à un CGR permettant d'obtenir un ou plusieurs autres CGR dont les caractéristiques ont été modifiées en quantité (quantité d'hémoglobine, volume, protéines plasmatiques) ou en qualité (déplasmatisation, irradiation, etc.). Les diverses transformations sont généralement cumulables.

En France, deux transformations sont réalisées de façon quasi-systématique (cf. supra 1.2) pour les CGR : la déleucocytation et l'ajout d'une solution supplémentaire de conservation. Ces deux transformations sont considérées comme essentielles pour réduire et retarder les lésions de stockage, et pour réduire les effets indésirables liés à la présence de plasma et de leucocytes.

La plupart des autres transformations conduit à une perte d'une partie du principe actif des CGR, le contenu en hémoglobine. De surcroît, les lésions de stockage peuvent s'accroître après transformation.

Une transformation peut modifier la durée de conservation du produit avant utilisation.

Pour toutes ces raisons, il est important de connaître les indications des transformations, afin d'éviter de les prescrire inutilement.

Les transformations des CGR sont listées dans l'ordre de fréquence de leur réalisation.

### 2.1 Irradiation

Dénomination abrégée : CGR Irradié ou CGR UE Irradié.

#### 2.1.1 Définition et description

L'irradiation consiste à exposer un CGR à une source de rayonnement ionisant. La dose reçue mesurable en chaque point de la zone d'irradiation doit être comprise entre 25 et 45 grays. La source de rayonnement ionisant peut être remplacée par l'exposition aux rayons X. Le CGR irradié doit satisfaire aux caractéristiques du produit d'origine.

Pour les concentrés de globules rouges unités adultes ou les produits issus de leurs transformations à l'exception de la préparation pédiatrique, si l'irradiation est réalisée avant le 15<sup>ème</sup> jour après le prélèvement, le délai maximal entre la fin de l'irradiation et l'utilisation est identique au délai de conservation du produit de base correspondant.

Dans le cas de la transformation pour une préparation pédiatrique, et pour le concentré de globules rouges unité enfant ou les produits issus de ses transformations, si l'irradiation est réalisée avant le 15<sup>ème</sup> jour après le prélèvement, le délai maximal entre la fin de l'irradiation et l'utilisation est de 28 jours.

Si l'irradiation est réalisée au-delà du 15<sup>ème</sup> jour après le prélèvement, le délai maximal entre la fin de l'irradiation et l'utilisation est de 24 heures.

Ces règles ont été établies en raison des lésions des globules rouges provoquées par l'irradiation, et notamment une augmentation de l'hémolyse *in vitro* après irradiation, traduite également par l'augmentation dans le milieu extracellulaire du potassium et de la LDH. Cependant, au moment où elles ont été établies, s'il existait des données sur ces lésions, aucun travail systématique n'avait été réalisé pour analyser l'impact réel du délai de conservation avant irradiation. Il s'agissait donc de règles de prudence non basées sur l'expérience, basées sur le principe que les lésions étaient d'autant plus graves que la durée de conservation avant irradiation était longue, et qui visaient à préserver l'injection de trop fortes concentrations de potassium.

Il faut noter que d'autres pays ont institué également des règles de prudence un peu différentes :

- L'AABB (American Association of Blood Banks) considère que l'irradiation peut être réalisée à n'importe quel moment de la conservation, mais que les CGR irradiés ne peuvent être conservés au-delà de vingt-huit jours après l'irradiation (15) ;
- Les recommandations britanniques de 2011 sont plus restrictives : les CGR peuvent être irradiés jusqu'au quatorzième jour de conservation, puis ne peuvent être conservés que quatorze jours après irradiation (16) ;
- Enfin, le conseil de l'Europe, dans sa 17<sup>ème</sup> édition du guide sur la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité en transfusion sanguine, préconise que les CGR puissent être irradiés jusqu'au vingt-huitième jour de conservation, que leur transfusion soit réalisée le plus rapidement possible après irradiation, et qu'enfin, indépendamment de la date de l'irradiation, aucun CGR irradié ne soit transfusé au-delà du vingt-huitième jour de conservation (17).

Ces recommandations font en fait suite à deux travaux publiés en 2011. Dans le premier, 160 CGR déleucocytés conservés en solution SAG-M sont étudiés. Toutes les irradiations sont faites avec une énergie de 30 Gy. 40 CGR sont irradiés à J14 de conservation, 40 à J28, 40 à J35 et 40 servent de contrôle. Ces auteurs montrent que l'irradiation est la cause d'une augmentation marquée immédiate de l'hémolyse, justifiant d'une restriction du délai de conservation après irradiation par rapport aux CGR non irradiés (18). Dans un deuxième travail, la même équipe réalise une expérience analogue avec des CGR conservés dans la solution de conservation PAGGS-M (phosphate, adénine, glucose, guanosine, saline et mannitol), connue pour mieux préserver les CGR *in vitro* que la solution SAG-M. Malgré cette mesure supplémentaire, la cinétique de l'hémolyse n'est pas modifiée par rapport à la première publication (19).

Un travail plus récent complète ces données (20) : 896 CGR déleucocytés et conservés en solution SAG-M sont étudiés. L'irradiation est effectuée à une énergie de 25 Gy. Les CGR sont irradiés après 8 à 40 jours de conservation, et conservés jusqu'au 42<sup>ème</sup> jour après le don. 40 produits (4,5 %) ont un niveau d'hémolyse en fin de conservation supérieur à la limite réglementaire (en Europe, aux Etats-Unis et au Canada) de 0,8 %. Une analyse par régression linéaire multiple a permis d'identifier que le délai de conservation après irradiation est la variable la plus prédictive d'une hémolyse hors-norme, les autres variables prédictives étant la conservation avant irradiation, le fait que le donneur soit de sexe masculin et l'âge du donneur de CGR. Cette étude identifie clairement que l'effet de l'irradiation sur l'hémolyse – et donc sur son corollaire, le relargage de potassium – est très rapide, le niveau d'hémolyse atteignant dès le troisième jour après irradiation des valeurs observées couramment à péremption en l'absence d'irradiation, quelle que soit la durée de conservation avant irradiation. Ce comportement est très différent de celui des CGR non irradiés, pour lesquels l'élévation du potassium extracellulaire est quasiment linéaire (21). A noter qu'au-delà du fait d'être le reflet de la perte en hémoglobine fonctionnelle, l'augmentation du potassium extra-cellulaire dans les globules rouges est vraisemblablement associée à des effets indésirables chez le receveur pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, même si cette association est difficile à démontrer formellement (22).

En conclusion, la probabilité d'une hémolyse importante augmentant avec le temps de conservation après irradiation, il paraît utile de réviser les conditions d'utilisation réglementaires des CGR irradiés au vu de l'évolution récente des connaissances. Par ailleurs, ces données incitent à respecter strictement les indications de l'irradiation, et à restreindre l'utilisation de CGR irradiés chez des patients pour lesquels ils ne sont pas indiqués aux seules situations où une compatibilité immuno-hématologique est indispensable et où il n'y a pas de CGR non irradié compatible disponible.

### 2.1.3 Objectif de l'irradiation

L'objectif de l'irradiation est de prévenir l'apparition d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) post-transfusionnelle chez les patients à risque de développer cette complication.

## 2.1.4 Recommandation

Dénomination abrégée : CGR Irradié.

### ► Définition et description

L'irradiation consiste à exposer un CGR à une source de rayonnement ionisant. La dose reçue mesurable en chaque point de la zone d'irradiation doit être comprise entre 25 et 45 Grays.

En raison des lésions induites, et notamment une libération de potassium, le délai d'utilisation après irradiation doit être le plus court possible, notamment en néonatalogie.

### ► Prescription

**AE**

L'indication de la transformation « irradiation » est notifiée par le prescripteur à chaque prescription. Lors de la première prescription, le motif précis de l'indication est porté à la connaissance de la structure de délivrance pour qu'elle puisse inscrire, dans sa base de données, le protocole transfusionnel propre au patient. Le patient en est informé et reçoit un document mentionnant cette indication et sa durée si elle est programmée.

### ► Indications en dehors du contexte de néonatalogie

**B**

Il est recommandé de prescrire la transformation « irradiation » des CGR dans les situations suivantes :

- patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital cellulaire ;
- transfusion de CGR issus d'un don dirigé intrafamilial, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur (obligation réglementaire) ;
- avant (7 jours) ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (autologues ou allogéniques), médullaires ou sanguines ;
- patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues, dès le début du conditionnement et pendant au moins 3 mois après autogreffe (1 an après conditionnement avec irradiation corporelle totale) ;
- patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, dès le début du conditionnement et pendant au moins 1 an après la greffe ; au-delà de 1 an, l'indication peut être discutée en fonction de l'état clinique et du degré d'immunosuppression ; en cas de réaction du greffon contre l'hôte chronique ou de poursuite d'un traitement immunosuppresseur l'indication sera maintenue indéfiniment.

## ► Indications dans le contexte de la néonatalogie

L'irradiation est indiquée pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) en inactivant les lymphocytes résiduels du CGR. La GVH induite par la transfusion peut se manifester par différents signes tels qu'une hyperthermie, un rash érythémateux, des troubles digestifs avec entérocolite et hépatite, une aplasie médullaire avec leucopénie survenant dans un délai variable en post-transfusion. Dans la mesure du possible, l'irradiation du CGR doit être extemporanée.

<b>AE</b>	<p>Il n'est pas recommandé de prescrire la transformation irradiation du CGR pour les transfusions de volume <math>\leq 20</math> ml/kg et à un débit de perfusion <math>\leq 5</math>ml/kg/heure chez le nouveau-né d'âge post-menstruel supérieur à 32 semaines ou de plus de 1 500 grammes le jour de la transfusion.</p> <p>Les indications recommandées de la transformation irradiation des CGR sont les suivantes en périnatalité :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Les transfusions fœtales et toutes transfusions survenant par la suite jusqu'au 6 mois corrigé de l'enfant (soit délai entre la date de la transfusion de CGR ultérieure au terme et la date théorique du terme de l'enfant <math>\leq 6</math> mois) ;</li><li>• Les exsanguino-transfusions ;</li><li>• Les transfusions massives, c'est-à-dire de volume <math>&gt; 20</math> ml/kg ou <math>&gt; 80</math> ml/kg/24 heures ou à un débit de perfusion <math>&gt; 5</math>ml/kg/heure ;</li><li>• Les déficits immunitaires cellulaires congénitaux, avérés ou suspectés ;</li><li>• Le don dirigé d'un donneur apparenté en raison du risque d'haplo-identité HLA entre le donneur et le receveur.</li></ul>
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Il n'est pas possible de produire des recommandations en termes d'indications d'irradiation chez le nouveau-né de moins de 32 semaines post-menstruel ou de poids inférieur à 1 500 grammes recevant des transfusions de volume inférieur ou égal à 20 ml/kg.

<b>C</b>	Dans le cadre de transfusion fœtale, compte tenu du risque d'hyperkaliémie symptomatique, il est recommandé, de transfuser dans les 24 heures suivant l'irradiation du CGR.
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>AE</b>	Dans le cadre d'exsanguino-transfusion et de transfusion massive, compte tenu du risque d'hyperkaliémie symptomatique, il est recommandé, de transfuser dans les 48 heures suivant l'irradiation du CGR. En cas d'impossibilité, l'indication de l'irradiation mérite d'être reconsidérée.
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>AE</b>	En cas d'urgence, Il n'est pas recommandé de prescrire de CGR irradiés, de façon à ne pas retarder la transfusion.
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2.2 Préparation pédiatrique

Dénomination abrégée : CGR Pédiatrique ou CGR UE Pédiatrique.

La préparation pédiatrique a pour objectif de fournir des CGR adaptés aux receveurs de faible volume sanguin.

De surcroît, la préparation pédiatrique permet de préparer plusieurs CGR transformés issus du même donneur qui pourront être utilisés soit séparément, soit dans le cadre d'un programme dédié à un enfant. Dans ce cas, les CGR transformés peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption, qui est de 42 jours pour les CGR en solution supplémentaire de conservation SAG-Mannitol. Il faut noter que, dans ce cas, le cumul avec l'irradiation peut conduire à la transfusion de CGR avec un taux d'hémolyse *in vitro* élevé à la fin de la conservation.

### 2.2.1 Définition et description

La préparation pédiatrique consiste à diviser aseptiquement un CGR en plusieurs unités pédiatriques :

- le volume minimal est de 50 mL ;
- le contenu en hémoglobine est défini en référence au CGR d'origine ;
- les caractéristiques relatives à l'aspect, à l'hématocrite et au taux d'hémolyse sont identiques à ceux du CGR d'origine.

### 2.2.3 Indications cliniques

Transfusion de CGR chez l'enfant de moins de 10 kg.

Les programmes de dons dédiés sont indiqués chez les nouveau-nés prématurés pour lesquels sont prévues des transfusions de CGR de moins de 20 ml/kg répétées, dans un délai n'excédant pas 28 jours.

### 2.2.4 Recommandation

Dénomination abrégée : CGR Pédiatrique.

La préparation pédiatrique a pour objectif de fournir des CGR adaptés aux receveurs de faible volume sanguin.

De surcroît, la préparation pédiatrique permet de préparer plusieurs CGR transformés issus du même don qui pourront être utilisés soit séparément, soit dans le cadre d'un programme dédié à un enfant. Dans ce cas, les CGR transformés peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption, qui est de 42 jours pour les CGR en solution supplémentaire de conservation SAG-Mannitol.

#### ► Définition et description

La préparation pédiatrique consiste à diviser aseptiquement un CGR en plusieurs unités pédiatriques :

- le volume minimal est de 50 mL ;
- le contenu en hémoglobine est défini en référence au CGR d'origine ;
- les caractéristiques relatives à l'aspect, à l'hématocrite et au taux d'hémolyse sont identiques à ceux du CGR d'origine.

La préparation pédiatrique n'étant pas réalisable par tous les sites, elle peut nécessiter un délai d'obtention.

### ► Indications en dehors du contexte de néonatalogie

**AE**

Il est recommandé de prescrire la transformation « préparation pédiatrique » de CGR en cas de transfusion de CGR chez l'enfant de moins de 10 kg, hors contexte nécessitant des volumes supérieurs.

### ► Indications dans le contexte de la néonatalogie

La transformation pédiatrique correspond à la division aseptique d'un CGR déleucocyté en plusieurs unités permettant plusieurs transfusions de faibles volumes. Un CGR transformé en préparation pédiatrique peut être utilisé pour plusieurs receveurs. La transformation « préparation pédiatrique » peut être largement demandée pour des transfusions de faibles volumes (< 50 ml), évitant ainsi la délivrance d'un CGR complet.

Le don dédié correspond à un CGR divisé en préparations pédiatriques conservées pour un unique receveur. Cette pratique est intéressante, en dehors du contexte de l'urgence, pour les nouveau-nés prématurés requérant  $\geq 2$  transfusions de faibles volumes (volume  $\leq 20$  ml/kg à  $\leq 5$  ml/kg/heure) à la période néonatale permettant la réduction de l'exposition du nouveau-né à de multiples donneurs. Cette pratique concerne essentiellement les nouveau-nés nés à un âge gestationnel égal ou inférieur à 28 semaines d'aménorrhée et pesant moins de 1 000 grammes à la naissance.

**AE**

Le don dédié, ou protocole donneur unique, n'est recommandé que chez les nouveau-nés prématurés pour lesquels sont prévues des transfusions de CGR de moins de 20 ml/kg répétées, dans un délai n'excédant pas 28 jours.

## 2.3 Déplasmatisation

Dénomination abrégée : CGR Déplasmatisé ou CGR UE Déplasmatisé.

L'objectif de la déplasmatisation est de réduire au maximum la quantité de protéines plasmatiques dans le CGR.

La durée de réalisation de cette transformation est de l'ordre de deux heures. Elle n'est réalisable que par certains sites de l'EFS et du CTSA, ce qui peut ajouter un délai supplémentaire pour la disponibilité du CGR transformé. Elle s'accompagne d'une perte d'environ 10 % des globules rouges.

### 2.3.1 Définition et description

La déplasmatisation consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un CGR. Elle comporte une ou plusieurs étapes de lavage avec une remise en suspension des globules rouges dans une solution injectable. La solution de suspension doit préserver les qualités fonctionnelles des cellules.

La quantité résiduelle totale de protéines extracellulaires, sans tenir compte de l'albumine éventuellement apportée par la solution de remise en suspension, est inférieure ou égale à 0,5 g.

Le contenu minimal en hémoglobine est supérieur ou égal à 35 g pour l'unité adulte et compris entre 20 g et 35 g pour l'unité enfant.

L'hématocrite est compris entre 50 % et 80 %. En cas de déplasmatisation, et d'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide, à l'aide d'un système automatisé et validé pour assurer une préparation en système fonctionnellement clos, l'hématocrite est compris entre 40 % et 70 %.

Les caractéristiques relatives à l'aspect et au taux d'hémolyse sont identiques à ceux du produit d'origine.

La durée maximale de conservation après déplasmatisation est de 24 heures. En cas de déplasmatisation, et d'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide, à l'aide d'un système automatisé et validé pour assurer une préparation en système fonctionnellement clos, la durée maximale de conservation après déplasmatisation est de 10 jours.

La durée de conservation après déplasmatisation ne prend pas en compte la durée de conservation du CGR avant la déplasmatisation qui ne fait pas l'objet de limitation réglementaire. Une étude récente (23) prenant en compte ce paramètre a pu déterminer que tous les critères de conformité des CGR déplasmatisés, dont certains sont identiques à ceux en vigueur en France (contenu minimal en hémoglobine supérieur ou égal à 35 g, hématocrite, hémolyse en fin de conservation inférieure ou égale à 0,8 % dans au moins 90 % des unités testées) et d'autres non pris en compte dans notre réglementation (ATP intra-érythrocytaire > 2.7 mmol/g Hb et potassium dans le surnageant < 10.2 mmol/L), étaient respectés dans tous les cas pendant 7 jours après la déplasmatisation si les CGR avaient été conservés au plus 21 jours avant d'être déplasmatisés.

### 2.3.2 Indications cliniques

- Sujets intolérants au « plasma », que cette sensibilité soit documentée ou fortement suspectée :
  - déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur ;
  - antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital (effet indésirable receveur de grade de sévérité 3 de l'hémovigilance de l'ANSM) ;
  - antécédents d'effets indésirables receveurs allergiques de grade de sévérité inférieur, dès lors qu'ils sont répétés malgré une prémédication, et deviennent un obstacle à la transfusion.

La décision de transfuser un patient en CGR déplasmatisé est prise entre le médecin référent du patient et le site de délivrance. Elle débouche sur un protocole transfusionnel propre au patient qui peut être réévalué.

### 2.3.3 Recommandation

Dénomination abrégée : CGR Déplasmatisé.

L'objectif de la déplasmatisation est de réduire au maximum la quantité de protéines plasmatiques dans le CGR.

La durée de réalisation de cette transformation est de l'ordre de deux heures. Elle n'est réalisable que par certains sites de l'EFS et du CTSA, ce qui peut ajouter un délai supplémentaire pour la

disponibilité du CGR transformé. Elle s'accompagne d'une perte d'environ 10 % des globules rouges.

La péremption du CGR déplasmatisé est soit de 24 heures soit de 10 jours après la déplasmatisation, en fonction des conditions techniques de réalisation.

### ► Définition et description

La déplasmatisation consiste à éliminer aseptiquement la majeure partie du plasma d'un CGR. Elle comporte une ou plusieurs étapes de lavage avec une remise en suspension des éléments cellulaires dans une solution injectable. La solution de suspension doit préserver les qualités fonctionnelles des cellules.

La quantité résiduelle totale de protéines extracellulaires, sans tenir compte de l'albumine éventuellement apportée par la solution de remise en suspension, est inférieure ou égale à 0,5 g.

Le contenu minimal en hémoglobine est supérieur ou égal à 35 g.

### ► Prescription

<b>AE</b>	La décision de transfuser un patient en CGR déplasmatisé est prise par le médecin référent du patient après avis du responsable du conseil transfusionnel. Elle débouche sur un protocole transfusionnel propre au patient qui peut être réévalué. Le patient en est informé et reçoit un document mentionnant cette indication.
-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### ► Indications en dehors du contexte de néonatalogie

<b>C</b>	Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisation » de CGR dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>• déficit en IgA sériques avec présence d'anticorps anti-IgA dans le plasma du receveur ;</li><li>• antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital (effet indésirable receveur de grade de sévérité 3 de la classification de l'hémovigilance).</li></ul>
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>AE</b>	Il est recommandé de prescrire la transformation « déplasmatisation » de CGR en cas d'antécédents d'effets indésirables receveurs allergiques de grade de sévérité inférieur, dès lors qu'ils sont répétés et deviennent un obstacle à la transfusion.
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### ► Indications dans le contexte de la néonatalogie

La déplasmatisation rend impossible la préparation pédiatrique par la suite.



**AE**

Dans les cas exceptionnels d'indication de transfusion de CGR de la mère immunisée contre les globules rouges de l'enfant, il est recommandé de transfuser des CGR déplasmatisés de façon à éliminer les anticorps potentiellement dangereux.

Il n'est pas recommandé de transfuser des CGR déplasmatisés dans le cas d'une entérococolite avec polyagglutinabilité T.

## 2.4 Réduction de volume

Dénomination abrégée : CGR Réduit de volume ou CGR UE Réduit de volume.

L'objectif de cette transformation est de réduire le volume transfusé sans réduire significativement l'apport de globules rouges.

### 2.4.1 Définition et description

L'hématocrite minimal est de 70 %.

Le contenu en hémoglobine et les caractéristiques relatives à l'aspect et au taux d'hémolyse sont identiques à ceux du produit d'origine.

La durée maximale de conservation est de 24 heures.

La durée de réalisation de cette transformation est de l'ordre d'une heure. Elle n'est pas réalisable par tous les sites de délivrance, ce qui ajoute un délai supplémentaire de disponibilité.

### 2.4.2 Indications cliniques

Chez l'adulte, cette transformation n'a pas d'indication.

### 2.4.3 Recommandation

Dénomination abrégée : CGR Réduit de volume

#### ► Définition et description

La réduction de volume est obtenue par centrifugation d'un CGR déleucocyté. Elle aboutit à une augmentation de l'hématocrite du CGR  $\geq 70$  %. Il s'agit, cependant, d'une mesure nécessitant du temps supplémentaire avant la délivrance.

Le contenu en hémoglobine et les caractéristiques relatives à l'aspect et au taux d'hémolyse sont identiques à ceux du produit d'origine ;

L'hématocrite minimal est de 70 %.

#### ► Indications en dehors du contexte de néonatalogie

Chez l'adulte, cette transformation n'a pas d'indication.

## ► Indications dans le contexte de la néonatalogie

Les intérêts de la réduction de volume à la période périnatale sont :

- D'éliminer une partie de la solution de conservation et du potassium extra-cellulaire du CGR potentiellement toxiques pour les transfusions de gros volumes ;
- D'éviter la surcharge volémique liée à la transfusion.

**C**

Il est recommandé de transfuser un CGR réduit de volume lors d'une transfusion fœtale en dehors du contexte de l'urgence.

Il est à noter qu'en pratique, le fait de ne pas réaliser la transformation « ajout d'une solution de conservation » et de conserver le CGR dans la solution anticoagulante et de conservation initiale (CPDA-1) répond le plus souvent à l'exigence d'un hématocrite > 70 %, et représente donc une alternative possible à la réduction de volume.

## 2.5 Cryoconservation

Dénomination abrégée : CGR Cryoconservé ou CGR UE Cryoconservé.

L'objectif de la conservation sous forme congelée de CGR est de conserver à long terme des CGR ayant des groupes sanguins rares ou des associations phénotypiques rares.

Cette transformation requiert un délai de réalisation de la décongélation de l'ordre de deux heures et trente minutes. Elle n'est réalisable que par quelques sites en France, ce qui ajoute un délai supplémentaire d'acheminement pour en disposer. Elle s'accompagne d'une perte d'au moins 10 % des globules rouges.

### 2.5.1 Définition et description

La cryoconservation consiste à congeler, conserver et décongeler aseptiquement un CGR en présence d'un cryoprotecteur, le glycérol. Après décongélation, l'élimination du glycérol est nécessaire. Elle est réalisée par centrifugations et lavages.

Après décongélation et élimination du cryoprotecteur le contenu minimal en hémoglobine est supérieur ou égal à 35 g.

L'hématocrite est compris entre 50 % et 80 %. En cas de cryoconservation à l'aide d'un système automatisé et validé pour assurer une préparation en système fonctionnellement clos, l'addition d'une solution supplémentaire de conservation est réalisée immédiatement après déglycérolisation. Dans ce cas, l'hématocrite est compris entre 40 % et 70 %.

A la fin de la durée de conservation, le taux d'hémolyse dans le produit est inférieur à 1,2 % de la quantité d'hémoglobine totale.

La quantité résiduelle totale de glycérol extracellulaire est inférieure ou égale à 1 g.

Le CGR doit être transfusé dans les 24 heures. Si la décongélation et la déglycérolisation sont réalisées à l'aide d'un système fonctionnellement clos avec addition d'une solution supplémentaire de conservation, le délai maximal entre décongélation et l'utilisation du CGR est de 7 jours.

## 2.5.2 Particularités organisationnelles

Le délai de mise à disposition d'un CGR décongelé est long, pour des raisons techniques et organisationnelles :

- Techniquement, la décongélation d'un CGR dure environ deux heures et trente minutes ;
- La plupart des CGR décongelés proviennent de la Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR), qui a pour mission de conserver congelés des CGR dont les phénotypes sont rares dans un système de groupe sanguin, ou du fait de leur combinaison phénotypique, et de les mettre à disposition de l'EFS pour les patients qui en ont besoin. Lorsque la situation clinique justifie le recours au CGR décongelé, la prescription est relayée par le site référent de l'EFS à la BNSPR, laquelle, du fait de la rareté des PSL concernés, participe à la décision transfusionnelle et peut être amenée à contrôler la compatibilité au laboratoire des CGR délivrés ; ainsi, malgré tous les efforts pour agir au plus vite, le délai d'obtention d'un CGR décongelé est de l'ordre d'une demi-journée dans la majorité des cas.

## 2.5.3 Indications cliniques

Les indications de CGR décongelés sont posées par le site de délivrance pour :

- Les patients ayant un groupe sanguin rare, et notamment ceux dont les globules rouges sont dépourvus d'un des antigènes communs dits « antigènes publics » ;
- Les patients ayant développé une association de plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin, de telle sorte que la proportion de CGR compatibles dans la population est faible.

## 2.5.4 Recommandation

Dénomination abrégée : CGR Cryoconservé.

L'objectif de la conservation sous forme congelée de CGR est de conserver à long terme des CGR ayant des groupes sanguins rares, ou des associations phénotypiques rares.

Cette transformation s'accompagne d'une perte d'au moins 10 % des globules rouges. Elle requiert un délai de réalisation de la décongélation de l'ordre de deux heures et demie. Elle n'est réalisable que par quelques sites en France, ce qui ajoute un délai supplémentaire d'acheminement pour en disposer.

### ► Définition et description

La cryoconservation consiste à congeler, conserver et décongeler aseptiquement un CGR en présence d'un cryoprotecteur, le glycérol. Après décongélation, l'élimination du glycérol est nécessaire. Elle est réalisée par centrifugations et lavages.

Après décongélation et élimination du cryoprotecteur, le contenu minimal en hémoglobine est supérieur ou égal à 35 g.

### ► Particularités organisationnelles

Le délai de mise à disposition d'un CGR décongelé est long, pour des raisons techniques et organisationnelles :

- Techniquement, la décongélation d'un CGR dure un peu plus de deux heures ;

- Les CGR cryoconservés proviennent soit des régions pour répondre à des besoins spécifiques de patients porteurs d'une immunisation complexe, soit de la Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR), qui a pour mission de conserver congelés ce type de CGR. Lorsque la situation clinique justifie le recours au CGR de phénotype rare, la prescription est relayée, par le site référent de l'EFS ou du CTSA, au CNRGS et à la BNSPR, qui participent à la décision transfusionnelle. Le CNRGS peut être amené à contrôler la compatibilité au laboratoire des CGR délivrés. Le délai d'obtention d'un CGR de phénotype rare décongelé, malgré tous les efforts pour agir au plus vite, est le plus souvent supérieur à une demi-journée.

## ► Prescription

**AE**

La décision de faire appel à la transformation « CGR cryoconservé » est prise par le site de délivrance de l'EFS ou du CTSA. En cas de patient ayant un groupe sanguin rare, la décision sera gérée en partenariat avec la Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR) et le Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS).

## ► Indications

**B**

Il est recommandé de prescrire la transformation « CGR cryoconservé » dans les situations suivantes :

- les patients ayant un groupe sanguin rare, notamment ceux dont les globules rouges sont dépourvus d'un antigène de fréquence élevée dit « antigène public », et plus particulièrement lorsque ces patients ont développé un anticorps antipublic correspondant ;
- les patients ayant développé une association de plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin de fréquences équilibrées, de telle sorte que la proportion de CGR compatibles dans la population est très faible.

## 2.6 Sang reconstitué

Dénomination abrégée : Sang reconstitué.

### 2.6.1 Définition et description

La reconstitution de sang total consiste à mélanger aseptiquement un CGR, soit avec une solution d'albumine à 4 ou 5 %, soit avec un plasma frais congelé ABO compatible.

Le contenu en hémoglobine est défini en référence au produit d'origine.

L'hématocrite est compris entre 35 % et 50 %.

La durée de conservation du CGR utilisé pour la reconstitution ne doit pas dépasser 5 jours.

La reconstitution peut être réalisée avec une solution d'albumine à 4 ou 5 % ou du plasma frais congelé.

Dans le cas où la reconstitution consiste à mélanger après décongélation un plasma frais congelé avec un concentré de globules rouges, la compatibilité ABO doit être assurée.

Aucun produit sanguin contenant des anticorps anti-érythrocytaires irréguliers ne devra être utilisé en l'état pour la reconstitution.

La durée de conservation du sang reconstitué est de 6 heures. Les conditions de conservation ainsi que les conditions de transport et la vérification visuelle au moment de la distribution ou de la délivrance du sang reconstitué sont identiques à celles du sang total unité adulte.

## 2.6.2 Indications clinique

Les deux seules indications du sang total reconstitué sont l'exsanguino-transfusion et les techniques de circulation extra-corporelle chez le nouveau-né.

## 2.6.3 Recommandation

### ► Définition et description

Elle consiste à réaliser de manière aseptique un mélange de CGR soit avec de l'albumine à une concentration proche de la concentration physiologique, soit avec du plasma frais décongelé. Compte tenu de leur emploi dans le cadre de la transfusion massive, la durée de conservation des CGR avant reconstitution ne doit pas excéder 5 jours. La reconstitution n'est autorisée que si elle est réalisée par un ETS. La durée de conservation du sang total reconstitué est de 6 heures. Elle est utilisée pour l'exsanguino-transfusion et pour la réalisation de circulation extra-corporelle.

Une alternative acceptable consiste en l'administration concomitante sur la même voie d'abord des produits non reconstitués.

### ► Indication en dehors du contexte de néonatalogie

Il n'y a pas d'indication de cette transformation.

### ► Indication dans le contexte de la néonatalogie

**AE**

Les indications de la reconstitution du sang total sont les techniques de circulation extra-corporelle et les échanges transfusionnels dont l'exsanguino-transfusion

### 3 Quelles sont les qualifications applicables aux produits érythrocytaires ?

Une « qualification » est une opération consistant soit à affecter une spécificité complémentaire au CGR, soit à sélectionner pour le receveur le CGR le plus adéquat possible. Elle ne modifie ni le contenu ni la date de péremption du produit.

Les transformations et les qualifications liées au don sont associables entre elles. Transformations et qualifications sont cumulables.

Les qualifications applicables aux CGR sont listées dans l'ordre de fréquence de leur réalisation.

#### 3.1 Phénotypé RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1)

La qualification « phénotypé » s'applique aux CGR et aux produits issus de leurs transformations pour lesquels une ou des déterminations d'antigènes de systèmes de groupes sanguins ont été effectuées en plus du groupe ABO et de l'antigène RH 1.

En France, le phénotype RH-KEL1 (antigènes RH 2,3,4,5 et KEL1) est connu pour tous les CGR. Un CGR respecte un protocole « phénotypé RH-KEL1 » lorsqu'il est antigéno-compatible avec le receveur, c'est-à-dire qu'il ne possède pas, parmi les antigènes RH 2,3,4,5 et KEL1, un antigène absent chez le receveur.

##### 3.1.2 Indication de la qualification « phénotypé RH-KEL1 »

Les deux grandes indications de CGR dont le phénotype RH et KEL est compatible avec celui du patient sont :

###### ► Prévention de la survenue d'un accident hémolytique par incompatibilité immunologique chez les patients porteurs d'allo-anticorps anti-érythrocytaires

Les patients concernés sont ceux qui ont développé des anticorps dirigés contre des antigènes de groupes sanguins du globule rouge et considérés comme dangereux sur le plan transfusionnel, que les anticorps soient effectivement encore présents ou non au moment de la transfusion.

Si les anticorps sont dirigés contre un ou plusieurs des antigènes des systèmes RH et KEL, les CGR phénotypés RH-KEL1 seront employés. Dans le cas où les anticorps sont dirigés contre un ou des antigènes dans d'autres systèmes de groupe que RH et KEL, des CGR de phénotype « étendu » (cf section 3.1.2) sont utilisés.

Chez ces patients, l'indication de CGR dont le phénotype RH et KEL est compatible avec celui du patient est une obligation réglementaire (2).

###### ► Prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez des patients transfusés

L'indication de CGR phénotypés RH et KEL est recommandée dans les situations suivantes :

- Femmes, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice, car l'apparition d'un allo-anticorps anti-érythrocytaire représente un risque supplémentaire d'accident hémolytique fœto-maternel en cas de grossesse ;
- Patients atteints d'hémoglobinopathies en raison de la dépendance des transfusions depuis l'enfance
- Patients atteints d'affections chroniques dont la survie prolongée est conditionnée par des transfusions itératives de CGR comme les myélodysplasies ; il est en effet démontré que la fréquence d'allo-immunisation anti-érythrocytaire augmente avec le nombre de transfusions reçues (24).

## ► Recommandation

### Définition et description

La qualification « phénotypé » s'applique aux CGR et aux produits issus de leurs transformations pour lesquels une ou plusieurs déterminations d'antigènes de systèmes de groupes sanguins ont été effectuées en plus du groupe ABO et de l'antigène RH 1.

En France, le phénotype RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1) est connu pour tous les CGR. Un CGR respecte un protocole « phénotypé RH-KEL1 » lorsqu'il est antigéno-compatible avec le receveur, c'est-à-dire qu'il ne possède pas parmi les antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1 un antigène absent chez le receveur.

### Indications en dehors du contexte de néonatalogie

<b>B</b>	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé RH-KEL1 », avec pour objectif de prévenir la survenue d'un accident hémolytique, pour les patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires contre au moins l'un des antigènes suivants : RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1.
----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>AE</b>	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé RH-KEL1 » dans les situations suivantes, avec pour objectif de prévenir l'apparition d'allo-anticorps : <ul style="list-style-type: none"><li>• femmes, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice ;</li><li>• patients atteints d'hémoglobinopathies ;</li><li>• patients atteints d'affections chroniques dont la survie prolongée est conditionnée par des transfusions itératives de CGR comme dans les myélodysplasies ;</li><li>• patients présentant un groupe sanguin rare.</li></ul>
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Indications dans le contexte de la néonatalogie

<b>B</b>	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé » dans les situations suivantes :  Chez le nouveau-né de sexe féminin ;  Chez le fœtus et le nouveau-né, en présence d'anticorps anti-érythrocytaires d'origine maternelle contre au moins l'un des antigènes suivants : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1.
----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 3.2 Phénotype étendu (autres antigènes de groupes sanguins)

Cette qualification s'applique lorsqu'au moins un antigène différent des RH2,3,4,5 et KEL1 est concerné parmi les autres systèmes de groupe sanguin (Duffy, Kidd, MNS, Lewis, etc.), et qu'il est antigéno-compatible avec le receveur.

### 3.2.1 Indications de la qualification « phénotype étendu »

L'indication de CGR de phénotype étendu est formelle chez les patients qui ont développé des anticorps dirigés contre des antigènes de groupes sanguins du globule rouge dans des systèmes de groupes sanguins autres que RH et KEL, et considérés comme dangereux sur le plan transfusionnel, que les anticorps soient effectivement encore présents ou non au moment de la transfusion. Il est souhaitable dans ce cas de respecter également les phénotypes RH et KEL à titre préventif.

L'indication de CGR de phénotype étendu compatible, notamment pour les antigènes FY1 (Fya), JK1 (Jka) et MNS3 (S), serait bénéfique à titre préventif chez les patients dépendants à long terme de transfusions de CGR, en particulier les patients drépanocytaires et les patients thalassémiques. Néanmoins, cette attitude n'est pas réalisable dans un grand nombre de cas en raison d'une répartition des phénotypes érythrocytaires différente entre les patients et les donneurs de sang.

### 3.2.2 Recommandation

#### ► Définition et description

Cette qualification s'applique lorsqu'au moins un antigène différent des antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1 est concerné parmi les autres systèmes de groupe sanguin (FY, JK, MNS, LE, etc.), et qu'il est antigéno-compatible avec le receveur.

Chez les patients atteints d'hémoglobinopathies, drépanocytose ou thalassémie, non allo-immunisés, la prescription de la qualification « phénotype étendu » en vue de prévenir l'apparition d'allo-anticorps contre notamment les antigènes FY1 (Fya), JK1 (Jka) et MNS3 (S), ne peut pas faire l'objet d'une recommandation, cela en raison de la constatation actuelle d'une différence de répartition des phénotypes érythrocytaires entre la population de ces patients et celle des donneurs de sang.

#### Indications en dehors du contexte de néonatalogie

<b>B</b>	Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotype étendu », afin de prévenir la survenue d'un accident hémolytique, chez les patients ayant développé un ou des allo-anticorps antiérythrocytaires présentant un risque transfusionnel contre au moins un antigène de groupe sanguin du globule rouge dans des systèmes de groupes sanguins autres que RH et KEL1.
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>AE</b>	Il est souhaitable dans ce cas de respecter également le phénotype RH-KEL1 (antigènes RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1) à titre préventif.
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Chez les patients atteints d'hémoglobinopathies, drépanocytose ou thalassémie, non allo-immunisés, la prescription de la qualification « phénotype étendu » en vue de prévenir l'apparition d'allo-anticorps contre les antigènes des systèmes FY, JK et MNS, ne peut pas faire l'objet d'une recommandation, cela en raison de la constatation actuelle d'une différence de répartition des phénotypes érythrocytaires entre la population de ces patients et celle des donneurs de sang.

### Indications dans le contexte de la néonatalogie

Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotype étendu » chez le fœtus et nouveau-né, en présence d'anticorps anti-érythrocytaires d'origine maternelle dirigés contre un ou plusieurs antigènes de groupe sanguins autres que RH1, RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1.

## 3.3 Compatibilisé

La qualification « compatibilisé » s'applique aux CGR pour lesquels une épreuve directe de compatibilité au laboratoire entre le sérum du receveur et le sang du donneur a été réalisée.

La qualification « compatibilisé » ne peut être acquise que si le CGR est effectivement compatible.

La durée maximale de validité de la qualification « compatibilisé » est la même que celle de la RAI.

### 3.3.1 Indications de la qualification « compatibilisé »

La qualification « compatibilisé » est :

- Une obligation réglementaire en cas de transfusion chez un patient ayant une RAI positive ou un antécédent de RAI positive ;
- Recommandée en cas de transfusion d'un sujet porteur de drépanocytose.

### 3.3.2 Recommandation

#### ► Définition et description

La qualification « compatibilisé » s'applique aux CGR pour lesquels une épreuve directe de compatibilité au laboratoire entre le plasma du receveur et les globules rouges du CGR a été réalisée.

La qualification « compatibilisé » ne peut être acquise que si le CGR est effectivement compatible.

La durée maximale de validité de la qualification « compatibilisé » est la même que celle de la RAI.

#### ► Indications en dehors du contexte de néonatalogie

Pour rappel, la qualification « compatibilisé » est une obligation réglementaire en cas de transfusion chez un patient ayant une RAI positive ou un antécédent de RAI positive.

**AE**

Il est recommandé de prescrire la qualification « compatibilisé » en cas de transfusion d'un sujet porteur de drépanocytose.

### ► Indications dans le contexte de la néonatalogie

En cas d'allo-immunisation fœto-maternelle (RAI positive), le CGR à transfuser à l'enfant devra être compatible avec le sérum ou le plasma de la mère. L'épreuve directe de compatibilité sera réalisée avec le sérum ou le plasma de la mère et si indisponible, avec le sérum ou le plasma de l'enfant.

## 3.4 CMV négatif

Voir argumentaire en annexe 2.

### 3.4.1 Recommandation

La qualification cytomégalovirus (CMV) négatif s'applique aux PSL cellulaires homologues à finalité thérapeutique directe et aux produits issus de leurs transformations provenant de donneurs chez qui les résultats de la recherche d'anticorps anti-cytomégalovirus sont négatifs au moment du prélèvement.

La déleucocytation, généralisée en France pour tous les PSL, assure une prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients (y compris les patients considérés à risque de faire une infection grave). Aucune étude ne montre une supériorité de l'adjonction de la qualification CMV négatif sur la déleucocytation telle qu'elle est pratiquée actuellement en France.

**AE**

- Chez l'adulte, il n'y a pas lieu de prescrire la qualification CMV négatif pour les CGR, quels que soient le terrain, l'âge ou la pathologie du patient.
- En pédiatrie, il n'y a pas lieu de prescrire la qualification CMV négatif pour les CGR, quels que soient le terrain, l'âge gestationnel ou la pathologie de l'enfant.

## 4 Quelles sont les évolutions des propriétés des produits érythrocytaires en fonction de leur durée de conservation ?

### 4.1 Interaction contenant / contenu

#### 4.1.1 DEHP et conservation des CGR

Dès les débuts de l'utilisation des poches plastiques, il est apparu que la présence du Di-[2-Ethylhexyl]-Phthalate (DEHP) comme plastifiant incorporé au chlorure de polyvinyle (PVC) avait un effet bénéfique sur la recirculation des globules rouges conservés, en lien avec le relargage dans le produit sanguin d'une petite proportion du DEHP incorporé au PVC (25).

Cet effet a pu être très clairement identifié par la démonstration de l'effet bénéfique sur la recirculation des globules rouges de l'ajout de DEHP dans des CGR préparés dans des conteneurs plastiques sans DEHP (26). Dans cette étude, la recirculation 24h après transfusion de globules rouges marqué au Cr<sub>51</sub> est en moyenne de 84,1 % en poches PVC avec DEHP, contre 69,9 % en poches PVC utilisant un autre plastifiant, soit une différence de 20 %. Une différence également significative de 11,5 % est trouvée en comparant la recirculation de globules rouges conservés en flacon de verre avec (81,7 %) ou sans ajout régulier de DEHP (73,3 %) au cours de la conservation. *In vitro*, l'amélioration de l'intégrité de la membrane des globules rouges est attestée par une meilleure résistance osmotique des globules rouges conservés en présence de DEHP (27).

Le DEHP est l'une des multiples formes chimiques de phtalates qui sont présents en grande quantité dans notre environnement en lien avec des objets à base de PVC, y inclus des dispositifs médicaux. Depuis plus de 20 ans, la toxicité des phtalates fait l'objet d'investigations, notamment en tant que perturbateurs endocriniens. Ce texte n'a pas vocation à faire le point sur ce sujet, et le lecteur peut se reporter à de nombreuses revues sur le sujet (28). C'est cette préoccupation qui a conduit à rechercher d'autres plastifiants qui ont soit une toxicité plus réduite, soit une plus faible capacité de relargage à partir du PVC, soit les deux.

De nombreux autres plastifiants ont été investigués, et pour la plupart d'entre eux, la qualité de conservation *in vitro* comme la recirculation *in vivo* des globules rouges n'atteint pas celle de l'association DEHP-PVC. Parmi les meilleurs résultats, on peut citer le Butyryl-tri-n-hexylcitrate (BTHC) et l'acetyl-tri-n-butylcitrate (ATBC). Ces deux plastifiants à base de citrate permettent d'obtenir des résultats qui restent légèrement inférieurs au DEHP en termes de qualité de conservation *in vitro* et de recirculation *in vivo* des globules rouges, mais sont compatibles avec une utilisation clinique (29). Ces plastifiants, outre le fait qu'ils génèrent une odeur jugée désagréable par certains, ont pour principaux inconvénients leur coût de production, et l'impossibilité de procéder à une stérilisation à la chaleur.

Une autre approche consiste à rechercher des matériaux plastiques différents du PVC, tel l'Ethyl Vinyl Acétate (EVA) parmi de nombreux autres (30).

En conclusion, jusqu'à présent, aucun des matériaux testés n'atteint la performance des poches en PVC avec le DEHP comme plastifiant en termes de qualité de conservation *in vitro* et de recirculation *in vivo* des globules rouges. Cette association reste très majoritairement utilisée dans le monde.

### 4.2 Lésions de stockage des globules rouges

Durant le stockage des globules rouges, un ensemble de modifications se développe progressivement, qui constitue les lésions de stockage. Ces lésions se développent très

rapidement lorsque les globules rouges sont conservés sous forme de sang total ou de concentré de globules rouges non transformé. L'utilisation de solutions de conservation et la déleucocytation systématique modifie et retarde leur développement, ce qui a justifié d'autoriser leur conservation jusqu'à 42 jours, sur la base d'un taux d'hémolyse jugé tolérable (1 % aux Etats-Unis et 0,8 % en Europe), et, en Amérique du Nord, mais pas systématiquement en Europe, d'un pourcentage de recirculation *in vivo* en situation autologue des globules rouges marqués au  $^{51}\text{Cr}$  ou à l' $^{111}\text{In}$  24 heures après transfusion supérieure à 75 % (31).

En France, sur le plan réglementaire, le critère de contrôle qualité exigé représentatif d'une lésion de stockage tolérable est le taux d'hémolyse dans le produit mesuré à la fin de la durée de conservation qui doit être inférieur à 0,8 % de la quantité d'hémoglobine totale. Cette règle est une transposition stricte de la directive européenne 2004/33/CE (32), laquelle n'a pas fixé de marge de tolérance de non-conformité. Nous avons vu qu'en pratique, ce critère n'est pas atteint pour 100 % de la production, et ceci n'est pas propre à la France. Certains pays, comme le Canada, ont adopté la même valeur de référence, tout en limitant l'exigence à 90 % de la production, ce qui représente une approche plus réaliste (33) en l'état actuel des connaissances.

Les lésions de stockage sont nombreuses, complexes, et partiellement réversibles pour certaines d'entre elles après transfusion. Nous les divisons arbitrairement en deux catégories, métaboliques et structurelles

## 4.2.1 Modifications métaboliques

### ► 2,3-di-phosphoglycérate (2,3-DPG) et affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène

L'oxygène ( $\text{O}_2$ ) lié à l'hémoglobine est le principal contributeur du contenu artériel en  $\text{O}_2$  ( $\text{CaO}_2$ ) : 1 g d'Hémoglobine saturée en  $\text{O}_2$  ( $\text{SaO}_2 = 1$ ) fixe 1,34 à 1,39 ml d' $\text{O}_2$ . La relation entre la saturation en oxygène de l'hémoglobine ( $\text{SaO}_2$ ) et la pression d'oxygène ( $\text{PO}_2$ ) se présente sous la forme d'une courbe sigmoïde, telle que dans les faibles valeurs de  $\text{PO}_2$  (< 50 mm Hg), une petite augmentation de la  $\text{PO}_2$  entraîne une augmentation rapide de la  $\text{SaO}_2$ , alors que lorsque la  $\text{PO}_2$  atteint des valeurs élevées (> 100 mm Hg), la  $\text{SaO}_2$  atteint un plateau proche de 1, et ne varie que très peu en cas d'augmentation de la  $\text{PO}_2$ . Ceci est représenté par la classique courbe de dissociation de l'hémoglobine. Dans les conditions physiologiques, la  $\text{SaO}_2$  est à 50 % pour une valeur de  $\text{PO}_2$  ( $\text{P50}$ ) de l'ordre de 26 mm Hg (34).

Les principaux facteurs affectant la  $\text{SaO}_2$  sont :

- La température, l'hyperthermie augmentant la  $\text{P50}$ , l'hypothermie la diminuant ;
- Le pH, l'acidose augmentant la  $\text{P50}$ , l'alcalose la diminuant ;
- La pression en  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ), la  $\text{P50}$  étant augmentée en hypercapnie et diminuée en hypocapnie ;
- La concentration intra-érythrocytaire de 2,3-DPG qui est positivement corrélée à une augmentation de la  $\text{P50}$  chez l'homme.

Toute diminution de l'affinité d'Hb pour l' $\text{O}_2$ , correspondant au décalage à droite de la courbe, soit à une augmentation de la  $\text{P50}$ , est un facteur favorisant la libération d' $\text{O}_2$  au niveau tissulaire sans pour autant réduire la fixation de  $\text{O}_2$  au niveau pulmonaire, dans la mesure où, dans l'alvéole, la  $\text{PO}_2$  est à des valeurs élevées, supérieures à 80 mm Hg, pour lesquelles la  $\text{SaO}_2$  est proche de 1.

La diminution de la concentration de 2,3-DPG au cours de la conservation des globules rouges est connue depuis très longtemps (35, 36). La concentration initiale en 2,3-DPG, de l'ordre de 15 à 20  $\mu\text{mol/gHb}$ , chute d'environ 50 % en une semaine de conservation, d'environ 80 % à deux semaines, et continue de diminuer progressivement pour atteindre une valeur de l'ordre de 5 à 10 % de la concentration initiale à 42 jours de conservation. Cette diminution induit une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, avec une  $\text{P50}$  de l'ordre de 20 mmHg.

Il est établi que cette modification est réversible après transfusion (37), la restauration de la  $\text{P50}$  à des valeurs normales nécessitant un délai de l'ordre de 24 heures (38).

La diminution de la capacité des globules rouges vieillissants à améliorer l'oxygénation tissulaire dans différents modèles d'hémorragie chez l'animal a été observée dans plusieurs études (39, 40) dont au moins une a relevé une diminution significative dès 5 à 7 jours de conservation (41), ce qui n'est pas illogique étant donnée la cinétique rapide de diminution du 2,3-DPG au cours de la conservation.

Sur le plan clinique, parmi les études investiguant l'oxygénation tissulaire après transfusion, très peu se sont intéressées à l'impact de la conservation des CGR. Néanmoins, un travail expérimental chez des volontaires sains mérite d'être rapporté (42) : neuf volontaires sains ont tout d'abord effectué un don de sang trois semaines avant l'expérimentation proprement dite, qui s'est déroulée sur deux jours : le premier jour, une hémodilution normovolémique est tout d'abord réalisée pour amener les sujets à une concentration d'hémoglobine de 7,5 g/dL. Puis l'hémodilution est poursuivie jusqu'à 5,5 g/dL, et corrigée par tirage au sort par transfusion soit des hématies prélevées le jour même (moins de 5 heures de conservation), soit des hématies prélevées trois semaines auparavant, conservées selon les modalités de conservation habituelles des CGR. Le deuxième jour, le même schéma expérimental est réalisé, et la correction de l'anémie aiguë est assurée par les globules rouges frais si les CGR conservés avaient été utilisés la veille, et vice-versa. L'investigation principale est un test neuro-psychologique de codage, le Digit Symbol Substitution Test (DSST) dans lequel le sujet doit le plus rapidement possible associer par écrit des symboles à des chiffres selon un canevas donné. Ce test est réalisé avant toute hémodilution, puis à 7,5 g/dL, à 5,5 g/dL, et immédiatement après la transfusion ayant ramené à une concentration d'hémoglobine de 7,5 g/dL. Le type de CGR utilisé pour la transfusion (frais ou conservé) n'est connu ni des volontaires, ni des investigateurs du DSST. De surcroît, à chaque étape, une surveillance clinique est réalisée, incluant entre autres la fréquence cardiaque, et des prélèvements sanguins sont réalisés pour étudier entre autres le 2,3-DPG et la P50. Les résultats montrent clairement une grande détérioration du test DSST à 5,5 g/dL et sa correction très rapide après transfusion, que le produit soit « frais » ou conservé trois semaines, les modifications cliniques étant tout à fait identiques par ailleurs, et notamment la fréquence cardiaque. En revanche, la réduction de la P50 dans le sang des volontaires en cas de transfusion de sang conservé est bien identifiée, de 24,8 mmHg vs 27,3 avec le sang frais. Ces résultats, pour intéressants qu'ils soient, ne constituent pas un argument décisif sur l'innocuité *in vivo* de la diminution du 2,3-DPG, car ils représentent une évaluation indirecte de l'extraction d'O<sub>2</sub> au niveau du cerveau, organe dont on sait que l'extraction d'O<sub>2</sub> y est très efficace. Ils ne sont donc pas transposables aux autres organes.

Une investigation plus récente fournit des informations intéressantes *in vitro* sur la capacité des globules rouges conservés à relarguer l'O<sub>2</sub> (43) : ce travail montre que, malgré la diminution constante de la P50 au cours de la conservation, la cinétique de dissociation de l'O<sub>2</sub> est remarquablement conservée et stable tout au long de la conservation des CGR, suggérant une capacité de relarguage tissulaire conservée.

### ► Adénosine Tri Phosphate (ATP)

La concentration d'ATP donne une mesure de la réserve énergétique des globules rouges. Elle est importante pour trois raisons : d'une part, les globules rouges étant dépourvus de mitochondries, tout l'ATP provient de la glycolyse, laquelle requiert deux molécules d'ATP pour être initiée. Ainsi, quand la concentration d'ATP diminue, la glycolyse diminue également. D'autre part, la diminution de la concentration d'ATP réduit la déformabilité des globules rouges au cours de leur conservation (44). Enfin, la diminution de l'ATP est un facteur déterminant de la mort programmée des globules rouges, car il en résulte une réduction de l'activité des pompes à calcium, permettant l'activation des calpaïnes qui initient l'éryptose (45, 46).

Les méthodes de dosage de l'ATP dans les globules rouges sont complexes, et les comparaisons inter-laboratoires montrent une dispersion importante des résultats. C'est pourquoi il a pu être recommandé de prendre plus en considération la variation du dosage en cours de conservation que les résultats absolus (47).

Contrairement au 2,3-DPG dont la concentration diminue rapidement au cours de la conservation, la concentration d'ATP diminue très progressivement : de l'ordre de 3 à 7  $\mu\text{mol/g}$  Hb au premier jour, la concentration est réduite environ de moitié à péremption (48).

Une étude récente a abordé la question de la corrélation entre la concentration d'ATP intra-érythrocytaire et la déformabilité des globules rouges, cette dernière étant analysée par un analyseur cellulaire rotatif au laser (LORCA®) (49). Ces auteurs montrent qu'il existe bien une corrélation modeste pour les concentrations d'ATP supérieures à 2,5  $\mu\text{mol/g}$  Hb, cette corrélation devenant plus élevée pour des concentrations inférieures.

A l'état normal, les globules rouges ont la capacité de relarguer de l'ATP dans le milieu extracellulaire (50). Cette capacité diminue progressivement au cours de la conservation (51). Dans cette même étude, les auteurs ont pu associer cette diminution du relargage d'ATP avec une plus importante adhésion des globules rouges à des cellules endothéliales, et dans un modèle de transfusion chez la souris Nude, avec une séquestration pulmonaire plus importante avec des globules rouges conservés qu'avec des globules rouges frais.

### ► NO et hémolyse

Le monoxyde d'azote (NO) a de très nombreuses fonctions physiologiques, parmi lesquelles la capacité de provoquer une vasodilatation. Le NO se lie avec l'hémoglobine désoxygénée libre par formation d'un complexe, réduisant ainsi profondément la disponibilité du NO. L'hémoglobine oxygénée réagit également avec le NO pour donner de la méthémoglobine et du nitrate. Ces réactions sont beaucoup plus efficaces si l'hémoglobine est libre (52). De surcroît, le NO réagit de façon également très efficace avec l'hémoglobine présente dans les microparticules érythrocytaires (53).

Dans le CGR conservé, l'hémoglobine libre est sous forme d'oxy-hémoglobine, et la consommation de NO lui est directement proportionnelle (54).

Il a pu être montré chez le rat que l'injection de hémoglobine, même à des concentrations relativement faibles, inférieures à 1 mmol/L, provoque une importante vasoconstriction, alors que l'injection de méthémoglobine ou de cyanométhémoglobine, qui ne réagissent pas avec le NO, ne provoque pas de vasoconstriction. Enfin, les mêmes auteurs ont montré que l'injection chez le rat de surnageant de CGR humain conservé produit une vasoconstriction significative et corrélée avec l'importance de l'hémolyse (41).

### ► Modifications des lipides membranaires

L'hypothèse que les lipophosphatidylcholines auraient la capacité d'activer les polynucléaires a été émise pour la première fois en 1994 (55). Des arguments supplémentaires en faveur de cette hypothèse ont été apportés par le développement d'un modèle expérimental de TRALI testé avec des surnageants de concentrés de plaquettes (56).

Plus récemment, la même équipe a identifié dans les CGR déleucocytés conservés en solution de conservation l'accumulation non pas de lysophosphatidylcholines qui sont en fait éliminés par la déleucocytation, mais de lipides non polarisés acide arachidonique et acides 5-, 12-, et 15-hydroxyeicosotétranoïque (57). La concentration d'acide arachidonique passe de 63 à 1 390 nmol/L entre le premier et le 42<sup>ème</sup> jour de conservation, celle d'acide 5- hydroxyeicosotétranoïque de 0,9 à 29 nmol/L, celle d'acide 12- hydroxyeicosotétranoïque de 7 à 88 nmol/L, et enfin celle d'acide 15- hydroxyeicosotétranoïque de 0,45 à 8,45 nmol/L. Enfin, dans la même publication, les auteurs montrent que ces molécules associées induisent effectivement une activation *in vitro* des polynucléaires.

## 4.2.2 Modifications structurelles

### ► Modifications de la protéine bande 3 (AEP1)

La protéine bande 3, ou AEP1 (Anion Exchange Protein), est une protéine transmembranaire présente en quantité abondante dans les globules rouges, de l'ordre d'un million de copies par globule rouge.

La protéine bande 3 a trois rôles physiologiques principaux :

- D'une part c'est un échangeur anionique transmembranaire qui permet l'extraction de bicarbonate en échange d'un anion Chlore ;
- D'autre part, elle assure un lien physique important avec les protéines du squelette interne de la membrane du globule rouge, et notamment l'ankyrine et la protéine 4.2, ce lien jouant un rôle essentiel dans l'intégrité de la membrane du globule rouge ;
- Enfin, au cours de la sénescence du globule rouge, certaines protéines bande 3 perdent en partie leur ancrage avec les protéines du cytosquelette, et forment des oligomères et des agrégats ; le complexe formé par ces formes modifiées et des auto-anticorps naturellement présents dans le plasma dirigés contre la bande 3 contribuent à l'élimination *in vivo* des globules rouges sénescents par phagocytose (58)

Au cours de la conservation des globules rouges dans les conditions de la transfusion sanguine, on observe une augmentation des oligomères et des agrégats de protéine bande 3 dès le début de la conservation (59). De surcroît, on observe également une réduction progressive de l'ancrage de la protéine bande 3 aux protéines du cytosquelette, ainsi que l'augmentation progressive de la fixation des auto-anticorps naturels anti-bande 3 (60).

Ces diverses modifications peuvent rendre compte du fait qu'une proportion importante des globules rouges transfusés est éliminée non pas immédiatement, mais dans les 24 heures suivant la transfusion (61).

### ► Expression du CD47

Le CD47, également nommé IAP (Integrin Associated Protein), est une glycoprotéine transmembranaire exprimée sur un très grand nombre de cellules. Sur la membrane des globules rouges, il est l'un des constituants du « complexe Rh » formé de l'association des protéines Rh (D et/ou CE), RhAG (Rh associated glycoprotein), LW (ICAM-4), glycophorine B (GPB) et CD47 (IAP)

Le CD47 est un marqueur qui permet la reconnaissance du soi par interaction avec son ligand SIRPalpha présent sur les macrophages et les cellules dendritiques (62), le complexe formé inhibant la phagocytose. Inversement, en injectant à des animaux sains des globules rouges déficients en CD47, une phagocytose importante est observée (62).

Au cours de la conservation des globules rouges, une diminution progressive de l'expression du CD47 est observée (63) et des changements de conformation complexes, en lien entre autres avec les modifications décrites de la protéine bande 3 (59). Plus récemment, il a été montré qu'un changement de conformation du CD47 était susceptible également de promouvoir la phagocytose (64). Ainsi, il est vraisemblable que la phagocytose des globules rouges puisse être favorisée d'une part par la réduction du nombre de molécules CD47, et d'autre part par l'induction de changement de conformation. Cette phagocytose est physiologique lorsque ces modifications concernent des globules rouges sénescents, mais elle a également lieu après transfusion, conduisant à l'élimination dans un délai de 24 heures des globules rouges ayant acquis ces modifications au cours de leur conservation.

### ► Génération de microparticules

Les microparticules (MP), également appelées vésicules, microvésicules, nanovésicules, exosomes, dexosomes, argosomes, ectosomes, etc., sont des vésicules qui peuvent être produites par de très nombreux types cellulaires soit au cours de leur activation, soit au cours de leur apoptose. Dans le sang, on trouve essentiellement des MP issues des globules rouges, des plaquettes, des différents types de leucocytes, et enfin des cellules endothéliales (65). Il s'agit de vésicules de taille inférieure à 1µm, composées d'une double couche de phospholipides et de divers composants plasmatiques (protéines, ARNm, etc.) issus de leur cellule d'origine.

Au cours de leur vieillissement physiologique, les globules rouges perdent environ 20 % de leur volume par émission de MP par un mécanisme d'ectocytose. Dans les CGR, on trouve une majorité de MP érythrocytaires, mais également en moindre quantité des MP issues des plaquettes et des leucocytes. La quantité de MP érythrocytaires augmente progressivement au cours de la conservation, et il a pu être montré que ces MP relarguées sont progressivement enrichies en protéines carbonylées, alors que leur concentration intracellulaire reste stable. Cette observation (66) est compatible avec l'hypothèse que la production de microparticules pourrait être un mécanisme permettant aux cellules d'éliminer des composants internes délétères tels que des protéines oxydées.

Les méthodes d'étude des MP sont loin d'être standardisées, ce qui rend l'interprétation de la littérature parfois complexe.

### Impact des MP sur la coagulation

Les MP expriment à leur surface la phosphatidylsérine, ce qui peut contribuer à l'activation de la coagulation. Il a été montré récemment (67) que les MP érythrocytaires ont des propriétés procoagulantes dépendantes du facteur XI, et provoquent la génération de thrombine. Sachant qu'un CGR conservé peut contenir une grande quantité de MP, de l'ordre de  $20 \pm 10^{10}$  /L, l'hypothèse qu'une grande partie de ces MP circulent chez le receveur après transfusion est raisonnable. Si tel est le cas, les MP pourraient contribuer à un état d'hypercoagulabilité chez le patient transfusé pouvant conduire à des état thrombo-emboliques.

### Impact des MP sur l'immunomodulation

Les globules rouges conservés perdent progressivement un certain nombre de protéines, telles que le DAF (decay accelerating factor) et l'acétylcholine estérase, que l'on retrouve dans les MP correspondantes. Les MP érythrocytaires phagocytés par des macrophages bloquent l'activation et le relargage de cytokines TNF-alpha, IL-8 et IL-10 lorsque les macrophages sont exposés secondairement au LPS ou au zymosan A, l'inhibition étant de l'ordre de 80 % (68). Cette propriété des MP érythrocytaires pourrait être au moins l'un des mécanismes impliqués dans l'immunosuppression post-transfusionnelle, bien identifiée historiquement en transplantation rénale, mais également fortement suggérée par l'impact des transfusions sur les infections post-opératoires et sur l'incidence de tumeurs.

## 4.2.3 Inflammation et transfusion de CGR

Les données les plus démonstratives de l'induction d'un état inflammatoire par la transfusion de globules rouges sont expérimentales. Dans un modèle murin, il a été montré que la phagocytose hépatosplénique d'érythrocytes transfusés conservés aboutit dans les heures qui suivent à la libération de fer non lié à la transferrine dans le cytoplasme des cellules phagocytaires à une concentration suffisante pour créer un stress oxydatif cellulaire et une réponse cytokinique pro-inflammatoire initiée par les macrophages spléniques et les cellules de Kupffer hépatiques (69).



Une expérimentation avec transfusion de CGR autologues conservés chez des volontaires sains a permis d'observer également une élévation du fer sérique, de la ferritine et du fer non lié à la transferrine, mais sans les manifestations inflammatoires observées chez la souris (70).

### **4.3 Impact clinique des lésions de stockage : Recirculation post-transfusionnelle des globules rouges**

Cette section ne traite pas de l'influence possible de la conservation de CGR sur la morbidité/mortalité post-transfusionnelle, traitée par ailleurs dans les recommandations, mais du principal effet immédiat attendu de la transfusion : la recirculation des globules rouges.

De manière constante, un pourcentage de l'ordre de 10 à 30 % des globules rouges transfusés ne recircule pas 24 heures après transfusion. Ce phénomène est bien connu car la mesure de la recirculation des globules rouges fait partie des tests demandés pour obtenir l'autorisation d'un procédé de préparation de CGR aux USA (47). Les exigences réglementaires y ont évolué au cours des 40 dernières années : en 1972, l'exigence était que la recirculation des globules rouges 24 heures après transfusion en situation autologue au dernier jour de conservation du CGR soit supérieure ou égale à 70 % ; en 1983, la borne inférieure de pourcentage de recirculation exigée était de 75 % ; en 1986, les exigences ont été affinées, avec un effectif minimal de 20 volontaires, au moins deux laboratoires de mesure indépendants, une recirculation moyenne à 24 heures supérieure à 75 %, un écart-type inférieur à 9 %. Ces exigences n'existent pas en France, mais en pratique, tout véritable nouveau CGR (nouveau matériau plastique, nouvelle solution de conservation) fait l'objet de ces investigations. En règle, ces mesures de recirculation de globules rouges 24 heures après transfusion sont réalisées avec des globules rouges marqués au chrome ( $^{51}\text{Cr}$ ) ou à l'indium ( $^{111}\text{In}$ ) au dernier jour de conservation revendiqué.

Ainsi, à une hémolyse mesurée *in vitro* moyenne de 0,5 %, correspond une hémolyse clinique moyenne de 20 % des globules rouges transfusés. Une étude (61) dans laquelle la quantification des globules rouges transfusés dans la circulation des patients est réalisée par tri en cytométrie de flux selon des antigènes de groupe sanguins différents entre donneur et receveur a montré que la durée de conservation a un impact très important sur la recirculation à 24 heures des globules rouges transfusés : 10 patients ont reçu chacun successivement des CGR conservés moins de 10 jours (conservation courte) ou entre 25 et 35 jours (conservation longue). La recirculation moyenne à 24 heures est de 86,4 % en conservation courte, et de 73,5 % en conservation longue. De surcroît, cette étude montre que l'élimination de la circulation des globules rouges transfusés est en fait très rapide, déjà presque complète une heure après transfusion. En revanche, la durée de vie des globules rouges qui recirculent au-delà de 24 heures après la transfusion ne diffère pas entre les deux groupes : 116 et 114 jours respectivement.

Une telle hémolyse représente le traitement par les macrophages d'une quantité de globules rouges supérieure à la situation physiologique : à l'état normal, environ 1 % des globules rouges circulants sont lysés quotidiennement, correspondant au recyclage de 350 mg d'hémoglobine par heure pour un adulte ayant un volume sanguin total de 6 litres. Un même adulte transfusé par deux CGR éliminera en moyenne 20 g d'hémoglobine en une heure, soit presque 60 fois plus que physiologiquement. Même si, en général, cette élimination de l'hémoglobine ne se traduit pas par un ictère, l'hypothèse que la capacité de traitement du fer par les macrophages soit dépassée et soit à l'origine d'effets délétères (69-71) est très plausible.

## 5 Quelles sont les indications d'examens immuno-hématologiques à réaliser en vue d'une transfusion ? Argumentaire

### 5.1 Nature des examens assurant la sécurité immunologique des transfusions de CGR

Les examens permettant d'assurer la sécurité immunologique des transfusions de CGR sont tous définis réglementairement. La liste qui suit, ainsi que le descriptif de chaque examen sont directement extraits de la table nationale de codage de biologie de l'assurance maladie (Nomenclature des actes de biologie de sécurité immuno-hématologique des transfusions de globules rouges)<sup>1</sup>.

En revanche, la distinction entre examens de pratique courante, examens spécialisés et examens d'expertise relève de notre analyse.

#### 5.1.1 Examens de pratique courante

##### ▶ Groupe sanguin ABO-RH1 (Rh D)

Référence de l'examen : 1140 Groupage sanguin ABO-Rh(D) (G.S.).

Cotation B 35.

Cette prescription comprend :

- Une détermination du groupe ABO incluant une épreuve de Beth-Vincent et une épreuve de Simonin (cette détermination doit être effectuée par deux personnes différentes, chacune utilisant des réactifs de lots différents et contrôlés par le Centre national de référence des groupes sanguins [C.N.R.G.S.]). Cet examen doit s'inscrire dans un contexte potentiel pré-transfusionnel ou pré- ou périnatal ;
- Une détermination du groupe Rh (D) avec témoin (cette détermination doit être effectuée par deux personnes, chacune utilisant des réactifs de lots différents et contrôlés par le C.N.R.G.S.). Cet examen comprend la recherche du phénotype D faible dans le cas des examens prénataux et postnataux de la mère et de l'examen des nouveau-nés de mères Rh (D) négatif.

##### ▶ Phénotype RH-KEL1

Référence de l'examen : 1145 Détermination des phénotypes Rh (hors antigène D) antigène C, c, E, e et Kell (K).

Cotation B 40.

Examen réalisé sur une prescription médicale explicite dans le cadre de la prévention des accidents d'allo-immunisation définie par voie réglementaire ou à l'initiative du directeur de laboratoire, lors de l'étape d'identification d'anticorps irréguliers ou de problèmes périnataux.

##### ▶ Phénotype étendu

Référence de l'examen : 1146 Détermination des autres antigènes érythrocytaires tels que Cw, Kidd, Duffy, S, s, ...

Cotation B 15 chaque antigène. Cotation limitée à 5 antigènes.

<sup>1</sup> Table nationale de codage de biologie de l'assurance maladie.

[http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI).

Examen réalisé sur prescription médicale explicite dans le cadre de la prévention des accidents d'allo-immunisation définie par voie réglementaire, ou à l'initiative du directeur de laboratoire lors de l'étape d'identification d'un anticorps irrégulier.

► **Recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires (RAI) dépistage**

Recherche d'anticorps irréguliers (RAI) vis-à-vis des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires autres que A et B par au moins deux techniques susceptibles de dépister les anticorps dits incomplets :

Référence de l'examen : 1141 Recherche d'anticorps irréguliers (RAI) dépistage.

Cotation B 40.

Dépistage à l'aide d'une gamme d'hématies test de dépistage définie réglementairement.

Cet examen peut être réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire à l'occasion d'un groupage sanguin.

► **Test direct à l'antiglobuline (réaction directe de Coombs)**

Examen prescrit pour le dépistage des anticorps fixés sur les globules rouges :

Référence de l'examen : 1153 Test direct à l'antiglobuline avec une antiglobuline polyvalente.

Cotation B 15.

## 5.1.2 Analyses spécialisées

► **Recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires (RAI) identification**

Référence de l'examen : 1131 Recherche d'anticorps irréguliers (RAI) identification.

Cotation B 65.

Identification, si le dépistage est positif, à l'aide d'une gamme d'hématies test d'identification ou de référence définie réglementairement.

Les comptes rendus de ces examens (et/ou la carte de groupe sanguin) devront préciser les caractéristiques (liste des antigènes) des gammes d'hématies test qui ont été utilisées, ainsi que leur provenance. De plus, tout anticorps identifié susceptible d'entraîner un accident d'incompatibilité transfusionnelle devra être obligatoirement mentionné de façon claire sur la carte de groupe sanguin et tout autre document à même de participer à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle. Enfin, si, au terme de l'identification, la présence d'auto-agglutinines est mise en évidence, le recours au test de Coombs direct est obligatoire.

► **Test direct à l'antiglobuline**

Examen prescrit pour le dépistage des anticorps fixés sur les globules rouges :

Référence de l'examen : 1154 Test direct à l'antiglobuline avec une antiglobuline spécifique.

Cotation B 15 chaque antiglobuline et limitée à 4 antiglobulines.

Les antiglobulines utilisées sont principalement les anti-IgG, anti-C3, anti-C4, et anti-IgA.

► **Epreuve directe de compatibilité au laboratoire**

Référence de l'examen : 1152 Epreuve directe de compatibilité.

Cotation B 35.

Examen réalisé par deux méthodes susceptibles de dépister les anticorps dits incomplets : pour chaque unité de sang délivrée (quel que soit le nombre d'échantillons de donneurs testés). Elle est obligatoire pour tout patient présentant un ou plusieurs alloanticorps antiérythrocytes, les femmes en cours de grossesse et les sujets polytransfusés.

▶ **Élution d'anticorps à partir de globules rouges**

Référence de l'examen : 1155 Epreuve d'élution d'anticorps à partir de globules rouges.

Cotation B 20.

Examen réalisé en cas d'auto ou d'allo-immunisation (ce test peut être suivi d'une nouvelle RAI-identification).

Elle peut être réalisée à l'initiative du directeur de laboratoire en cas de RAI positive, de test de Coombs direct positif et de suspicion d'accident transfusionnel.

▶ **Epreuve d'absorption d'anticorps sur des globules rouges**

Référence de l'examen : 1156 Epreuve d'absorption d'anticorps sur des globules rouges.

Cotation B20 par type de globule rouge.

Examen réalisé en cas d'auto ou d'allo-immunisation (ce test peut être suivi d'une nouvelle RAI-identification). Il s'agit d'un acte complémentaire de l'épreuve d'élution qui peut être réalisé en cas de mélange d'anticorps ou d'auto-immunisation. Il peut être réalisé à l'initiative du directeur de laboratoire en cas de RAI positive.

### 5.1.3 Examens relevant de laboratoires experts

Certains examens ne figurant pas à la nomenclature des actes de biologie peuvent être utiles à la sécurité transfusionnelle. Nous n'en citerons que deux :

▶ **Examen de fixation-élution**

L'examen consiste à absorber dans un premier temps un anticorps sur des globules rouges, puis dans un deuxième temps à l'éluer de ces globules rouges et les identifier.

Cet examen peut être utilisé dans le cadre d'identification d'un mélange complexe d'anticorps anti-érythrocytaires.

▶ **Génotypage érythrocytaire**

Certains laboratoires peuvent à présent rechercher par différentes techniques la présence des gènes correspondant aux antigènes présents sur les globules rouges.

Ces techniques peuvent rendre de grands services pour déterminer les phénotypes érythrocytaires, notamment chez un patient récemment transfusé.

## 5.2 Rappel de la réglementation française

### 5.2.1 Textes réglementaires

- ▶ Arrêté du 26 avril 2002 (référence A) (72)
- ▶ Circulaire du 15 décembre 2003 (référence C) (73)
- ▶ Décision du DG de l'AFSSAPS du 6 novembre 2006 (référence D) (2)

### 5.2.2 Les grands principes de la sécurité immuno-hématologique de la transfusion de CGR

#### ▶ Conditions de réalisation des examens pré-transfusionnels (A)

#### Détermination des divers groupes sanguins : ABO-RH1, phénotype RH-KEL et phénotype étendu

Leur définition est fonction des conditions techniques :

- Si certaines conditions d'automatisation et d'informatisation sont respectées, la détermination repose sur une seule réalisation exécutée à l'aide d'un lot de réactifs, d'un lot d'hématies-tests et par un technicien ;
- Dans tous les autres cas, une détermination repose sur deux réalisations exécutées par deux techniciens différents. La saisie manuelle des résultats doit aussi passer par une double saisie effectuée par deux personnes différentes.

#### Groupe sanguin ABO-RH1, phénotype RH-KEL1 et phénotype étendu valides :

La « validité » repose sur la détermination de l'examen sur deux prélèvements différents à raison d'une détermination par prélèvement, et sur le fait que les résultats des deux déterminations sont identiques.

#### Recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires (RAI)

Elle comporte deux étapes :

- Dépistage utilisant au moins trois hématies-tests de groupe O ayant des caractéristiques antigéniques définies (en aucun cas ces hématies ne feront l'objet de mélange).
- Identification, réalisée si l'étape précédente est positive, qui consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps dépistés, en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes sur une gamme d'au moins 10 hématies-tests.

Pour les deux étapes, la technique repose sur la mise en œuvre d'un test indirect à l'antiglobuline polyspécifique ou anti-IgG ou d'autres techniques de sensibilité au moins égale.

Lors de la phase d'identification, il peut être utile voire indispensable d'utiliser en complément les techniques dites enzymatiques, notamment dans le cadre de difficultés d'identification (association d'alloanticorps).

La RAI doit être réalisée dans le cadre de la prévention des accidents immuno-hémolytiques transfusionnels, chez :

- Tout patient susceptible à court terme d'être transfusé ;
- Le patient transfusé itératif, en bonne place au cours des séries de transfusions ;
- Le patient transfusé dans le cadre du suivi post-transfusionnel préconisé par la réglementation.

En l'absence de prescription, ces analyses doivent être réalisées à l'initiative du biologiste.

### **Epreuve directe de compatibilité au laboratoire (EDC)**

Elle consiste à tester l'échantillon de sérum ou de plasma du receveur vis-à-vis des hématies de la tubulure du produit sanguin à transfuser.

Elle se déroule en trois étapes :

- Sélection des unités à compatibiliser conformément aux bonnes pratiques de délivrance ;
- Préparation des hématies de la tubulure du CGR ;
- Exécution technique, dans des conditions identiques à celles utilisées par la RAI.

Cette analyse est réalisée dans les circonstances suivantes :

- Receveur présentant ou ayant présenté un (ou plusieurs) allo-anticorps anti-érythrocytaires ;
- Nouveau-né présentant un test direct à l'antiglobuline positif ou né de mère allo-immunisée.

### **Carte de groupes sanguins**

C'est un document de synthèse de données biologiques permettant d'assurer la sécurité transfusionnelle immunologique du patient.

La carte de groupes sanguins est éditée par un système informatique validé. Toute retranscription manuelle ou utilisation d'étiquettes de groupe autocollantes est interdite. Les deux déterminations portées sur la carte seront effectuées par le même laboratoire.

L'ensemble des mentions nécessaires à la sécurité transfusionnelle immunologique doit apparaître sur une seule face de la carte.

- Identification du laboratoire qui a édité la carte de groupes sanguins : nom du laboratoire, adresse, téléphone, signature du biologiste ;
- Identification du patient : nom de naissance complété s'il y a lieu du nom marital, prénom(s) et, en cas de prénom composé, transcription du prénom complet en toutes lettres, sexe, date de naissance. En cas de changement de nom marital, la carte reste valide si les autres identifiants sont corrects ;
- Groupes sanguins et phénotypes érythrocytaires : le résultat de chaque détermination est suivi de la date de sa réalisation. Il est recommandé d'utiliser la nomenclature alphanumérique internationale ;
- Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires : la présence d'un ou plusieurs anticorps anti-érythrocytaires est mentionnée sur la carte suivie de la date de découverte de l'anticorps. Une recherche d'anticorps anti-érythrocytaires négative ne fait l'objet d'aucune mention sur la carte de groupes sanguins. Il est recommandé d'utiliser la nomenclature alphanumérique internationale.

### ***Cas particulier du nouveau-né***

La détermination des groupes sanguins chez un nouveau-né ou un nourrisson nécessite un prélèvement de sang veineux. Elle ne peut pas être réalisée à partir d'un prélèvement de sang effectué au cordon.

Le document de groupes sanguins n'est valide que jusqu'à l'âge de six mois. Il doit mentionner : « groupe sanguin de nouveau-né - valide jusqu'au - date de naissance + 6 mois - ».

## ► **Objectifs de l'automatisation et de l'informatisation au laboratoire d'immuno-hématologie (A)**

### **Diminuer le risque d'erreur humaine**

L'automatisation et l'informatisation des analyses et du transfert des résultats apportent une sécurité supplémentaire par rapport à la réalisation manuelle en réduisant plusieurs risques possibles d'erreurs, et en particulier les erreurs relatives à :

- l'enregistrement de la demande ;
- la sélection de l'échantillon ;
- la sélection du réactif ;
- l'exécution de l'analyse elle-même ;
- la transcription ;
- l'interprétation ;
- la saisie des résultats.

### **Garantir la traçabilité**

Les opérations suivantes, relatives à chaque analyse, doivent être archivées, accessibles et exploitables :

- date de l'analyse ;
- couple distributeur-lecteur ;
- réactifs : types - spécificités - numéro de lot ;
- liaison avec les CQI (types - spécificités- numéro de lot - résultats) ayant permis la validation ;
- opérateur ;
- résultats réactionnels obtenus avec chaque réactif ;
- notion de correction manuelle éventuelle survenue avec l'un d'entre eux ;
- résultats analytiques interprétés.

### **Gérer les alarmes de fonctionnement du système**

#### ► **Sécurisation du transfert des données immuno-hématologiques vers le service de délivrance des PSL**

Afin d'éviter leur prise en compte manuelle à partir de résultats écrits, ces données doivent être transférées en totalité et informatiquement, après validation, vers le site de délivrance de l'EFS ou du CTSA ou le dépôt de délivrance de l'établissement de santé.

Le transfert des données doit respecter les recommandations suivantes :

- S'agissant de transmission de données nominatives, les procédures utilisées doivent garantir la confidentialité :
  - les données doivent être cryptées lorsque celles-ci doivent transiter sur un réseau ouvert ;
  - elles doivent également être cryptées lorsqu'elles doivent transiter sur un réseau interne sur lequel peut se connecter du personnel non médical et non paramédical ;
  - l'identification de l'émetteur, du destinataire et la vérification des droits de celui-ci à recevoir ces données sont obligatoires, le destinataire pouvant être une personne physique ou un ordinateur.
- L'intégrité des données transmises :
  - Le protocole de transfert des données doit comporter des procédures efficaces de contrôle des échanges vérifiant que le ou les messages reçus sont identiques au(x) message(s) envoyé(s) et que ces procédures sont effectivement actives ;
  - Au cas où de telles procédures ne seraient pas utilisées (en raison de problèmes momentanés, par exemple), le message émis doit en comporter la mention en clair afin d'avertir le receveur de la possibilité d'erreurs dans la transmission des données ;

- ▶ En cas d'échec de transmission ou de rupture de communication en cours, il faut retransmettre automatiquement et intégralement le ou les messages.
- L'archivage des transmissions :
  - ▶ Il est nécessaire d'archiver ces transmissions pendant toute la durée légale d'archivage des dossiers des patients ;
  - ▶ Ces archives doivent pouvoir être éditables et consultables à tout moment en comportant la date et l'heure d'émission du message acquitté par le receveur ;
  - ▶ En cas de transmissions multiples d'un même dossier pour complément ou mise à jour, chacune des transmissions doit être archivée sous la même forme.
- Les messages de transfert utilisés doivent répondre aux dispositions normatives en vigueur qui concernent la transfusion sanguine.

### ▶ **Modalités de demande de produits sanguins labiles (C et D)**

#### **La prescription médicale de produits sanguins labiles (C et D)**

Cette prescription est établie, si possible, sur un document pré-imprimé conformément aux bonnes pratiques de distribution de produits sanguins labiles. Elle comporte :

- la date de la prescription ;
- l'identification lisible et la signature du prescripteur ;
- l'identification de l'établissement et du service de soins (ainsi que le numéro de téléphone) ou du centre de santé de l'établissement de transfusion sanguine ;
- l'identification du patient : nom de naissance, prénom(s), nom usuel ou marital, sexe, date de naissance et identifiant lorsqu'il existe ;
- le type et la quantité de produits demandés (en accord avec les protocoles de l'établissement de santé ou du centre de santé de l'établissement de transfusion sanguine ainsi qu'avec le protocole transfusionnel contenu dans le dossier transfusionnel du patient) ;
- en cas de prescription de plasma frais congelé, préciser l'indication qui motive la prescription ;
- en cas de prescription de plaquettes, préciser le poids du receveur, la date et les résultats de sa dernière numération de plaquettes ;
- la date et l'heure prévue de la transfusion ;
- le degré d'urgence s'il y a lieu.

#### **Les résultats des examens biologiques nécessaires à la sécurité transfusionnelle (C et D)**

##### *Groupage sanguin valide du receveur (ABO-RH1, phénotype RH-KEL1 et phénotype étendu)*

Il s'agit de deux déterminations de groupage sanguin résultant de deux actes de prélèvement différents effectués si possible par deux préleveurs différents. Sur chacune des déterminations figure le nom de naissance, prénom(s), nom usuel ou marital si différent du nom de naissance, sexe, date de naissance, ainsi que l'identification du laboratoire et du biologiste avec la signature du biologiste et la date de réalisation des examens.

Il peut s'agir soit de deux résultats indépendants mais identiques, soit d'une carte de groupes sanguins.

##### *Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) valide (D)*

Le délai habituel de validité de la RAI est de trois jours.

Sur indication formelle du prescripteur ou dans le cadre d'un protocole transfusionnel préétabli, en l'absence d'antécédents transfusionnels ou d'autres épisodes immunisants (grossesse, greffe, etc.) dans les six mois précédents, le délai de validité d'une RAI négative peut être porté à vingt et un jours (D).



En cas de RAI positive, un prélèvement sanguin du receveur permettant la réalisation de l'épreuve directe de compatibilité au laboratoire accompagne la prescription.

### **En l'absence de résultats d'examens valides (C)**

Les prélèvements sanguins du receveur permettant la réalisation des examens d'immuno-hématologie nécessaires à la préparation de la demande de produits sanguins labiles accompagnent la prescription.

#### **► Modalités de délivrance d'un CGR (D)**

Un produit sanguin labile ne peut être délivré que si les résultats de deux déterminations de groupage ABO-RH1 (RhD) et phénotype RH-KEL1 (RhK) réalisées sur deux actes de prélèvement différents sont disponibles à la structure de délivrance (hors urgence) (D).

De surcroît, préalablement à la transfusion de CGR (hors urgence), un résultat d'examen de recherche d'anticorps antiérythrocytaires (RAI) valide est obligatoire. A défaut, un échantillon biologique permettant de réaliser cet examen accompagne la prescription (D).

Des protocoles de fonctionnement sont établis entre le prescripteur et le laboratoire réalisant les épreuves de compatibilité (D).

Les résultats des examens immuno-hématologiques sont accessibles selon les modalités de l'arrêté du 26 avril 2002 (72) relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (D). En clair, cela signifie que les résultats des examens doivent avoir été transférés dans le système d'information de la structure de délivrance (site de l'EFS ou du CTSA ou dépôt de délivrance) par voie électronique.

La sélection est assurée selon les modalités décrites dans le paragraphe 3, à l'aide d'un système informatisé de traitement de l'information, qui permet de sécuriser la sélection des produits en confrontant (D) :

- les caractéristiques immuno-hématologiques du patient ;
- les caractéristiques du PSL à attribuer ;
- les protocoles transfusionnels, lorsqu'ils existent.

Une procédure permet d'assurer, en mode dégradé, la sécurité de la sélection et la traçabilité dans les cas suivants (D) :

- anomalie de transfert informatique de données nécessaires à la sélection ;
- indisponibilité du système informatisé ;
- situation d'urgence vitale et vitale immédiate.

La remise des PSL à la personne qui assure le transport de ces produits est réalisée sur la base de tout document (ordonnance, copie de l'ordonnance, carte de groupe, bon de transport, etc.) permettant l'identification du receveur (hors urgence) (D).

## **5.3 Points critiques relatifs aux examens d'immuno-hématologie**

### **5.3.1 Réglementation**

La réglementation en matière d'examens d'immuno-hématologie repose en grande partie sur l'arrêté du 26 avril 2002 (72) qui est lui-même une annexe au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (74).

La réforme de la biologie médicale (ordonnance de 2010) (75) indique que le GBEA actualisé s'applique pour l'ensemble des laboratoires de biologie médicale (LBM) publics et privés tant qu'ils ne sont pas accrédités pour l'ensemble de leur activité et donc au plus tard le 31/10/2016. Ceci

implique qu'à partir de cette date, et dès à présent pour les LBM accrédités, le GBEA ne s'appliquant plus, de nombreuses mesures d'ordre réglementaire figurant dans l'arrêté du 26 avril 2002 n'auront plus de support juridique formalisé (72). Toutes ces mesures perdureront néanmoins intégrées au référentiel d'accréditation des LBM.

### 5.3.2 Nomenclature des groupes sanguins

La recommandation de l'arrêté du 26 avril 2002 (72) d'utiliser la nomenclature internationale n'est en pratique pas suivie d'effet : si l'EFS a fait le choix d'une écriture mixte (nomenclature internationale et nomenclature par lettres), cette attitude n'est pas encore adoptée par les deux mille à deux mille cinq cents LBM pratiquant les examens d'immuno-hématologie.

L'hétérogénéité des modes d'écriture des données immuno-hématologiques observée en France actuellement est en soi un risque pour la sécurité transfusionnelle pour au moins deux raisons :

- C'est un obstacle à la compréhension pour les utilisateurs de CGR, et notamment les personnes en charge de réaliser les transfusions (IDE, médecins), lesquels, contrairement à la plupart des personnels des sites transfusionnels de l'EFS et du CTSA qui sont familiers avec les différentes nomenclatures de groupes sanguins, peuvent être perturbés par l'écriture de résultats n'utilisant pas la nomenclature à laquelle ils sont habitués ;
- C'est une source de complexité supplémentaire pour la transmission électronique des résultats d'analyse.

### 5.3.3 Identification des patients

Les divers textes réglementaires en matière d'examens d'immuno-hématologie n'ont pas intégré totalement les dispositions législatives relatives à l'identité des personnes.

En tenant compte de la loi n° 2002-304 du 4 mars 2002 (76) relative au nom de famille et modifiant diverses dispositions relatives à l'état civil, et de la loi n° 2003-516 (77) relative à la dévolution du nom de famille et à leur traduction dans l'article 57 du Code civil : « L'acte de naissance énoncera le jour, l'heure et le lieu de la naissance, le sexe de l'enfant, les prénoms qui lui seront donnés, le nom de famille, suivi le cas échéant de la mention de la déclaration conjointe de ses parents quant au choix effectué (...) », il faut écrire aujourd'hui :

- « Nom de famille » au lieu de « nom de naissance » ;
- « Nom d'usage » au lieu de « nom marital ».

Ces données ont été intégrées dans une instruction de la Direction Générale de l'Organisation des soins du ministère de la Santé relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins en date du 7 juin 2013 (78).

Cette instruction précise bien la notion de « nom de famille », mais préfère explicitement, par souci de compréhension, conserver l'expression « nom de naissance », ce qui est sûrement un gage de clarté pour tous les acteurs concernés, personnels de santé et patients. Elle indique très clairement que le nom de naissance doit être utilisé pour l'identification et la recherche du patient dans les systèmes d'information des établissements de santé, et que les documents numériques ou papiers produits par le système d'information doivent indiquer le nom de naissance du patient. De surcroît, elle donne des instructions précises sur les modalités de saisie des identités dans les systèmes d'information, telles que l'utilisation exclusive de lettres majuscules, la non-utilisation de certains caractères (apostrophes, tirets, etc.), ainsi que les modalités précises pour tronquer les identités dont le nombre de caractères dépasse les limites du système d'information.

### 5.3.4 Nécessité de disposer de deux résultats de groupes sanguins

La nécessité de disposer de deux déterminations indépendantes des groupes sanguins ABO-RH1 avant la transfusion de CGR a été inscrite réglementairement dans la Circulaire DGS/3B/552 du 17 mai 1985 (79) relative à la prévention des accidents transfusionnels et des accidents d'allo-immunisation.

Le groupe sanguin ABO et les autres phénotypes érythrocytaires sont par définition des données biologiques fixes chez tout individu (seules certaines personnes ayant été traitées par greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques peuvent « changer » de groupe sanguin ABO et de phénotype érythrocytaire). Ceci a conduit à considérer en France que le groupe sanguin ABO auquel a été associé le phénotype RH1 du fait de l'immunogénicité importante de cet antigène, puis de l'ensemble du phénotype RH-KEL depuis la décision du 6 novembre 2006 (2), devait être déterminé de manière sécuritaire, sur deux prélèvements indépendants.

#### ► **Justification de la nécessité de disposer de deux résultats de groupes sanguins ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL1**

Cette précaution est justifiée pour deux raisons :

- Le fait que les erreurs liées au prélèvement de l'échantillon servant à la réalisation de cet examen sont observées avec une fréquence de l'ordre de un pour mille à un pour deux mille (80-84), considérée comme inacceptable au regard du risque d'effet indésirable par incompatibilité dans le système ABO en cas de transfusion de CGR ; le simple fait de réaliser deux prélèvements réellement indépendants réduit la fréquence d'erreur non décelable à moins de un par million, ce qui est considéré comme acceptable ;
- Les pratiques adoptées en France pour la délivrance et notamment le choix des groupes sanguins ABO-RH1 des CGR sont fondées dans la majorité des situations sur la seule correspondance avec les résultats d'examen de groupe sanguin du patient, contrairement à de nombreux pays qui délivrent les CGR en pratiquant pour chaque délivrance un test de compatibilité entre le plasma du patient et un échantillon de globules rouges du CGR.

Selon les règles définies en France, une fois déterminé sur ces deux prélèvements, le groupe sanguin est considéré comme connu, et il n'est pas nécessaire de le déterminer à nouveau. Le document réglementaire de référence est parfaitement clair sur le sujet : « 3.1.2. La sélection des PSL en vue de la délivrance. Pour cette sélection, les résultats des deux déterminations de groupage ABO-RH1 (RhD) et phénotype RH-KEL1 (RhK) réalisées sur deux actes de prélèvement différents sont obligatoires. » (2).

#### ► **Pratiques observées de répétition d'analyses de groupe sanguin ABO-RH1**

Il est de pratique courante dans les établissements de santé publics comme privés de refaire une détermination du groupe sanguin ABO-RH1 à des patients chez lesquels cet examen a déjà été effectué deux fois.

L'ampleur du phénomène a été évaluée par la CNAM entre 2003 et 2007 (85) : 12,8 % des patients groupés ont eu au moins une détermination de groupe sanguin ABO-RH1 supplémentaire par rapport aux deux déterminations obligatoires, cette répétition pouvant aller au-delà de 4 actes pour 1,6 % des patients. L'ensemble représente donc au moins 20 % d'analyses répétées inutilement.

Ces répétitions ne se limitent pas à la simple réalisation du groupe sanguin ABO-RH1 pour vérifier sa concordance avec l'antériorité. Elles concernent avec la même ampleur l'examen « phénotype RH Kell ». Cette pratique appliquée aux phénotypes Rh et Kell va bien au-delà de l'objectif sécuritaire d'éviter un accident d'incompatibilité ABO, elle est en pratique plus génératrice de surcoût pour la société que d'efficacité pour assurer la sécurité transfusionnelle.

Si nous sommes sensibles à cette attention particulière des établissements de santé et des responsables de laboratoires de biologie médicale d'assurer une identification sans faille des

patients, il apparaît que l'on doit aujourd'hui rechercher des moyens évitant ces répétitions d'analyses inutiles et coûteuses pour la société.

### **Motifs invoqués pour la réalisation de ces analyses répétées au-delà de deux fois**

Le motif le plus souvent invoqué pour justifier cette réalisation est l'incertitude de l'identification du patient, que celle-ci vienne d'une cause organisationnelle (homonymie non détectée, erreur de prélèvement) ou d'une cause frauduleuse (usurpation d'identité).

#### *Erreur de prélèvement*

Cet argument n'est en fait pas recevable, le risque d'erreur de prélèvement étant en fait à l'origine de la règle sécuritaire des deux actes de prélèvement différents qui apporte un niveau de sécurité acceptable.

#### *Usurpation d'identité*

Chacun comprend la gravité potentielle en cas de groupe ABO du patient incompatible avec celui qui lui « prête » son identité. En l'absence de réalisation du groupe sanguin au laboratoire, la seule barrière sécuritaire restante est la vérification avec des réactifs du groupe sanguin ABO dans le cadre du contrôle ultime. L'instauration d'une sécurité supplémentaire avec une détermination de groupe sanguin et de phénotype Rh et Kell permet de maintenir le même niveau de sécurité immuno-hématologique, qu'il y ait usurpation d'identité ou non. Néanmoins, le coût devient important lorsque la mesure est quasiment systématique.

#### *Homonymie*

Réglementairement, l'identité des patients en matière de groupe sanguin reste l'association de quatre et éventuellement cinq facteurs : le nom de famille, éventuellement le nom d'usage, le prénom, la date de naissance et le sexe. Ces facteurs doivent bien entendu être identiques pour les deux déterminations obligatoires.

Lors d'une hospitalisation ultérieure à celle(s) où les deux premières déterminations de groupes sanguins ont été réalisées, la pratique de répétition de l'analyse est observée dans les circonstances suivantes, considérées comme des situations à risque d'erreur de transcription, mais également comme des situations favorables à la confusion avec un homonyme :

- Hospitalisation dans un nouvel établissement de santé : la transmission électronique des résultats antérieurs n'étant le plus souvent pas mise en œuvre, l'attitude des LBM en lien avec les structures de délivrance est hétérogène : dans une enquête réalisée en 2009 (85), il a été montré (sur la base de 195 réponses parmi les 384 structures de délivrance identifiées en France) que 8 sites de délivrance de l'EFS sur 105 répondant (8 %) et 18 dépôts de délivrance sur 90 (20 %) refont une détermination, quand 4 sites de délivrance de l'EFS (4 %) et 31 dépôts de délivrance (34 %) en refont deux ;
- Hospitalisation dans le même établissement de santé qu'initialement, mais le document de résultat de groupe sanguin, résultats de deux déterminations séparés ou cartes, n'est pas disponible, soit parce qu'il n'est pas recherché, soit parce que le dossier n'est pas accessible au moment où les prescriptions sont faites. Dans ce cas, l'immense majorité des LBM se refuse à rééditer leurs résultats, arguant du risque d'édition d'un homonyme du patient.

De manière plus générale, force est de constater que le risque d'homonymie est actuellement croissant, dans un contexte où les bases de données « patients » des structures de délivrance de PSL ne cessent d'augmenter, et que le système d'identification reste limité aux 4 ou 5 facteurs déjà mentionnés. Nous savons que la solution de fond est l'instauration de l'identifiant national de santé, mais à ce jour, et pour quelques années encore, nous avons toute raison de croire qu'il ne sera pas disponible de façon généralisée.

### 5.3.5 Délai de réalisation de la RAI avant transfusion de CGR

La RAI informe de la présence ou de l'absence d'anticorps anti-érythrocytes au moment où le test est réalisé. La production d'anticorps étant un phénomène dynamique, un résultat négatif à un instant donné ne peut pas toujours être pris en compte quelques jours plus tard. Pour décider de manière raisonnée du délai de validité d'une RAI, il faut tenir compte des différents types d'anticorps, "naturels" ou "immuns", détectés, du délai d'apparition des anticorps en cas de première stimulation (réponse primaire) et de leur cinétique en l'absence de stimulation ou après deuxième, voire nième stimulation (réponse secondaire).

#### ► Anticorps "naturels" et "immuns"

Les anticorps sont dits "naturels" s'ils sont détectés chez un individu qui n'a jamais été exposé à l'antigène correspondant soit par transfusion, soit par grossesse. A côté des anticorps du système ABO (anti-A, anti-B, anti-H) et de certains anticorps du système P (anti-Tja et anti Pk), observés de façon constante chez les individus non porteurs de l'antigène correspondant, et appelés "réguliers", la plupart des anticorps "naturels" sont "irréguliers", apparaissant de façon inconstante chez les individus non porteurs de l'antigène correspondant.

Des anticorps "naturels" sont présents dans le sérum de 2 à 3 % de la population (86). Les plus fréquents sont les anti-Sda, anti-Vw et anti Wra, qui sont actifs *in vitro*, mais ne sont pas responsables d'accidents hémolytiques, car ils ont un optimum thermique d'activité inférieur à 37°C. Il en est de même de la grande majorité des anti-P1, anti-M et anti-N.

Les anticorps du système Lewis (anti-LE1, LE2 et LE3) sont présents chez près de 0,5 % de la population (87). Contrairement aux précédents, ils peuvent dans certains cas être actifs à 37°C, et responsables de réaction hémolytique ; il faut alors les prendre en considération (88, 89). Enfin, certains anticorps du système RH sont naturels, en particulier anti-RH3 et beaucoup plus rarement anti-RH1. Là encore, ces anticorps doivent être pris en compte, car ils peuvent être responsables d'une hémolyse des hématies incompatibles transfusées, même si dans certains cas ces globules rouges incompatibles ont une durée de vie non modifiée (90).

Les anticorps "naturels" peuvent enfin avoir des variations quantitatives importantes dans le temps, et donc ne pas être toujours détectés.

A l'opposé des anticorps dits « naturels », les anticorps « immuns » apparaissent suite à une stimulation antigénique par des globules rouges allogéniques qui est physiologiquement réalisée par la grossesse, mais peut aussi être réalisée par une transfusion ou par une transplantation d'organe. Il faut noter que la capacité de développer des anticorps immuns après exposition à des globules rouges allogéniques est plus élevée chez les femmes indépendamment des grossesses (91), et que, indépendamment du sexe, il existe divers facteurs de prédisposition à la production d'anticorps (92). Des données récentes laissent penser que le développement d'une allo-immunisation contre des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires est associé à une diminution de l'activité des lymphocytes T régulateurs (93). Dans une publication consacrée essentiellement à la drépanocytose, une revue plus complète des facteurs favorisant la survenue d'une allo-immunisation contre des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires peut être consultée (94).

#### ► Délai d'apparition des anticorps immuns après une première stimulation (réponse primaire)

Après une première stimulation antigénique par transfusion ou grossesse ou transplantation, les anticorps anti-érythrocytes apparaissent pour leur majorité dans un délai compris entre 3 semaines et 3 mois. Ces données ont été établies par des études relativement anciennes pour les anticorps anti-RH1 : 18 patients sur 22 RH-1 ayant reçu une unité sang total RH1 développent un anti-RH1, détectable dans un délai inférieur à 3 mois dans 16 cas, et à 4 et 5 mois dans les deux autres cas (95). Dans une autre étude, 4 anti-RH1 sur 5 sont détectés avant 3 mois, et le cinquième dans le

courant du quatrième mois après la transfusion (96). La réponse primaire peut être initiée tardivement, au-delà de 15 jours après la transfusion (97) ; mais de façon exceptionnelle, un anticorps anti-RH1 peut apparaître en 15 jours (98). Ces données concernant l'immunisation anti-RH1 sont très probablement applicables à la majorité des anticorps formés contre les autres antigènes des systèmes RH et l'antigène KEL1 (99).

#### ► **Disparition des anticorps après une réponse primaire**

Quatre études permettent de documenter la non-détection d'anticorps irréguliers au cours du temps (100-102) : entre 1 et 5 ans après leur première détection, 25 % des anticorps ne sont plus détectés. Ce pourcentage passe à 39 % entre 5 et 10 ans, et à 45 % au-delà de 10 ans.

Dans une étude plus récente limitée à une population de patients drépanocytaires, la disparition d'anticorps concernait 42 patients parmi 66 (103).

#### ► **Cinétique de réapparition des anticorps après deuxième stimulation (réponse secondaire)**

Chez un individu préalablement immunisé par transfusion et n'ayant plus d'anticorps décelable avant transfusion ou grossesse, une deuxième stimulation va pouvoir provoquer la réapparition de l'anticorps dans un délai très bref, de quelques jours à quelques semaines. La concentration d'anticorps augmente rapidement, avec typiquement un pic entre le dixième et le quinzième jour après la transfusion. Une hémolyse retardée cliniquement et/ou biologiquement décelable est possible, mais non constante (104-108).

Le rôle de la spécificité de l'anticorps est crucial dans l'apparition de signes d'hémolyse, les anticorps des systèmes Kell, Duffy et Kidd (anti-K1, anti-FY1 et anti-JK1) étant fréquemment impliqués (107, 108).

Dans la mesure où la RAI est rarement contrôlée dans un délai de l'ordre d'une semaine après une transfusion, il est difficile de connaître exactement la fréquence de ce phénomène. Pourtant, dans une étude prospective chez 530 patients testés une semaine après transfusion faite au cours d'une intervention de chirurgie cardiaque, 10 d'entre eux présentaient un anticorps non détecté avant transfusion, soit une fréquence de l'ordre de 1/200 transfusions (109). Dans une étude rétrospective basée sur des recherches d'anticorps réalisées dans des conditions de routine, la fréquence des réponses secondaires est évaluée à 1/2 000 transfusions, dont 1/3 environ ont un retentissement clinique décelable, soit environ 1/6 000 transfusions (107). Il est donc vraisemblable que, dans ces conditions, la fréquence d'apparition des anticorps est sous-estimée.

#### ► **Durée de validité de la RAI en fonction du statut clinique du patient**

A partir des données précédentes, il est possible de considérer les cas de figure suivants :

- En situation chirurgicale, lorsque le patient n'a pas d'antécédent de stimulation antigénique par transfusion ou par grossesse dans les 6 mois qui précèdent la consultation pré-anesthésique, il y a très peu de chances qu'un anticorps nouveau puisse apparaître dans un délai relativement long. Le risque concerne uniquement les anticorps « naturels » dont l'apparition ne dépend pas de stimulation par transfusion ou grossesse, tels que les anticorps contre les antigènes LEW1, LEW2, P1, MNS1 et MNS2. Le délai de validité de la RAI peut donc être éventuellement de plusieurs semaines, et l'examen peut être intégré au bilan fait lors de la consultation pré-anesthésique. En pratique, on peut proposer arbitrairement une limite maximale de validité de 3 semaines ;
- Lorsque le patient a reçu des transfusions et/ou eu une grossesse et/ou été transplanté dans un délai compris entre 3 semaines et 6 mois avant la date prévue de l'intervention, il peut à tout moment former des anticorps par réponse primaire. Il convient donc de réaliser la RAI dans le délai le plus court avant la transfusion. Si un délai inférieur ou égal à 1 jour est optimal, l'expérience montre qu'un délai de 3 jours reste généralement acceptable dans ce cas de figure, tout comme dans celui de la femme en cours de grossesse, laquelle est en permanence exposée à

une stimulation allogénique analogue à une transfusion. Une étude rétrospective portant sur 17 568 grossesses a montré que la prévalence de production d'un nouvel anticorps ayant une incidence transfusionnelle était de 0,24 % (intervalle de confiance 95 % : 0,17 - 0,32) (110). Il est donc logique de respecter dans cette situation également un délai court, 3 jours restant raisonnable, entre la réalisation de la RAI et la transfusion ;

- Néanmoins, lorsque le patient a été transfusé plus récemment, dans un délai inférieur à 1 mois, le risque d'hémolyse par réponse secondaire devient plus important (105). C'est typiquement la situation d'un patient transfusé au cours d'une intervention chirurgicale, et qui doit en recevoir une autre quelques jours plus tard. Les patients à risque étant ceux qui ont eu des transfusions, ou des grossesses, même plusieurs dizaines d'années auparavant, il n'est pas possible en pratique de déterminer avec certitude qu'un individu n'est pas à risque. L'attitude la plus rigoureuse dans ce cas est de prescrire la RAI en même temps que la transfusion, quel que soit le délai avec la RAI antérieure.

Ces trois attitudes, établies en tenant compte des antécédents du patient et des transfusions récentes, permettent d'assurer la meilleure sécurité en fonction de nos connaissances actuelles. Elles doivent s'appliquer autant aux situations chirurgicales qu'aux patients transfusés dans des indications médicales.

Nous devons souligner ici que le délai de validité de résultat de RAI est très diversement apprécié selon les pays. Dans une enquête réalisée auprès de 26 pays (85), ce délai est de 3 jours dans 18 pays, mais 8 pays ont des dispositions différentes :

- Délai de validité de 2 jours sans distinction particulière selon les stimulations antérieures (n=1) ;
- Délai de validité de 4 jours sans distinction particulière selon les stimulations antérieures (n=1) ;
- Délai de validité de 5 jours sans distinction particulière selon les stimulations antérieures (n=1) ;
- Distinction selon les stimulations allogéniques antérieures (n=5) :
  - absence d'antécédents transfusionnels :
    - Délai de 3 jours (n=1),
    - Délai de 7 jours (n=2),
    - Délai de 30 jours (n=2) ;
  - Antécédents de transfusion :
    - Délai de 3 jours (n=3),
    - Délai de 2 jours (n=1),
    - Délai selon la date de la transfusion antérieure (n=1) :
      - Transfusion datant de plus de 28 jours : délai de 7 jours,
      - Transfusion entre 15 et 28 jours : délai de 3 jours,
      - Transfusion datant de moins de 15 jours : délai d'un jour.

Ces dispositions extrêmement hétérogènes illustrent autant le manque de documentation exhaustive sur les risques immuno-hématologiques transfusionnels liés aux anticorps irréguliers que la variabilité du niveau de risque acceptable selon les pays. Elles justifient pleinement que l'ensemble des recommandations en la matière ne puisse à ce jour dépasser le niveau d'avis d'expert.

## 6 Quelles sont les indications d'examens immuno-hématologiques à réaliser en vue d'une transfusion ? Recommandations

Ces recommandations ne traitent pas de la gestion des situations d'urgence, qui font l'objet d'un chapitre particulier, ni de la prescription des analyses IH dans un contexte autre que transfusionnel, tel que la grossesse ou la périnatalité.

Toutes les mentions qui suivent sont soit des obligations réglementaires (mentionnées spécifiquement), soit des avis d'expert (non mentionnés spécifiquement).

### 6.1 Groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1

Les deux examens Groupes sanguins ABO-RH1 et Phénotype RH-KEL doivent être réalisés chacun deux fois de façon indépendante pour que leur résultat soit considéré comme valide (obligation réglementaire) et permette la délivrance de CGR dans les meilleures conditions.

#### 6.1.2 Absence d'antécédents transfusionnels connus

##### ► Contexte médical

AE

La prescription des examens groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 est faite dès lors que l'indication d'une transfusion est posée ou que le diagnostic est associé à une probabilité élevée de nécessité de transfusion, et ce en l'absence de déterminations antérieures, valides et disponibles.

##### ► Contexte pré-interventionnel

AE

Il n'est pas recommandé de prescrire les examens groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 en cas d'intervention à risque de transfusion ou de saignement nul à faible.

Il est recommandé de prescrire les examens groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 en cas d'intervention à risque de transfusion intermédiaire ou élevé ou de saignement important, et ce en l'absence de déterminations antérieures, valides et disponibles.

Il est recommandé, lorsque la *check-list* « Sécurité au bloc opératoire » mentionne un risque de saignement important, de vérifier la présence des résultats des examens groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1.



### 6.1.3 Antécédents de transfusion connus (contexte médical et pré-interventionnel)

**AE**

Il est recommandé d'utiliser les résultats antérieurs de groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 après avoir vérifié la concordance stricte des informations d'identité du patient figurant sur les résultats et sur les données d'admission.

**AE**

Il est recommandé, chez les patients transfusés régulièrement, de surveiller la ferritinémie.

## 6.2 Recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers (RAI)

Chez un patient ayant des antécédents de transfusion, de grossesse ou de transplantation dans les 6 mois précédents, le délai maximal de validité de la RAI est de 3 jours (72 heures) (obligation réglementaire).

Ce délai de validité est prolongé à 21 jours lorsque le résultat de la RAI est négatif et en l'absence d'antécédents de transfusion, de grossesse ou de transplantation dans les 6 mois précédents. Dans ce cas, la prescription de CGR doit mentionner la prolongation de validité (obligation réglementaire).

**AE**

Il est recommandé que le formulaire de prescription de CGR comporte la mention de la prolongation du délai de validité de la RAI à 21 jours afin de faciliter l'obligation réglementaire précitée.

Dans certains cas d'épisodes transfusionnels récents, notamment en cas de suspicion d'inefficacité transfusionnelle, la sécurisation passe par un délai de RAI le plus proche possible de la transfusion.

Suite à un épisode transfusionnel, une RAI doit être réalisée dans un délai de 1 à 3 mois (obligation réglementaire).

## 6.3 Phénotype étendu

**AE**

Il est recommandé de prescrire l'examen phénotype étendu dans les situations suivantes :

- à titre systématique, et comprenant alors au moins la détermination des antigènes

- FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3 et MNS4 chez les patients dont le diagnostic impose des transfusions itératives, notamment hémoglobinopathies, hémopathies malignes, myélodysplasies ;
- à la demande, chez les patients porteurs d'un anticorps dirigé contre un antigène de groupe sanguin autre que RH1 à 5 et KEL1, pour confirmer la spécificité et la nature allo-immune de l'anticorps.

## 6.4 Epreuve directe de compatibilité

Chez les patients ayant une RAI positive ou un antécédent de RAI positive, en cas de prescription de CGR, une épreuve directe de compatibilité doit être réalisée (obligation réglementaire). Il est souhaité que cette obligation puisse évoluer vers une limitation aux seuls patients ayant une RAI pré-transfusionnelle positive.

AE

Il est recommandé de prescrire l'examen « épreuve directe de compatibilité » chez les patients drépanocytaires.

## 6.5 Test direct à l'antiglobuline

AE

Il est recommandé de prescrire un test direct à l'antiglobuline en cas de suspicion d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire ou de maladie hémolytique du nouveau-né.

## 6.6 Autres examens

AE

Les examens concernés sont les suivants :

- épreuve d'élution d'anticorps à partir de globules rouges ;
- épreuve d'absorption d'anticorps sur des globules rouges ;
- fixation-élution ;
- génotypage érythrocytaire.

La prescription de ces examens spécialisés relève généralement du biologiste, dans le cadre de la résolution de cas complexes :

- d'identification d'antigènes de groupes sanguins ;
- d'identification d'anticorps dirigés contre des antigènes de groupes sanguins ;
- de suspicion d'incompatibilité transfusionnelle érythrocytaire, notamment chez des patients ayant des antécédents transfusionnels récents ;
- de maladie hémolytique du nouveau-né.

## **Annexe 1. Méthode de travail**

### **Méthode Recommandations pour la pratique clinique**

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- La participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- La transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- L'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

### **Choix du thème de travail**

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- Un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- Une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- Un organisme d'assurance maladie ;
- Une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

### **Coordination du projet**

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- De veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- D'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- La composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- L'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### **Groupe de travail**

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- Des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- Des représentants d'associations de patients et d'utilisateurs ;
- Et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études

### **Rédaction de la version initiale des recommandations**

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### **Groupe de lecture**

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'utilisateurs du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (citations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### **Version finale des recommandations**

Les citations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

## **Validation par le Collège de la HAS**

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

## **Diffusion**

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## **Annexe 2. Recherche documentaire**

### **► Méthode de recherche documentaire**

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2003 à juillet 2013.

De surcroît, une lecture systématique des sommaires des revues suivantes a été réalisée pour la période de janvier 2007 à juillet 2013 :

- Transfusion ;
- Transfusion Medicine ;
- Transfusion Medicine Reviews ;
- Vox sanguinis ;
- Transfusion and Apheresis Science ;
- Transfusion Clinique et biologique.

### **Sources**

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- La Cochrane Library ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

### **► Critères de sélection des articles**

Ont été incluses, dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- Recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis janvier 2001 ;
- Revues systématiques des connaissances sur la préparation, les transformations et qualifications ainsi que sur les lésions de stockage des CGR, et sur les examens immuno-hématologiques ;
- Articles originaux en lien avec la préparation, les transformations et qualifications ainsi que sur les lésions de stockage des CGR, et les examens immuno-hématologiques.

### **► Résultats**

Nombre de références retenues : 110.

### Annexe 3. Annexe sur l'intérêt de la qualification CMV négatif

Le CMV est exprimé en abondance sous forme libre chez l'individu en phase active d'infection dans les sécrétions (salive, urine, lait, sperme) [1], ce qui explique sa très large diffusion dans la population. En revanche, dans le sang, il n'est en règle pas présent sous forme libre, et seuls les leucocytes en sont porteurs : en phase active d'infection, le virus est présent en abondance dans les polynucléaires ; en phase de latence, le génome viral est présent dans les monocytes [2, 3]. Le virus peut être transmis de façon bidirectionnelle entre les monocytes et les cellules endothéliales [4]. Ces dernières sont un élément important de la dissémination virale, notamment vers les polynucléaires en cas d'infection active.

Le CMV peut être considéré comme un virus dont les conséquences sont en règle négligeables chez son hôte dès lors qu'il s'agit d'un sujet non immunodéprimé [5] : la primo-infection comme les réactivations ou les réinfections sont le plus souvent inapparentes cliniquement, ou se présentent sous forme d'un syndrome mononucléosique spontanément résolutif en quelques semaines.

Ce caractère anodin de l'infection à CMV disparaît totalement dès lors que le statut immunitaire de l'hôte est altéré, soit de façon physiologique (foetus, prématuré) [6], soit de façon congénitale (déficits immunitaires combinés sévères), soit enfin de façon acquise (infection à VIH, conditionnement et traitement d'entretien après transplantation) [7], sans oublier le risque d'atteinte foetale lors d'une primo-infection chez la femme enceinte, qui est de l'ordre de 40 % [8].

Dans toutes ces circonstances, l'infection à CMV peut revêtir des manifestations cliniques majeures digestives, hépatiques et surtout pulmonaires, avec un risque élevé de mortalité [9].

Les caractéristiques de l'infection virale décrites précédemment se retrouvent en cas de transmission par transfusion sanguine : la transmission chez le receveur avec un statut immunitaire normal est soit asymptomatique, soit caractérisée par un syndrome mononucléosique sans conséquence à long terme pour le receveur [10]. Cette transmission du CMV par transfusion a été décrite initialement au milieu des années 1960, après transfusion massive de sang total conservé moins de 48 heures [11]. En règle, la prévalence de la transmission chez les patients immunocompétents recevant des produits sanguins labiles (PSL) non déleucocytés est de l'ordre de 1 à 2 % [12].

A côté des receveurs de PSL avec un statut immunitaire normal, les populations à risque d'infection à CMV post-transfusionnelle avec des conséquences cliniques graves ont été clairement identifiées [13], et la majorité des études recherchant les moyens de prévention de transmission ont été effectuées chez ces populations :

- les nouveau-nés prématurés nés de mère non porteuse du CMV [14-24] ;
- les patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [25-41], et, par extension, les patients traités pour une pathologie justifiant un traitement ultérieur par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [42-44] ;
- les receveurs de greffes d'organe [7] ;
- les femmes enceintes non porteuses du CMV, le risque étant dans ce cas pour le foetus [6] ;
- les patients splénectomisés [45].

La transmission par transfusion du CMV et les moyens de sa prévention ont été analysés dans ces populations à risque, ainsi que chez des patients dialysés [46, 47]. A noter que, en cas de transplantation d'organe ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, le donneur d'organe ou de cellules peut également être le vecteur de transmission du CMV [48].

L'analyse de 18 publications historiques [14-21, 24-27, 29, 30, 32, 43, 45, 46] incluant au total 842 patients montre que la transmission du CMV par transfusion de PSL non déleucocytés touche en moyenne 22 % des receveurs de PSL (extrêmes 4,6 % à 53 % selon les études) en l'absence de moyen de prévention (tableau 1). On peut également noter de façon pragmatique par l'analyse de ces publications que les trois facteurs principaux favorisant le taux de transmission sont a) la

quantité de PSL transfusés, b) l'utilisation de PSL conservés peu de temps après le don, et enfin c) l'immunodépression du receveur de PSL : de l'ordre de 2 % de transmission chez les patients chirurgicaux [12], 12 % chez les dialysés transfusés au long cours, 16 % chez les porteurs de leucémie aiguë, 18 % chez les nouveau-nés et 28 % chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (tableau 1).

POPULATION ETUDIEE		réf.	PSL standard (non déleucocytés, non sélectionnés CMV négatifs)			
			nb de patients		% CMV-PT	% moyen de transmission du CMV
			transmission CMV	total		
nombre d'études		18				
HEMODIALYSES	Tolkoff-Rubin (1978)	46	10	80		12,5%
	LEUCEMIES AIGUES	Winston (1985)	43	4	19	21,05%
	Murphy (1988)	45	6	43	13,95%	
NOUVEAU-NES	Luthardt (1971)	14	8	15	53,33%	18,4%
	Kumar (1980)	15	1	3	33,33%	
	Yeager (1981)	16	10	74	13,51%	
	Lamberson (1988)	20	4	86	4,65%	
	Taylor (1986)	19	3	9	33,33%	
	Kim (1985)	17	20	64	31,25%	
	Simon (1987)	18	2	16	12,50%	
	Gilbert (1989)	21	9	42	21,43%	
GREFFES DE CSH	Kim (1985)	29	8	34	23,53%	27,9%
	Bowden (1986)	24	8	25	32,00%	
	Gluckman (1990)	32	12	40	30,00%	
	Bowden (1987)	25	58	208	27,88%	
	Miller (1991)	27	14	44	31,82%	
	Verdonck (1987)	30	2	10	20,00%	
	Bowden (1991)	26	7	30	23,33%	
<b>TOTAL</b>			<b>186</b>	<b>842</b>		<b>22,1%</b>

**Tableau 1 :**

Transmission du CMV par transfusion sanguine en l'absence de mesure de prévention

Ce très haut niveau de transmission a rapidement incité à rechercher des moyens de prévention.

### Sélection de donneurs non porteurs d'anticorps anti-CMV au moment du don (qualification « CMV négatif »)

Les premiers travaux dans ce domaine remontent à plus de 30 ans [14, 16], et ont largement montré l'efficacité de la sélection de donneurs supposés non porteurs du CMV par les tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-CMV. Les tests adéquats pour optimiser cette sélection doivent être en mesure de détecter non seulement les anticorps IgG présents de façon stable chez l'individu porteur du CMV sous sa forme latente, mais également les premiers anticorps de nature IgM formés lors d'une primo-infection. En pratique, il existe à ce jour de nombreux tests ELISA qui répondent à ces critères.

Les résultats de 15 études pertinentes sur ce sujet [14-16, 20, 24-30, 32, 38-40] rassemblant 1 175 patients sont indiqués dans le tableau 2. On peut constater que le taux de transmission est de 1,8 % des receveurs de PSL, soit une réduction de 92 % par rapport à l'utilisation de PSL non sélectionnés et non déleucocytés.



POPULATION ETUDIEE		réf.	PSL issus de donneurs CMV négatifs.			
			nb de patients		% CMV-PT	% moyen de transmission du CMV
			infection CMV	total		
nb études			15			
NOUVEAU-NES	Luthardt (1971)	14	0	20	0,00%	0,7%
	Kumar (1980)	15	1	7	14,29%	
	Yeager (1981)	16	0	90	0,00%	
	Lamberson (1988)	20	0	30	0,00%	
GREFFES DE CSH	Kim (1985)	29	0	15	0,00%	1,9%
	Bowden (1986)	24	1	32	3,13%	
	Gluckman (1990)	32	2	73	2,74%	
	Bowden (1987)	25	1	90	1,11%	
	Miller (1991)	27	2	45	4,44%	
	Verdonck (1987)	30	0	29	0,00%	
	Bowden (1995)	28	4	252	1,59%	
	Bowden (1991)	26	0	35	0,00%	
	Ljungman (2002)	38	3	33	9,09%	
	Andreu (2003)	39	1	64	1,56%	
Nichols (2003)	40	6	360	1,67%		
TOTAL			21	1175		1,8%

**tableau 2 :**

Résultats des études cliniques de prévention de la transmission transfusionnelle du CMV par utilisation de PSL issus de donneurs sélectionnés ayant une sérologie CMV négative au moment du don.

Les causes d'échec de la sélection de dons CMV négatifs sont de plusieurs types, la part de chacune d'entre elles étant difficile à évaluer :

– Fenêtre sérologique :

Comme pour toute infection virale, il existe une période muette sérologiquement après le comptage, au cours de laquelle le virus est déjà présent, et le PSL contaminant. Ce mécanisme joue sûrement un rôle essentiel dans les échecs de la prévention par la sélection sérologique seule. Il dépend d'une part du taux de séroconversion annuel chez les donneurs de sang, qui se situe entre 0,2 et 1,2 % [12, 49-52,77], et de la durée de la fenêtre sérologique que nous ne connaissons pas avec suffisamment de précision, ce qui ne permet pas de réaliser de façon fiable l'évaluation du risque avec la même méthode de calcul que pour le VIH, le VHC, le VHB et l'HTLV, [53, 54]. Il est juste possible de dire que le risque est sûrement beaucoup plus élevé que pour ces derniers virus.

– Détection de DNA CMV chez certains donneurs apparemment dépourvus d'anticorps :

Le développement des méthodes de recherche directe de DNA viral par PCR a permis de mettre en évidence qu'un nombre non négligeable d'individus non porteurs d'anticorps anti-CMV étaient en fait porteurs de virus [2, 55, 56]. Ces cas peuvent être considérés comme des séroréversions, où l'absence prolongée de répllication virale conduit à la diminution des anticorps en dessous du seuil de détection.

Ces données laissent donc à penser qu'une proportion de l'ordre de 15 % [2] à 35 % [55] des sujets trouvés séronégatifs seraient en fait porteurs du virus. Elles indiquent clairement l'une des faiblesses de la sélection des dons CMV négatifs par la recherche classique d'anticorps. Cette observation doit être tempérée par le fait que, dans ces cas, comme dans celui de la majorité des porteurs du CMV sous forme latente, la quantité de leucocytes circulants porteurs du DNA viral est probablement très faible et que chaque leucocyte concerné contient un nombre restreint de copies de génome viral. En tout état de cause, nous devons les considérer de façon pragmatique comme des individus susceptibles de transmission du CMV, au moins à l'occasion d'une réactivation virale, le cycle de production de virus durant 48 à 72 heures [57], et donc devant la réponse immunitaire secondaire.

– La quantité de DNA CMV dans le sang peut être importante au cours de la séroconversion :

Au moment de la primo-infection, le DNA CMV est présent en grande quantité dans les leucocytes. Il peut également être détecté en quantité plus faible dans le plasma, y compris dans des cas de séroconversion asymptomatique, et en l'absence d'anticorps décelable.

Dans une étude réalisée chez des donneurs de sang, sur 33 donneurs de sang séropositifs testés 250 fois, le DNA CMV n'a jamais été détecté dans le plasma ; en revanche, chez 192 donneurs analysés à 336 reprises au cours de leur séroconversion, du DNA CMV a été retrouvé dans le plasma chez trois d'entre eux, une fois avant l'apparition d'anticorps, et deux fois simultanément à l'apparition d'anticorps [59]. Cette étude illustre bien l'existence de la fenêtre sérologique et le risque de transmission résiduel malgré la sélection des PSL séronégatifs.

Une deuxième étude plus récente documente l'existence de la fenêtre sérologique du CMV : du CMV DNA a été observé chez 36 donneurs sur 82 ayant séroconverti, ce pourcentage global de 44 % étant de 60 % lorsque l'intervalle entre don avec anticorps décelable est inférieur ou égal à 120 jours. Parmi ces donneurs, la recherche de CMV DNA dans le plasma a pu être réalisée sur 68 échantillons séronégatifs, et deux d'entre eux ont été trouvés positifs. Enfin, sur les 62 donneurs ayant redonné plusieurs fois dans l'année suivant la séroconversion, quatre d'entre eux ont eu de manière répétée du CMV DNA détecté dans le plasma. Dans ce même travail, la recherche de CMV DNA dans le plasma a été constamment négative chez 150 donneurs séronégatifs tout au long du suivi, ainsi que chez 450 donneurs séropositifs depuis plus d'un an avant le début de l'étude [52]. La différence importante sur le nombre de sujets découverts porteurs de CMV DNA dans leur plasma entre cette étude et la précédente tient vraisemblablement à la sensibilité des techniques de PCR utilisées, de l'ordre de 13 geq/mL dans la seconde, contre 400 geq/mL dans la première.

La même équipe a effectué une nouvelle étude prospective de suivi de séroconversion CMV sur une période de 10 mois chez 17 982 donneurs ayant des antécédents de dons séronégatifs [77]. Parmi eux, 148 ont eu un don séropositif sur la période (taux annuel de séroconversion de 1,1 %). Parmi ces 148, 15 donneurs avaient des signes de primo-infection, et notamment du DNA CMV dans le plasma, et 13 d'entre eux ont été suivis sur une période de l'ordre de 400 jours. Le DNA CMV est présent dans le plasma pendant une durée variable, et il en disparaît simultanément à l'apparition d'anticorps dirigés contre la glycoprotéine d'enveloppe gB. Néanmoins, un donneur est resté porteur du DNA CMV jusqu'à la fin de l'observation, à 420 jours.

Ces trois études [52, 58, 77] nous fournissent des premières données pour une appréciation du risque de défaillance de la prévention par sélection de donneurs séronégatifs, si l'on considère que la présence de CMV DNA dans le plasma au moment de la séroconversion est le risque principal. Si l'on considère que le taux annuel de séroconversion chez les donneurs de sang est de 1 %, les données de l'étude [58] nous indiquent qu'environ 1 %

d'entre eux auront du CMV DNA dans le plasma, soit un risque de défaillance de l'ordre de 1 pour 10 000 dons.

– Difficulté de fourniture de PSL :

Il n'est pas toujours possible de disposer de PSL sélectionnés CMV négatifs qui répondent aux qualifications nécessaires pour un patient donné, qu'il s'agisse d'un concentré de globules rouges (CGR) ou d'un concentré de plaquettes (CP). Par exemple, en cas de présence d'un alloanticorps, la disponibilité du phénotype compatible sera prioritaire par rapport à la qualification CMV négatif. Une analyse complète de ces difficultés dans un grand centre de greffe de cellules souches hématopoïétiques, le Fred Hutchinson Cancer Research Center, a été réalisée à propos de 107 patients recevant en moyenne 19 concentrés de globules rouges et 105 concentrés de plaquettes [24, 25].

### Déleucocytation

Le rôle des leucocytes comme vecteur quasi-exclusif du CMV dans les PSL a été identifié il y a plus de 20 ans, les monocytes représentant le réservoir de virus en phase d'infection latente, les autres leucocytes, et notamment les polynucléaires, jouant un rôle de dissémination virale en cas de primo-infection ou de réactivation [3].

### Résultats des études cliniques

Nous avons relevé 27 études [17-19, 21-23, 26, 28-41, 44-47, 78, 79] rassemblant 1 824 patients qui abordent la prévention de la transmission du CMV par divers procédés de déleucocytation, à savoir la décongélation (pour les concentrés de globules rouges seulement), la filtration au lit du malade et la filtration en ligne, généralement avant conservation du PSL (tableau 3).

POPULATION ETUDIEE	réf.	PSL déleucocytés				% moyen de transmission du CMV
		méthode de déleucocytation	infection CMV post T	total	% CMV-PT	
nb études			27			
HEMODIALYSES	Tolkoff-Rubin (1978)	46	décongélation CGR	0	21	0,00%
	Betts (1979)	47	décongélation CGR	0	39	0,00%
LEUCEMIES AIGUES	Graan-Hentzen (1989)	44	filtration CGR et centrifugation CP	0	61	0,00%
	Murphy (1988)	45	filtration CGR et CP	0	11	0,00%
NOUVEAU-NES	Brady (1984)	22	décongélation CGR	0	106	0,00%
	Taylor (1986)	19	décongélation CGR	0	17	0,00%
	Kim (1985)	17	décongélation CGR	0	28	0,00%
	Simon (1987)	18	décongélation CGR	0	26	0,00%
	Gilbert (1989)	21	filtration CGR	0	30	0,00%
	Eisenfeld (1992)	23	filtration CGR	0	48	0,00%
GREFFES DE CSH et maladies hématologiques (Wu)	Kim (1985)	29	décongélation CGR et CP CMV négatifs	0	15	0,00%
	Verdonck (1987)	30	filtration CGR et CP CMV négatifs	0	29	0,00%
	Bowden (1995)	28	filtration au lit du malade	6	250	2,40%
	Bowden (1991)	26	centrifugation	0	35	0,00%
	De Witte (1990)	31	filtration	0	28	0,00%
	Bacigalupo (1992)	33	filtration au lit du malade	0	17	0,00%
	Van Prooijen (1994)	34	filtration	0	56	0,00%
	Gluckman & Traineau (1996)	32	filtration	0	70	0,00%
	Narvios (1998)	35	filtration au lit du malade	1	45	2,22%
	Pamphilon (1999)	36	filtration	0	62	0,00%
	Ronghe (2002)	37	filtration	0	93	0,00%
	Ljungman (2002)	38	filtration	6	49	12,24%
	Andreu (2003)	39	filtration	2	100	2,00%
	Nichols (2003)	40	filtration	18	447	4,03%
	Narvios (2005)	41	filtration au lit du malade	3	72	4,17%
Thiele (2012)	78	filtration	0	23	0,00%	
Wu (2010)	79	filtration	3	46	6,52%	
<b>TOTAL</b>				<b>39</b>	<b>1824</b>	<b>2,1%</b>

- **Tableau 3 :**

- Résultats des études cliniques de prévention de la transmission transfusionnelle du CMV par utilisation de PSL déleucocytés, en excluant les études ayant eu recours à la filtration au lit du patient.

Le tableau 3 indique un taux de transmission de 2 % en moyenne, et en fait de 0 % dans le cas des hémodialysés, des leucémies aiguës et des nouveau-nés, et de 2,6 % dans le cas des allo-greffes de cellules souches hématopoïétiques. Ces données montrent une réduction de 91,8 % par rapport à l'utilisation de PSL non sélectionnés et non déleucocytés

Les techniques de filtration mises en œuvre au début des années 1980 ont permis d'atteindre des performances de déleucocytation supérieures, sous réserve d'être convenablement réalisées.

**Comparaison entre sélection de donneurs non porteurs d'anticorps anti-CMV au moment du don (qualification « CMV négatif ») et utilisation de PSL déleucocytés**

Une seule étude comparant la sélection des donneurs CMV négatifs et la déleucocytation a été réalisée [50] :

- Dans une première analyse ne prenant pas en compte les infections CMV survenues dans les trois premières semaines après transplantation (pour éliminer toute cause d'infection non transfusionnelle) et étudiant la période du 21<sup>ème</sup> au 100<sup>ème</sup> jour post-greffe, aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes : 2/252 dans le groupe CMV négatif et 3/250 dans le groupe déleucocytation ;
- Cependant, en prenant en compte secondairement les cinq patients (2 dans le groupe CMV négatif et 3 dans le groupe déleucocytation) qui avaient développé une infection à CMV au cours des trois premières semaines après transplantation, et en considérant ceux qui avaient développé des symptômes liés à l'infection à CMV, à savoir 0/4 dans le groupe CMV négatif et 3/6 dans le groupe déleucocytation, l'incidence de la transmission n'était toujours pas significativement différente entre les deux groupes, mais l'incidence de la maladie CMV le devenait :  $p = 0,03$  ;
- Enfin, en poursuivant l'analyse au-delà du 100<sup>ème</sup> jour, deux maladies CMV étaient observées chez les quatre receveurs de PSL CMV négatifs, la situation des receveurs de PSL déleucocytés demeurant inchangée avec trois maladies CMV chez 6 patients, la différence entre les deux groupes n'étant significative ni pour l'incidence de l'infection ni pour celle de la maladie à CMV.

Cette étude peut être considérée comme exemplaire sur le plan de la méthode d'investigation clinique (tirage au sort, patients comparables entre les deux groupes). On peut en revanche la considérer comme discutable, voire médiocre en termes de méthode de déleucocytation (cf infra : causes d'échec de la déleucocytation), la méthode utilisée étant la déleucocytation au lit du patient.

Plus récemment, une étude observationnelle assez informative de la complexité d'étude des infections à CMV chez les polytransfusés a été réalisée chez 46 patients initialement non porteurs du CMV transfusés pour des pathologies hématologiques, hors greffe de cellules souches hématopoïétiques [78]. Ces patients ont reçu 652 concentrés de globules rouges (CGR) et 664 concentrés de plaquettes (CP), tous déleucocytés. Parmi ces 1 316 PSL, 460 étaient séropositifs pour le CMV (35 %). Des échantillons de chaque don ont été conservés et, en cas de changement de statut CMV du receveur, le(s) donneur(s) impliqué(s) ont été recontactés. Les patients ont été suivis jusqu'à deux ans après leur dernière transfusion, et leur statut CMV régulièrement évalué par sérologie et recherche du DNA CMV dans le sang total. 19 patients ont eu une modification de leur statut CMV. :

- Dans deux cas avec CMV DNA positif, la transfusion a pu être mise totalement hors de cause,

soit par l'intervalle entre la transfusion et l'infection CMV qui était de 2 ans (n=1), soit parce que tous les donneurs étaient restés non porteurs du CMV (n=1) ;

- Dans douze cas, il s'agissait de transfert passif d'anticorps anti-CMV, et les patients sont redevenus séronégatifs à distance des transfusions ;
- Dans deux cas, il s'agit très vraisemblablement de faux positifs, un test CMV DNA positif ayant été trouvé de façon isolée, suivi de nombreuses vérifications toutes négatives, la sérologie restant négative ;
- Enfin, dans trois cas, la transmission par transfusion a été jugée possible, mais non démontrée : en effet, si les délais entre transfusion et acquisition de l'infection étaient compatibles avec une transmission transfusionnelle, les échantillons des donneurs qui étaient tous séropositifs sont restés toujours négatifs pour le CMV DNA, et au moins deux patients ont été en situation de risque de contamination hors transfusion.

Une autre étude plus récente a été réalisée en Allemagne [79] chez 23 patients non porteurs du CMV traités pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un donneur également non porteur du CMV. Ces patients ont reçu 1 847 PSL issus de 3 180 dons différents. Ils ont été suivis jusqu'à 100 jours post-greffe. Aucun cas de changement de statut CMV n'a été observé.

Les causes d'échec de la déleucocytation peuvent être liées à la technique elle-même ou aux caractéristiques de l'infection à CMV chez le donneur de sang :

– Qualité de la déleucocytation

La déleucocytation au lit du patient a été longtemps la règle dans certains pays (Italie, Etats-Unis). Elle cumule les risques de transfusion d'une quantité importante de leucocytes. En effet, les filtres qui étaient utilisés jusqu'à une période toute récente pour les CGR avaient une meilleure efficacité de filtration à des températures proches de + 4° C, et à des débits de filtration de l'ordre de 30 à 50 mL/mn [60, 61]. Ces deux conditions sont très loin de celles d'une transfusion au lit du malade, où le débit de perfusion est de l'ordre de 5 à 10 mL/mn, et où la température du PSL est proche de la température de la chambre. De surcroît, il n'était pas rare, lorsque la filtration avait lieu au lit du patient, que le filtre soit rincé en fin de transfusion avec une solution saline, conduisant à l'élution d'une grande quantité de leucocytes.

Les auteurs préconisant l'utilisation de la filtration au lit du patient ont eux-mêmes identifié et documenté les défauts de cette méthode : Sirchia décrit, dans ces conditions, 17 % de CGR contenant plus de  $2 \times 10^6$  leucocytes et 5 % de CGR contenant plus de  $5 \times 10^6$  leucocytes, avec des valeurs allant de 12 à  $233 \times 10^6$  leucocytes résiduels [63, 64]. Ces données sont à comparer avec celles actuellement disponibles en France, où le contrôle qualité réalisé par l'EFS montre une grande stabilité des résultats, avec une moyenne de leucocytes résiduels de 57 000 par CGR [65].

– Réservoir cellulaire du CMV dans le sang

Nous avons déjà vu qu'à la phase latente de l'infection, le réservoir de virus dans le sang est exclusivement constitué d'une fraction des monocytes [66, 67]. L'analyse de la formule leucocytaire des PSL déleucocytés est rendue difficile par leur faible concentration, en règle inférieure à 200 par mL. Néanmoins, certaines études ont permis de montrer qu'il n'y avait pas d'augmentation relative de la concentration en monocytes [68-70] : dans les concentrés de plaquettes d'aphérese déleucocytés, que ce soit par filtration ou par le processus de traitement du sang dans le séparateur de cellules, les monocytes représentent 0 à 12 % des leucocytes résiduels.

– Présence de virus dans le plasma

Au moment de la primo-infection, la multiplication virale est intense, non seulement dans les sécrétions, mais aussi dans les nombreuses cellules leucocytaires, monocytes, mais aussi granulocytes [2, 7]. La charge virale est très supérieure à celle observée lors de la phase de latence.

De fait, nous avons vu plus haut qu'à ce stade, des virus libres sont présents dans le plasma [52, 59, 77], et donc échappent au processus de déleucocytation.

– La détection du DNA CMV est rare mais possible chez les donneurs porteurs d'anticorps

Dans quelques études, il a été montré que chez certains donneurs séropositifs et sans DNA viral décelable initialement, le DNA viral peut être détecté lorsque la recherche est répétée dans le temps. Des données particulièrement informatives sont fournies par l'étude de DUMONT [71] : au cours de deux années consécutives, une recherche de DNA viral par technique quantitative (QA-PCR) a été effectuée sur des cohortes de donneurs de sang séropositifs pour le CMV dans deux localités différentes des Etats-Unis : Norfolk et Denver. Le taux de résultats positifs a varié de 0 à 95 %, les positivités étant pratiquement toutes observées pendant une période très courte de l'ordre d'un mois, et correspondant exactement avec la période de présence maximale de pollen (avril à Norfolk et juillet à Denver). Le même phénomène a été observé au cours des deux années consécutives, 1998 et 1999.

Des études complémentaires seront nécessaires pour comprendre mieux cette relation, mais à partir de ces résultats, ainsi que de ceux de Larsonn [2], il est clair qu'un donneur de sang séropositif pour le CMV peut être porteur de DNA viral, en lien soit la fin de la période de séro-conversion, soit avec une réactivation.

Si l'on considère que la quantité de DNA viral est un facteur important de la transmission du CMV par les PSL, on peut donc retenir qu'un donneur séropositif n'est sans doute que rarement susceptible de transmettre le CMV, mais que nous ne disposons pas de moyen simple pour détecter les périodes où il est plus susceptible de le transmettre.

### **Méthodes d'inactivation des micro-organismes pathogènes dans les PSL**

Un procédé est actuellement autorisé, applicable exclusivement aux plaquettes. Son efficacité a été montrée sur le CMV [80]. Nous ne disposons pas d'étude clinique spécifiquement dédiée à la prévention de la transmission du CMV chez les receveurs de ces PSL, mais deux études nous indiquent que, globalement, aucune transmission de CMV n'a été détectée chez respectivement 699 [81] et 52 [82] patients. Cependant, une analyse plus détaillée des pratiques dans ces centres, et notamment la politique adoptée pour la prévention de la transmission du CMV par les CGR, les moyens de suivi des patients non porteurs initialement du CMV, ainsi que le nombre réel de patients à risque concernés sont nécessaires pour une compréhension plus complète de ces données brutes.

### **Conférences de consensus, recommandations et pratiques existantes**

Deux conférences de consensus ont été consacrées à la prévention du CMV, l'une en Suisse en 1999 [83], et l'autre au Canada en 2001 [84, 85]. L'une comme l'autre ont considéré que la prévention par sélection des donneurs séronégatifs restait la technique de référence. Il en a été de même des recommandations aux Etats-Unis de 1997 [86].

Toutes les conférences de consensus et les textes de recommandation s'accordent sur les patients considérés à risque : patient non porteur du CMV avant transfusion, receveur de greffe d'organe ou de cellules (avec donneur non porteur du CMV), déficit immunitaire profond, fœtus, nouveau-né prématuré, femme enceinte.

Aux Pays-Bas [87] ainsi qu'en Allemagne, la recommandation est d'utiliser simultanément la sélection sérologique et la déleucocytation pour les transfusions intra-utérines et les prématurés, et d'utiliser la seule déleucocytation chez les autres patients à risque, y inclus les allogreffes de cellules souches. Au Royaume-Uni, la recommandation de l'utilisation conjointe de la sérologie et de la déleucocytation est étendue aux allogreffes de cellules souches.

Dans la 16<sup>ème</sup> édition [88] du guide du conseil de l'Europe (2010), la recommandation reste très générale, et reconnaît l'absence de consensus : « *Use of components from anti-CMV negative donors or leucocyte depleted components significantly reduces the risk of CMV-transmission and CMV-disease in immuno-compromised patients. However, neither method nor the combination can completely avoid transmission from occasional case of CMV-viremia in the early stage of acute infection. There is no consensus on the requirement for CMV screening in blood services that undertake universal leucocyte depletion of blood components. While some services, especially in areas that have a high sero prevalence of CMV, have ceased antibody screening, others believe that the combination of antibody screening and leucocyte depletion may confer some additional safety* ».

Aux Etats-Unis, une enquête publiée en 2010 [89] mais réalisée en 2007 est très instructive sur les pratiques : quelle que soit l'indication, toutes les stratégies (sélection de donneurs séronégatifs et/ou déleucocytation) sont présentes.

Enfin, dans la dernière publication de recommandations britanniques sur la prévention et la prise en charge des infections à CMV au cours des allogreffes de cellules souches, il n'est plus indiqué de proposition de politique en matière de choix de PSL. Il est seulement recommandé de déclarer les cas d'infection CMV chez les receveurs non porteurs du virus avant greffe ayant reçu un greffon CMV négatif, et d'investiguer le rôle possible de transfert passif d'anticorps par des PSL en cas de changement de statut sérologique CMV du receveur [90].

## Conclusion

En conclusion, l'hétérogénéité des études réalisées depuis près de 30 ans, l'absence fréquente de population contrôle, ou la présence d'un contrôle historique rendent difficile le fait d'entreprendre une méta-analyse pour rechercher une différence entre les deux méthodes de prévention de la transmission du CMV par transfusion sanguine que sont l'utilisation de PSL CMV négatifs ou la simple déleucocytation. On peut relever de tels défauts dans la méta-analyse réalisée en 2005, qui a considéré sans distinction des travaux avec déleucocytation au lit du malade, déleucocytation au laboratoire immédiatement avant la délivrance des PSL et déleucocytation au moment de la préparation initiale du PSL, la seule en fait reconnue fiable et robuste [72].

La présentation des résultats telle qu'elle est indiquée dans les tableaux 1 et 2 se veut pragmatique, en comparant leurs résultats aux données historiques disponibles montrant un taux moyen de 22 % de transmission du CMV en l'absence de déleucocytation et de sélection sérologique :

- 1,8 % de transmission (extrêmes 0 à 14 %) avec sélection de PSL CMV négatifs sans déleucocytation ;
- 2,1 % de transmission (extrêmes 0 à 3,1 %) avec utilisation de PSL déleucocytés quelle que soit la technique et sans sélection sérologique.

Dans les deux méthodes, la faille essentielle est la présence de virus en relative grande quantité au cours de la séroconversion, avec présence simultanée de virus intra et extra-cellulaire avant et après l'apparition d'anticorps. Ainsi, les deux techniques ont des failles non complémentaires, ce qui ne permet pas d'attendre une amélioration majeure par leur utilisation conjointe (mais n'exclut pas une amélioration modeste non mesurable). De fait, dans un travail rétrospectif réalisé en France [39] comparant des patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques, on observe 2 transmissions de CMV chez 100 receveurs de PSL déleucocytés et non sélectionnés pour leur statut CMV, contre 1 transmission chez 64 receveurs de PSL déleucocytés et sélectionnés sérologiquement CMV négatifs. Une donnée intéressante de ce travail est que, dans les trois cas de transmission identifiés, il s'agissait de patients ayant une allogreffe non apparentée, où l'immuno-suppression et la durée d'aplasie sont encore plus accentuées que dans les greffes apparentées.

Cette dernière observation conforte la notion que la susceptibilité de l'hôte à l'infection en fonction

de son statut immunitaire doit être prise en compte pour la mise en oeuvre d'une politique de prévention de la transmission du CMV : c'est probablement le facteur le plus déterminant pour la transmission de ce virus. Indépendamment du facteur transfusionnel, il a été montré [73] que les facteurs de risque d'augmentation de l'antigénémie pp65 chez les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques étaient le traitement par corticoïdes à forte dose (risque relatif = 4,3), le conditionnement par irradiation corporelle totale (risque relatif = 3,4) et la situation de greffe non apparentée (risque relatif = 3,1), toutes conditions correspondant à une altération supplémentaire de la compétence immunitaire chez ces patients.

En conclusion, il n'y a pas de supériorité démontrée de l'ajout de la qualification CMV négatif à la simple déleucocytation pour la prévention de la transmission du CMV par transfusion sanguine.



### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DE L'ANNEXE 3

1. Emery VC, Cope AV, Bowen EF, *et al* : The dynamics of human cytomegalovirus replication in vivo. *J. Exp. Med.* 190 : 177-182, 1999
2. Larsson S, Sodeberg-Naucler C, Wang FZ, Moller : Cytomegalovirus DNA can be detected in peripheral blood mononuclear cells from all seropositive and most seronegative health donors over time. *Transfusion* 38 : 271-278, 1998
3. Taylor-Wiedman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, And Sinclair JH. Monocytes are a major site of persistence of cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J. Gen. Virol* 72 : 2059-2064, 1991
4. Waldman WJ, Knight DA, Huang EH, Sedmak DD. Bidirectional transmission of infectious cytomegalovirus between monocytes and vascular endothelial cells : an in vitro model. *J. Infect. Dis.* 171 :263- 262 , 1991
5. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, *et al* : Asymptomatic primary cytomegalovirus infection : Virologic and immunologic features. *J. Infect. Dis.* 180 : 702-707, 1999
6. Stagno S., Reynolds D., And Tsiantos A. Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natally acquired cytomegalovirus infection.
7. Preiksaitis Jk, Rosni S, Grumet C, *et al* : Infections due to herpes viruses in cardiac transplant recipients : Role of donor heart and immunosuppressive therapy. *J. Infect Dis.* 147 : 974-981, 1983
8. Revello Mg, Zavattoni M, Sarasini A, *et al* : Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection : Pronostic implications for pregnancy. *J. Infect Dis.* 177 : 1170-1175, 1998
9. Ljungman P, And Plotkin S. Proceedings of the 5<sup>th</sup> international cytomegalovirus conference, Stockholm, Suède, 21-24 mai 1995. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 99 : 1-120, 1995
10. Klemola E, Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br. Med. J.* 2 : 1099-102, 1965
11. Kaariainen L, Paloheimo J, Klemola E, Makela T, Koivuniemi A. Cytomegalovirus mononucleosis isolation of the virus and demonstration of subclinical infections after fresh blood transfusion in connection with open-heart surgery. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* 44 : 297-301, 1966
12. Wilhelm JA, Matter L, Schopfer K. The risk of transmitting cytomegalovirus to patients receiving blood transfusion. *J. Infect. Dis.* 154 : 169-171, 1986
13. Andreu G, Marinier AM, Fretz C, Emile Jff, Bierling P, Brossard Y, Girard M, Gluckman E, Huart JJ, Janot C, *et al.* Infections à cytomegalovieru post-transfusionnelles : incidence et méthodes de prévention. *Rev. Fr. Transfus. Hemobiol.* 34 :213-32, 1991.
14. Luthardt T, Siebert H, Losel I, Quevedo M, Todt R. Cytomegalievirus-infektionen bei kindern mit blutaustausch-transfusion im Neugeborenenalter. *Klin. Wschr.* 49 : 81-86, 1971
15. Kumar A, Nankervis GA, Cooper AR. Acquisition of cytomegalovirus infection in infants following exchange transfusion . *Transfusion* 20 : 237-331, 1980
16. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, *et al* : Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J. Pediatr.* 98 : 281-287, 1981
17. Kim HC, Spitzer AR, Plotkin S. The role of frozen-thawed-washed red blood cells (FTW-RBC) in preventing transfusion acquired CMV infection (TA-CMVI) in the neonate. *Transfusion* 25 : 472, 1985
18. Simon TL, Johnson JD, Koffler H, Aldrich MT, Angelus PA, Werner S, James CG, McLaren LC, Scaletti JV, Steece R, Skells M. Impact of previously frozen deglycerolized red blood cells on

- cytomegalovirus transmission to newborn infants. *Plasma Ther. Transfus. Technol.* 8 : 51, 1987
19. Taylor BJ, Jacobs RF, Baker RL, Moses EB, Mcswain BE, Shulman G. Frozen deglycerolyzed blood prevents transfusion-acquired cytomegalovirus infections in neonates. *Pediatr. Infect. Dis.* 5: 188, 1986
  20. Lamberson HV, Mcmillan JA, Weiner LB, *et al* : Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus (CMV) infection in neonates by screening blood donors for IgM to CMV. *J. Infect. Dis.* 157 : 820-823, 1988
  21. Gilbert GI, Hayes K, Hudson IL, *et al*. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. *Lancet* 333 : 1228-1231, 1989
  22. Brady MT, Milam JD, Anderson DC, Hawkins EP, Speer ME, Seavy D, Bijou H, Yow MD. Use of deglycerolized red blood cells to prevent posttransfusion infection with cytomegalovirus in neonates. *J. Infect. Dis.* 150 : 334, 1984
  23. Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by removal of white blood cells from blood. *Transfusion*, 1992 ; 32 : 205-209
  24. Bowden RA, Sayers H, Flournoy N, Newton B, Banaji M, Thomas ED, Meyers JD. Cytomegalovirus immunoglobulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation . *N Engl J. Med.* 314 : 1006-1010, 1986
  25. Bowden RA, Sayers M, Gleaves CA, Banaji M, Newton B, Meyers JD. Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Transfusion* 27: 478- 481, 1987
  26. Bowden Ra, Slichter Sj, Sayers MH, *et al*. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 78 : 246-250, 1991
  27. Miller WJ, Mccullough J, Balfour HH, *et al*. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation : A *randomized* trial of blood product screening. *Bone Marrow Transplant.* 7 : 227-234, 1991
  28. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, *et al*. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 78 : 246-250, 1995
  29. Kim HC, Cowan J, Auble B, Dorfman M, August CS. Prevention of post-bone marrow transplantation cytomegalovirus infection (CMVI) with the use of frozen-thawed-whashed (FIW) RBC and seronegative single donor platelets (SDP). *Transfusion* 26: 565, 1986
  30. Verdonck LF, De Graan-Hentzen YCE, Dekker AW, *et al*. Cytomegalovirus, seronegative platelets and leukocyte-poor red blood cells from random donors can prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2 : 73-78, 1987
  31. De Witte T, Schattenberg A, Van Dijk BA, *et al*. Prevention of primary cytomegalovirus-unscreened blood-bank donors. *Transplantation* 50 : 964-968, 1990
  32. Gluckman E. Et Traineau R. : communication personnelle, résultats cités dans [13]
  33. Bacigalupo A, Tedone E, Sanna MA, *et al*. CMV infections following allogeneic BMT : risk factors, early treatment and correlation with transplant related mortality. *Haematologica* 77 : 507-513, 1992
  34. Van Prooijen HC, Visser JJ, Van Oostendorp WR, *et al*. Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters. *Br. J. Haematol.* 87 : 144-147, 1994

35. Narvios Ab, Przepiorka D, Tarrand J, *et al* : Transfusion support using filtered unselected blood products from cytomegalovirus-negative allogeneic marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 22 : 575-577, 1998
36. Pamphilon DH, Rider JR, Barbara JA, and Williamson L.M. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfus Med.* 9 : 115-123, 1999
37. Ronghe MD, Foot AB, Cornish JM, Steward CG, Carrington D, Goulden N, Marks DI, Oakhill A. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 118 : 1124-7, 2002
38. Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Gustafsson-Jernberg A, Lewensohn-Fuchs I, Ringdén O. Leukocyte depleted, unselected blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand. J. Infect. Dis.* 34 : 347-50, 2002
39. Andreu G, Traineau R, Bardiaux L, Baloul S, Gegliot B, Norol F, Voultoury P, Lioure B, Beaune B, Raus N, Irch I, Vekhof A. Transmission du CMV par transfusion sanguine : étude rétrospective de 164 receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques TCB 10 : 70s, 2003
40. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 101 : 4195-200, 2003
41. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unselected donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplant.* 36 : 499-501, 2005
42. Winston DJ, Eng-Shang H, Miller MJ, Cheng-Hsein L, Ho WG, Gale RP, Champlin RE. Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections associated with bone marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.* 102 : 16-20, 1985
43. De Graan-Hentzen Y, Gratama JW, Mudde GC, *et al.* Prevention of primary infection in patients with hematologic malignancies by intensive white cell depletion of blood products. *Transfusion* 29 : 757-760, 1989
44. Murphy MF, Grint PCA, Hardiman AE, Lister TA, Waters AH. Use of leukocyte-poor blood components to prevent primary cytomegalovirus (CMV) infection in patients with acute leukaemia. *Br. J. Haematol.* 70: 253, 1988
45. Baumgartner JD, Glauser MP, Buro-Black AL, Black RD, Pyndiah N, Chioloro R. Severe cytomegalovirus infection in multiply transfused, splenectomised, trauma patients. *Lancet* 2 : 63-6, 1982
46. Tolkof-Rubin NE, Rubin RH, Keller EE, Baker GP, Stewart JA, Hirsh MS. Cytomegalovirus infection in dialysis patients and personnel. *Ann. Intern. Med.* 89: 625-628, 1978
47. Betts RF, Cestero RVM, Freeman RB, Gordon Douglas R. Epidemiology of cytomegalovirus infection in end stage renal disease. *J. Med. Virol.* 4: 89, 1979
48. Chou S. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 314 : 1418-1423, 1986
49. Schennach H, Hessenberger G, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations. *Med. Microbiol. Immunol.* 191 : 115-8, 2002
50. Galea G, Urbaniak SJ. Cytomegalovirus studies on blood donors in north-east Scotland and a review of UK data. *Vox Sang.* 64 : 24-30, 1993
51. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang.* 86 : 41-4, 2004

52. Ziemann M, Krueger , Maier AB, Unmack A, Goerg S, and Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 47: 1972-1983, 2007
53. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N. Engl. J. Med* 334 : 1685-1690, 1996
54. Pillonel J, Couroucé AM, Saura C, Désenclos JC. Impact de l'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les îles britanniques sur le risque résiduel de transmission du VIH par transfusion de produits sanguins labiles. *Transfus. Clin. Biol.* 8 : 85-93, 2001
55. Smith KL, Kulski JK, Cobain T, Dunstan RA. Detection of cytomegalovirus in blood donors by the polymerase chain reaction. *Transfusion* 33 : 497-503, 1993
56. Roback JD, Hillyer CD, Drew WL, *et al.* Comparison of 7 PCR assays for detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in PBMCs of blood donors : Results of a blinded multicenter study. *Blood* 93 : 1088, 1999
57. Mocarski ES. Biology and replication of cytomegalovirus. *Transfus. Med. Rev.* 2 : 229-234, 1988
58. Zanghellini F, Boppana SB, Emery VC, Griffiths PD, Pass RF. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J. Infect. Dis.* 180 : 702-7, 1999.
59. Drew WL, Tegtmeier G, Alter HJ, Laycock ME, Miner RC, Busch MP. Frequency and duration of plasma CMV viremia in seroconverting blood donors and recipients. *Transfusion* 43 : 309-13, 2003
60. Beaujean F. Congélation de globules rouges. France cryo 89, Marseille 13-15 décembre 1989
61. Ledent E, Berlin G. Inadequate white cell reduction by bedside filtration of red cell concentrates. *Transfusion* 34 : 765-8, 1994
62. Beaujean F, Segier JM, Le Forestier C, Duedari N. Leukocyte depletion of red cell concentrates by filtration: influence of blood product temperature. *Vox Sang* 62 : 242-3, 1992
63. Sirchia G, Rebutta P, Parravicini A, Marangoni F, Cortelezzi A, Stefania A. Quality control of red cell filtration at the patient's bedside. *Transfusion* 34 : 26-30, 1994.
64. Sirchia G, Rebutta P, Sabbioneda L, Garcea F, Greppi N. Optimal conditions for white cell reduction in red cells by filtration at the patient's bedside. *Transfusion* 36 : 322-7, 1996
65. Chabanel A, Carrat F., Begue S., Masse M., Perrault M. P., Andreu G. Quality of leucoreduced red blood cell concentrates: 5 years of follow-up in France *Vox Sang.* 94 : 41-47, 2008
66. Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 91 : 119-126, 1997
67. Bolovan-Fritts CA, Mocarski ES, Wiedeman JA. Peripheral blood CD14+ cells from healthy subjects carry a circular conformation of latent cytomegalovirus genome. *Blood* 93 : 394-398, 1999
68. Johnson RJ, Bijay GS, Kastrup L. Apheresis platelet concentrates with low level of WBC do not accumulate cytokines. *Transfusion* 37 : 10S, 1997
69. Sowemimo-Coker SO, Kim A, Tribble E, Brandwein HJ, Wenz B. White cell subsets in apheresis and filtered platelet concentrates. *Transfusion* 38 : 650-567, 1998
70. Triulzi DJ, Meyer EM, Donnenberg AD. WBC subset analysis of WBC-reduced platelet components. *Transfusion* 40 : 771-780, 2000
71. Dumont LJ, Luka J, Vandebroek T, Witley P, Ambruso DR, Elfath D. The effect of leukocyte reduction method on the amount of human cytomegalovirus (CMV) in blood products. A comparison of apheresis and filtration methods. *Blood* 97 : 3640-7, 2001.

72. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus. Med.* 19 : 181-99, 2005.
73. Nichols WG, Corey L, Drew L, Miner R, Huang ML, Davis C, Boekh M. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 97 : 867-874, 2001
74. Transfusion de globules rouges homologues - recommandations AFSSAPS et Transfusion de plaquettes : produits, indications - méthodologie
75. Strauss R. Data driven blood banking practices for neonatal RBC transfusions. *Transfusion* 40 : 1528-1540, 2000
76. Roback JD, Conlan M, Drew WL, *et al.* The role of photochemical treatment with amotosalen and UVA light in the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. *Transfus. Med. Rev.* 20 : 45-56, 2006
77. Ziemann M, Unmack A, Steppat D, Juhl D, Görg S, Hennig H. The natural course of primary cytomegalovirus infection in blood donors. *Vox Sang.* 99 : 24-33, 2010.
78. Wu Y, Zou S, Cable R, Dorsey K, Tang Y, Hapip CA, Melmed R, Trouern-Trend J, Wang JH, Champion M, Fang C, Dodd R. Direct assessment of cytomegalovirus transfusion-transmitted risks after universal leukoreduction. *Transfusion* 50 : 776-86, 2010.
79. Thiele T, Krüger W, Zimmermann K, Ittermann T, Wessel A, Steinmetz I, Dölken G, Greinacher A. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion* 51 : 2620-6, 2011
80. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, Metzger P, Corash L. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 45 : 580–590, 2005
81. Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforêt M, Raidot JP, Kandel G, Wiesel ML, Corash L. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 51 : 622-9, 2011.
82. Schlenke P, Hagenah W, Irsch J, Sundin D, Corash L, Lin L, Kirchner H, Wagner T. Safety and clinical efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation in routine use for thrombocytopenic patients. *Ann. Hematol.* 90 : 1457-65, 2011.
83. Zwicky C, Tissot J, Mazouni Z, *et al.* Prevention of post-transfusion cytomegalovirus infection: Recommendations for clinical practice. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 129 : 29-30, 1999
84. Blajchman M, Goldman M, Freedman J, *et al.* Proceedings of a consensus conference: Prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfus. Med. Rev.* 15:1-208, 2001
85. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H, King S, Kleinman S, Mazulli T, Wells G. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. *Transfusion* 41 : 560-9, 2001
86. American Association of Blood Banks. Leukocyte Reduction for the Prevention of Transfusion – Transmitted Cytomegalovirus (TT-CMV). *Association Bulletin* 97-2; April 23, 1997
87. Conceptrichtlijn Bloedtransfusiebeleid, 2011.
88. Guide on the preparation, use and quality assurance of blood components. 16<sup>th</sup> edition 2010 Council of Europe Edition : Strasbourg.

89. Smith D, Lu Q, Yuan S, Goldfinger D, Fernando LP, Ziman A. Survey of current practice for prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in the United States: leucoreduction vs. cytomegalovirus-seronegative. *Vox Sang.* 98 : 29-36, 2010
90. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A, on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br.J. Haemat.* 162 : 25–3, 2013

## Annexe 4. Systèmes de groupe sanguin

Systèmes de groupe sanguin			Numéro d'antigène										Nombre total d'antigènes		
nom historique	N°	Nom	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
ABO	1	ABO	A	B	AB	A <sub>1</sub>	...							4	antigènes
MNSs	2	MNS	M	N	S	s	U	He	Mi <sup>a</sup>	M <sup>c</sup>	Vw	Mur	...	57	antigènes
P	3	P	P <sub>1</sub>	...	...									1	antigène
Rhésus	4	RH	D	C	E	c	e	f	Ce	C <sup>w</sup>	C <sup>x</sup>	V	...	39	antigènes
Lutheran	5	LU	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Lu3	Lu4	Lu5	Lu6	Lu7	Lu8	Lu9	...	...	21	antigènes
Kell	6	KEL	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Ku	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	...	...	UJ <sup>a</sup>	...	31	antigènes
Lewis	7	LE	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Le <sup>ab</sup>	Le <sup>bH</sup>	ALe <sup>b</sup>	BLE <sup>b</sup>						6	antigènes
Duffy	8	FY	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Fy3	Fy4	Fy5	Fy6						6	antigènes
Kidd	9	JK	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Jk3									3	antigènes
Diego	10	DI	Di <sup>a</sup>	Di <sup>b</sup>	Wr <sup>a</sup>	Wr <sup>b</sup>	Wd <sup>a</sup>	Rb <sup>a</sup>	WARR	ELO	Wu	Bp <sup>a</sup>	...	21	antigènes
Cartwright	11	YT	Yt <sup>a</sup>	Yt <sup>b</sup>										2	antigènes
XG	12	XG	Xg <sup>a</sup>	CD99										2	antigènes
Scianna	13	SC	Sc1	Sc2	Sc3	Rd	STAR	SCER	SCAN					7	antigènes
Dombrock	14	DO	Do <sup>a</sup>	Do <sup>b</sup>	Gy <sup>a</sup>	Hy	Jo <sup>a</sup>	DOYA						6	antigènes
Colton	15	CO	Co <sup>a</sup>	Co <sup>b</sup>	Co3									3	antigènes
LW	16	LW	...	...	...	...	LW <sup>a</sup>	LW <sup>ab</sup>	LW <sup>b</sup>					3	antigènes
Chido/rodgers	17	CH/RG	Ch1	Ch2	Ch3	Ch4	Ch5	Ch6	WH				...	7	antigènes
H	18	H	H											1	antigènes
	19	XK	Kx											1	antigènes
Gerbich	20	GE	...	Ge2	Ge3	Ge4	Wb	Ls <sup>a</sup>	An <sup>a</sup>	Dh <sup>a</sup>	GEIS			8	antigènes
Cromer	21	CROM	Cr <sup>a</sup>	Tc <sup>a</sup>	Tc <sup>b</sup>	Tc <sup>c</sup>	Dr <sup>a</sup>	Es <sup>a</sup>	IFC	WES <sup>a</sup>	WES <sup>b</sup>	UMC	...	15	antigènes
Knops	22	KN	Kn <sup>a</sup>	Kn <sup>b</sup>	McC <sup>a</sup>	SI1	Yk <sup>a</sup>	McC <sup>b</sup>	SI2	SI3	KCAM			9	antigènes
Indian	23	IN	In <sup>a</sup>	In <sup>b</sup>	INFI	INJA								4	antigènes
	24	OK	Ok <sup>a</sup>											1	antigènes
	25	RAPH	MER2											1	antigènes
	26	JMH	JMH	JMHK	JMHL	JMHG	JMHM							5	antigènes
	27	I	I											1	antigènes
	28	GLOB	P											1	antigènes
	29	GIL	GIL											1	antigènes
	30	RHAG	Duclos	Ol <sup>a</sup>	Duclos-like									3	antigènes

## Références

1. Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé. Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles. Journal Officiel;28 novembre 2010(276):21143.
2. Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé. Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique. Journal Officiel;10 novembre 2006(261):16925.
3. Esnault P, Cungi PJ, Romanat PE, D'Aranda E, Cotte J, Bordes J, *et al.* Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médico-chirurgical de Kaboul. Ann Fr Anesth Réanim 2013;32(10):670-5.
4. Sailliol A, Ausset S, Peytel E. La transfusion en situation d'exception, expérience du service de santé des armées. Transfus Clin Biol 2010;17(5-6):279-83.
5. Daban JL, Kerleguer A, Clavier B, Sailliol A, Ausset S. Transfusion de sang frais total en temps de guerre : expérience du groupement médicochirurgical Warehouse durant la période 2006-2009. Ann Fr Anesth Réanim 2012;31(11):850-6.
6. Magee BA, Martin J, Cole MP, Morris KG, Courtney AE. Effects of HLA-matched blood transfusion for patients awaiting renal transplantation. Transplantation 2012;94(11):1111-6.
7. Shinar E, Prober G, Yahalom V, Michlin H. WBC filtration of whole blood after prolonged storage at ambient temperature by use of an in-line filter collection system. Transfusion 2002;42(6):734-7.
8. Pietersz RN, Dekker WJ, Reesink HW. Comparison of a conventional quadruple-bag system with a 'top-and-bottom' system for blood processing. Vox Sang 1990;59(4):205-8.
9. Meyer D, Bolgiano DC, Sayers M, Price T, Benson D, Slichter SJ. Red cell collection by apheresis technology. Transfusion 1993;33(10):819-24.
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité hémovigilance 2011. Saint-Denis: ANSM; 2012.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/94eaed87fcb1d3c9d2187f4945256875.pdf)
11. Rugg N, Pitman C, Menitove JE, Greenwalt TJ, McAteer MJ. A feasibility evaluation of an automated blood component collection system platelets and red cells. Transfusion 1999;39(5):460-4.
12. Etablissement français du sang. Rapport d'activité 2012. Saint-Denis: EFS; 2013.  
[http://www.dondusang.net/content/medias/media3268\\_VJBatCDPMxAsKMo.pdf?finalFileName=Rapport\\_dactivit%E9\\_2012.pdf](http://www.dondusang.net/content/medias/media3268_VJBatCDPMxAsKMo.pdf?finalFileName=Rapport_dactivit%E9_2012.pdf)
13. Etablissement français du sang, Bégué S, Sillam M. Contrôle qualité des produits sanguins labiles. Bilan national année 2013. CGRD. La Plaine Saint-Denis: EFS; 2014.
14. Etablissement français du sang. Rapport d'activité 2010. Saint-Denis: EFS; 2011.  
[http://www.dondusang.net/content/medias/media1694\\_iJagqYaVeYtANzP.pdf?finalFileName=Rapport\\_dactivit%E9.pdf](http://www.dondusang.net/content/medias/media1694_iJagqYaVeYtANzP.pdf?finalFileName=Rapport_dactivit%E9.pdf)
15. American Association of Blood Banks. Standards for blood banks and transfusion services, 28th edition. Bethesda: AABB; 2012.  
<http://www.aabb.org/sa/standards/Documents/sigchngstds28.pdf>
16. British Committee for Standards in Haematology, Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. Br J Haematol 2011;152(1):35-51.
17. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 17 th edition. Strasbourg: Council of Europe; 2013.
18. Zimmermann R, Schoetz AM, Frisch A, Hauck B, Weiss D, Strobel J, *et al.* Influence of late irradiation on the in vitro RBC storage variables of leucoreduced RBCs in SAGM additive solution. Vox Sang 2011;100(3):279-84.
19. Hauck B, Oremek D, Zimmermann R, Ruppel R, Troester B, Eckstein R. Influence of irradiation on in vitro red-blood-cell (RBC) storage variables of leucoreduced RBCs in additive solution PAGGS-M. Vox Sang 2011;101(1):21-7.
20. Serrano K, Chen D, Hansen AL, Levin E, Turner TR, Kurach JD, *et al.* The effect of timing of gamma-irradiation on hemolysis and potassium release in leukoreduced red cell concentrates stored in SAGM. Vox Sang 2014;106(4):379-81.
21. Vraets A, Lin Y, Callum JL. Transfusion-associated hyperkalemia. Transfus Med Rev 2011;25(3):184-96.
22. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. Anesth Analg 2008;106(4):1062-9.
23. Hansen A, Yi QL, Acker JP. Quality of red blood cells washed using the ACP 215 cell processor: assessment of optimal pre- and postwash storage times



- and conditions. *Transfusion* 2013;53(8):1772-9.
24. Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, van der Bom JG. Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. *Vox Sang* 2012;102(2):144-9.
25. Estep TN, Pedersen RA, Miller TJ, Stupar KR. Characterization of erythrocyte quality during the refrigerated storage of whole blood containing di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Blood* 1984;64(6):1270-6.
26. AuBuchon JP, Estep TN, Davey RJ. The effect of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate on the survival of stored RBCs. *Blood* 1988;71(2):448-52.
27. Labow RS, Card RT, Rock G. The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on red cell deformability. *Blood* 1987;70(1):319-23.
28. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(5):623-34.
29. Draper CJ, Greenwalt TJ, Dumaswala UJ. Biochemical and structural changes in RBCs stored with different plasticizers: the role of hexanol. *Transfusion* 2002;42(7):830-5.
30. Simmchen J, Ventura R, Segura J. Progress in the removal of di-[2-ethylhexyl]-phthalate as plasticizer in blood bags. *Transfus Med Rev* 2012;26(1):27-37.
31. Epstein J, Seitz R, Dhingra N, Ganz PR, Gharehbaghian A, Spindel R, *et al.* Role of regulatory agencies. *Biologicals* 2009;37(2):94-102.
32. Directive 2004/33/CE de la commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins. *Journal Officiel Union Européenne*;30 mars 2004.
33. Canadian Standards Association. CAN/CSA-Z902-10: Blood and blood components. Mississauga: CSA; 2013.
34. Beasley R, McNaughton A, Robinson G. New look at the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Lancet* 2006;367(9517):1124-6.
35. Valtis DJ. Defective gas-transport function of stored red blood-cells. *Lancet* 1954;266(6803):119-24.
36. Beutler E, Meul A, Wood LA. Depletion and regeneration of 2,3-diphosphoglyceric acid in stored red blood cells. *Transfusion* 1969;9(3):109-15.
37. Valeri CR, Hirsch NM. Restoration in vivo of erythrocyte adenosine triphosphate, 2,3-diphosphoglycerate, potassium ion, and sodium ion concentrations following the transfusion of acid-citrate-dextrose-stored human red blood cells. *J Lab Clin Med* 1969;73(5):722-33.
38. Valeri CR, Rorth M, Zaroulis CG, Jakubowski MS, Vescera SV. Physiologic effects of transfusing red blood cells with high or low affinity for oxygen to passively hyperventilated, anemic baboons: systemic and cerebral oxygen extraction. *Ann Surg* 1975;181(1):106-13.
39. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997;25(5):726-32.
40. Collins JA, Stechenberg L. The effects of the concentration and function of hemoglobin on the survival of rats after hemorrhage. *Surgery* 1979;85(4):412-8.
41. Chin-Yee I, Martin C, D'Ameida M, Kovacs M, Dietz G, Sibbald W. An animal model for evaluation of the efficacy of red cell (RBC) transfusion. *Blood* 1995;86:446a.
42. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Lieberman J, Finlay HE, Quah C, *et al.* Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006;104(5):911-20.
43. Gelderman MP, Yazer MH, Jia Y, Wood F, Alayash AI, Vostal JG. Serial oxygen equilibrium and kinetic measurements during RBC storage. *Transfus Med* 2010;20(5):341-5.
44. Hogman CF, Meryman HT. Storage parameters affecting red blood cell survival and function after transfusion. *Transfus Med Rev* 1999;13(4):275-96.
45. Bosman GJ, Willekens FL, Werre JM. Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis? *Cell Physiol Biochem* 2005;16(1-3):1-8.
46. Lang F, Lang E, Foller M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus Med Hemother* 2012;39(5):308-14.
47. Hess JR, Kagen LR, van der Meer PF, Simon T, Cardigan R, Greenwalt TJ, *et al.* Interlaboratory comparison of red-cell ATP, 2,3-diphosphoglycerate and haemolysis measurements. *Vox Sang* 2005;89(1):44-8.
48. Hess JR. Scientific problems in the regulation of red blood cell products. *Transfusion* 2012;52(8):1827-35.
49. Karger R, Lukow C, Kretschmer V. Deformability of red blood cells and correlation with ATP content during storage as leukocyte-depleted whole blood. *Transfus Med Hemother* 2012;39(4):277-82.
50. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone in Regions of Low PO<sub>2</sub>. *Physiology* 2009;24:107-16.
51. Zhu H, Zennadi R, Xu BX, Eu JP, Torok JA, Telen

- MJ, *et al.* Impaired ATP release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells. A mechanism of hypoxemia after transfusion. *Crit Care Med* 2011;39(11):2478-86.
52. Azarov I, Huang KT, Basu S, Gladwin MT, Hogg N, Kim-Shapiro DB. Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation. *J Biol Chem* 2005;280(47):39024-32.
53. Donadee C, Raat NJ, Kaniyas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, *et al.* Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation* 2011;124(4):465-76.
54. Gladwin MT, Kim-Shapiro DB. Storage lesion in banked blood due to hemolysis-dependent disruption of nitric oxide homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2009;16(6):515-23.
55. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW, Johnson CA, Ambruso DR. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med* 1994;124(5):684-94.
56. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, Kelher M, Allard J, Bieber S, *et al.* Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 2003;43(5):633-40.
57. Silliman CC, Moore EE, Kelher MR, Khan SY, Gellar L, Elzi DJ. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion* 2011;51(12):2549-54.
58. Lutz HU, Flepp R, Stringaro-Wipf G. Naturally occurring autoantibodies to exoplasmic and cryptic regions of band 3 protein, the major integral membrane protein of human red blood cells. *J Immunol* 1984;133(5):2610-8.
59. Karon BS, Hoyer JD, Stubbs JR, Thomas DD. Changes in Band 3 oligomeric state precede cell membrane phospholipid loss during blood bank storage of red blood cells. *Transfusion* 2009;49(7):1435-42.
60. Bosman GJ, Stappers M, Novotny VM. Changes in band 3 structure as determinants of erythrocyte integrity during storage and survival after transfusion. *Blood Transfus* 2010;8(Suppl 3):s48-s52.
61. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion* 2008;48(7):1478-85.
62. Oldenburg PA, Zheleznyak A, Fang YF, Lagenaur CF, Gresham HD, Lindberg FP. Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science* 2000;288(5473):2051-4.
63. Stewart A, Urbaniak S, Turner M, Bessos H. The application of a new quantitative assay for the monitoring of integrin-associated protein CD47 on red blood cells during storage and comparison with the expression of CD47 and phosphatidylserine with flow cytometry. *Transfusion* 2005;45(9):1496-503.
64. Burger P, Hilarius-Stokman P, de Korte D, van den Berg TK, van Bruggen R. CD47 functions as a molecular switch for erythrocyte phagocytosis. *Blood* 2012;119(23):5512-21.
65. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest* 2004;34(6):392-401.
66. Delobel J, Prudent M, Rubin O, Crettaz D, Tissot JD, Lion N. Subcellular fractionation of stored red blood cells reveals a compartment-based protein carbonylation evolution. *J Proteomics* 2012;76(Spec No.):181-93.
67. Rubin O, Delobel J, Prudent M, Lion N, Kohl K, Tucker EI, *et al.* Red blood cell-derived microparticles isolated from blood units initiate and propagate thrombin generation. *Transfusion* 2013;53(8):1744-54.
68. Sadallah S, Eken C, Schifferli JA. Erythrocyte-derived ectosomes have immunosuppressive properties. *J Leukoc Biol* 2008;84(5):1316-25.
69. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, *et al.* Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood* 2010;115(21):4284-92.
70. Hod EA, Brittenham GM, Billote GB, Francis RO, Ginzburg YZ, Hendrickson JE, *et al.* Transfusion of human volunteers with older, stored red blood cells produces extravascular hemolysis and circulating non-transferrin-bound iron. *Blood* 2011;118(25):6675-82.
71. Hod EA, Spitalnik SL. Stored red blood cell transfusions: Iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfus Clin Biol* 2012;19(3):84-9.
72. Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal Officiel*;4 mai 2002(104):8375.
73. Direction générale de la santé. Circulaire DGS/DHOS/AFSSAPS N° 03/ 582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel. Paris: Ministère de la Santé, de la famille et des personnes handicapées; 2003. [http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/Textes/2003/circ\\_securite\\_acte\\_transfusionnel\\_03\\_582.pdf](http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/Textes/2003/circ_securite_acte_transfusionnel_03_582.pdf)
74. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal Officiel*;11 décembre 1999(287).
75. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale. *Journal Officiel*;15 janvier

2010(12):819.

76. Loi n° 2002-304 du 4 mars 2002 relative au nom de famille. Journal Officiel; 5 mars 2002:4159.

77. Loi n° 2003-516 du 18 juin 2003 relative à la dévolution du nom de famille. Journal Officiel; 19 juin 2003(140):10240.

78. Direction générale de l'offre de soins. Instruction n° DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins Paris: Ministère des Affaires sociales et de la santé; 2013.

[http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir\\_37235.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37235.pdf)

79. Direction générale de la santé. Circulaire DGS/3B/552 du 17 mai 1985 relative à la prévention des accidents transfusionnels et des accidents d'allo-immunisation. Paris: Ministère des Affaires sociales et de la solidarité nationale; 1985.

<http://www.hemovigilance-cncrh.fr/Textes/1985/17051985.html>

80. Dale JC, Novis DA. Outpatient phlebotomy success and reasons for specimen rejection. Arch Pathol Lab Med 2002;126(4):416-9.

81. Lumadue JA, Boyd JS, Ness PM. Adherence to a strict specimen-labeling policy decreases the incidence of erroneous blood grouping of blood bank specimens. Transfusion 1997;37(11-12):1169-72.

82. Zarbo RJ, Jones BA, Friedberg RC, Valenstein PN, Renner SW, Schiffman RB, *et al.* Q-tracks: a College of American Pathologists program of continuous laboratory monitoring and longitudinal tracking. Arch Pathol Lab Med 2002;126(9):1036-44.

83. Dzik WH, Murphy MF, Andreu G, Heddle N, Hogman C, Kekomaki R, *et al.* An international study of the performance of sample collection from patients. Vox Sang 2003;85(1):40-7.

84. Delaney M, Dinwiddie S, Nester TN, AuBuchon JA. The immunohematologic and patient safety benefits of a centralized transfusion database. Transfusion 2013;53(4):771-6.

85. Institut national de la transfusion sanguine. Activité en matière de groupes sanguins et des pratiques en matière de sécurité immunohématologique des transfusions sanguines en France. Rapport réalisé à la demande de Monsieur le Directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie auprès de Monsieur le Directeur général de l'Institut national de la transfusion sanguine. Paris: INST; 2009.

[http://www.ints.fr/pdf/rapport\\_CNAM\\_IH\\_V4\\_2009\\_12\\_08\\_def.pdf](http://www.ints.fr/pdf/rapport_CNAM_IH_V4_2009_12_08_def.pdf)

86. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Mollison's. Blood transfusion in Clinical Medicine, 10th ed. Bristol: Blackwell Publish; 1993.

87. Salmon C, Cartron JP, Rouger P. The human blood groups. New York: Masson; 1984.

88. Mollison PL. Survival curves of incompatible red cells. An analytical review. Transfusion 1986;26(1):43-50.

89. Mollison PL. Further observations on the patterns of clearance of incompatible red cells. Transfusion 1989;29(4):347-54.

90. Contreras M, de Silva M, Teesdale P, Mollison PL. The effect of naturally occurring Rh antibodies on the survival of serologically incompatible red cells. Br J Haematol 1987;65(4):475-8.

91. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion 2006;46(2):250-6.

92. Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. Blood 2008;112(6):2546-53.

93. Bao W, Zhong H, Li X, Lee MT, Schwartz J, Sheth S, *et al.* Immune regulation in chronically transfused allo-antibody responder and nonresponder patients with sickle cell disease and beta-thalassemia major. Am J Hematol 2011;86(12):1001-6.

94. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood 2012;120(3):528-37.

95. Pollack W, Ascari WQ, Crispen JF, O'Connor RR, Ho TY. Studies on Rh prophylaxis. II. Rh immune prophylaxis after transfusion with Rh-positive blood. Transfusion 1971;11(6):340-4.

96. Gunson HH, Stratton F, Cooper DG, Rawlinson VI. Primary immunization of Rh-negative volunteers. Br Med J 1970;1(5696):593-5.

97. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. Immunology 1975;28(2):349-57.

98. Gunson HH, Stratton F, Phillips PK. The use of modified cells to induce an anti-Rh response. Br J Haematol 1971;21(6):683-94.

99. Bacon N, Patten E, Vincent J. Primary immune response to blood group antigens in burned children. Immunohematology 1991;7(1):8-11.

100. Ramsey G, Larson P. Loss of red cell alloantibodies over time. Transfusion 1988;28(2):162-5.

101. Ramsey G, Cornell FW, Hahn LF, Larson P, Issitt LB, Starzl TE. Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. Transfusion 1989;29(5):396-400.

102. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O,

Dosik H, Moohr J, *et al.* Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1990;76(7):1431-7.

103. Harm SK, Yazer MH, Monis GF, Triulzi DJ, AuBuchon JP, Delaney M. A centralized recipient database enhances the serologic safety of RBC transfusions for patients with sickle cell disease. *Am J Clin Pathol* 2014;141(2):256-61.

104. Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion* 1990;30(8):688-93.

105. Pineda AA, Taswell HF, Brzica SM. Delayed hemolytic transfusion reaction. An immunologic hazard of blood transfusion. *Transfusion* 1978;18(1):1-7.

106. Pineda AA, Taswell HF, Brzica SM. Red cell antibodies : clinical and laboratory relevance in multitransfused patients. Dans: Sirchia G, Zanella A, ed. *Thalassemia today. The Mediterranean experience.* Milano: Centro Trasfusionale Ospedale Maggiore

Policlinico; 1987. p. 64-72.

107. Vamvakas EC, Pineda AA, Reisner R, Santrach PJ, Moore SB. The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions: incidence and predictors of hemolysis. *Transfusion* 1995;35(1):26-32.

108. Engelfriet CP, Reesink HW, Fontao-Wendel R, Lazar A, Cardoso RA, Olyntho S, *et al.* Prevention and diagnosis of delayed haemolytic transfusion reactions. *Vox Sang* 2006;91(4):353-68.

109. Hewitt PE, Macintyre EA, Devenish A, Bowcock SJ, Contreras M. A prospective study of the incidence of delayed haemolytic transfusion reactions following peri-operative blood transfusion. *Br J Haematol* 1988;69(4):541-4.

110. Heddle NM, Klama L, Frassetto R, O'Hoski P, Leaman B. A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion* 1993;33(3):217-20.

## Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

### Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française\*  
Collège de la médecine générale  
Société française d'anesthésie et de réanimation\*  
Société française du cancer  
Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique  
Société française d'hémaphérèse  
Société française d'hématologie\*  
Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique\*  
Société française de néonatalogie\*  
Société française de pédiatrie

Société française de médecine périnatale  
Société française de néphrologie  
Société française de transfusion sanguine\*  
Société française de vigilance et de thérapeutique de transfusionnelle\*  
Société de réanimation de langue française\*  
Société française de gériatrie et de gériatologie\*  
Société nationale française de gastroentérologie\*  
Conférence nationale des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance\*  
Fédération française pour le don de sang bénévole\*  
Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques\*

(\*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

### Groupe de travail

Pr André Lienhart, anesthésiste-réanimateur, Paris - président du groupe de travail

Pr Sylvain Ausset, anesthésiste-réanimateur, Clamart - chargé de projet

Dr Géraldine Favrais, néonatalogiste, Tours - chargée de projet

Dr Helmi M'Kada, hémato-biologiste, Basse-Terre, Guadeloupe - chargé de projet

Dr Sébastien Tanaka, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre - chargé de projet

M. Alexandre Pitard, Saint-Denis - chef de projet HAS

Mme Yolande Adjibi, usager, Marseille

Dr Georges Andreu, représentant INTS, Paris

M. Laurent Aoustin, ANSM, Saint-Denis

Pr Yves Auroy, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Philippe Bierling, représentant EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Rémi Courbil, représentant EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Luc Darnige, hématologue biologiste, Paris

Pr Associé Marianne de Montalembert, pédiatrie générale, Paris

Dr Anne François, représentante EFS, La Plaine Saint-Denis

Pr Frédéric Galactéros, génétique médicale, Créteil

Pr Frédéric Garban, onco-hématologue, Grenoble

Pr Corinne Lejus, anesthésiste-réanimateur, Nantes

M. Michel Monsellier, président association de donneurs de sang, Paris

Dr Sophie Moulias, gériatre, Boulogne

Dr Stéphane Nahon, gastro-entérologue, Montfermeil

Pr Patrick Pladys, néonatalogiste, Rennes

Mme Élodie Pouchol, ANSM, Saint-Denis

Dr Philippe Renaudier, coordonnateur régional d'hémovigilance, Nancy

Pr Élie Saliba, néonatalogiste, Tours

## Groupe de lecture

Dr Nathalie Aladjidi, hématologie pédiatrique, Bordeaux

Dr Marie-Christine Andre-Botte, EFS, Vandœuvre-lès-Nancy

Pr Karim Asehnoune, anesthésiste-réanimateur, Nantes

Dr Marianne Asso-Bonnet, EFS Ivry

Dr Jean-Francois Audouard, médecin généraliste, Saint-Marcel-lès-Sauzet

Pr Yannick Aujard, néonatalogiste, Paris

Dr Dora Bachir, hématologue, Créteil

M. Stéphane Begue, responsable national contrôle qualité et évaluation PSL - EFS, Lyon

Pr Sadek Beloucif, anesthésiste-réanimateur, Bobigny

Dr Christophe Besiers, directeur ETS, Guadeloupe

Dr Martine Besse-Moreau, hémobiologiste-transfusion, Limoges

M. Thibaut Bocquet, responsable des plateaux de préparation des PSL - EFS, Paris

Pr Jacques Boddaert, gériatre, Paris

Dr Marie-Pierre Bonnet, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Claire Boulat, transfusion - néonatalogie et pédiatrie, Créteil

Dr Françoise Boyer, hématologue, Angers

Pr Gilles Cambonie, néonatalogiste, Montpellier

Dr Monique Carlier, anesthésiste-réanimateur, Châlons-en-Champagne

Pr Charlotte Casper, néonatalogiste, Toulouse

Pr Jean-Pierre Cazenave, hématologue, Strasbourg

Dr Jean-Louis Chabernaud, réanimateur néonatal, Paris

Pr Pascal Chastagner, hématologie pédiatrique, Nancy

Dr Patricia Chavarin, directeur ETS - EFS, Saint-Étienne

Pr Jacques Chiaroni, transfusion – immuno-hématologie, Marseille

Dr Bénédicte Wibaut, hémobiologiste, Lille

Pr Paul Coppo, hématologue, Paris

Dr Philippe Cuvillon, anesthésiste-réanimateur, Nîmes

Pr Éric Deconinck, hématologue, Besançon

Dr Martine Delhoume, hémobiologiste, Limoges

M. Dominique Dernis, directeur production - EFS, Lille

Pr Pierre Diemunsch, anesthésiste-réanimateur, Strasbourg

Dr Rachid Djoudi, transfusion-hémobiologiste - EFS, Paris

Dr Éric Ducher, responsable de l'hémovigilance, Clermont-Ferrand

Dr Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, réanimation en gynécologie-obstétrique, Lille

Dr Patrick Fabrigli, directeur ETS – EFS, Clermont-Ferrand

Dr Pierre Fialon, hématologue, Bordeaux

Dr Anne Garrigues, médecin généraliste, Boulogne

Dr Sébastien Gette, anesthésiste-réanimateur, Metz-Thionville

Dr Isabelle Glorieux, néonatalogiste, Toulouse

Dr Sylvie Gross, hémobiologiste-transfusion, Nancy

Pr Jean-Luc Hanouz, anesthésiste-réanimateur, Caen

Dr Michel Jeanne, directeur adjoint ETS – EFS, Bordeaux

M. Karim Abdelmadjid Khadem, représentant d'usagers, Lyon

Dr Julia Klaren, EFS, Paris

Pr Marc Laffon, anesthésiste-réanimateur, Tours

Dr Bruno Lartigue, médecin interniste, Reims

Pr Sigismond Lasocki, anesthésiste-réanimateur, Angers

Dr Bernard Lassale, hémobiologiste-transfusion, Marseille

Dr Claudine Lathuile, biologie médicale, Grenoble

Pr Gilles Lebuffe, anesthésiste-réanimateur, Lille

Pr Jean-Jacques Lehot, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Emmanuel Lopez, néonatalogiste, Tours

Dr Françoise Maire, directrice ETS – EFS Guadeloupe-Guyane.

Dr Guillaume Marcotte, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Christophe Martinaud, hémobiologiste, Clamart

Dr Salima Martinez, hémobiologiste, Toulouse

Dr Fatiha Mekhloufi, hémobiologiste, Orléans

Pr Mauricette Michallet, hématologue, Lyon

Pr Marc Michel, médecin interniste, Créteil

Pr Serge Molliex, anesthésiste-réanimateur, Saint-Étienne

Dr Pierre Montchamont, immunologie plaquettaire – EFS, Lyon

Pr Yves Nivoche, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr. Gilles Orliaguet, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Alexandre Ouattara, anesthésiste-réanimateur Bordeaux

Pr Yves Ozier, anesthésiste-réanimateur, Brest

Pr Éric Pautas, gériatre, Paris

Dr Jean-François Perrier, anesthésiste-réanimateur, Nancy

Dr Pierre-Yves Petit, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Thierry Peyrard, biologie médicale, Paris

Dr David Plancade, anesthésiste-réanimateur, Metz

Dr Thomas Prebet, hématologue adultes, Marseille

Dr Jean-Yves Py, EFS, Orléans

Pr Jean-François Quaranta, hémobiologiste, correspondant d'hémovigilance, Nice

Dr Éric Resch, directeur de la distribution – EFS, Lille

Dr Pascale Richard, directeur ETS – EFS, Martinique

Pr Christian Rose, hématologie adultes, Lille

Dr Francis Roubinet, directeur EFS Pyrénées méditerranée, Toulouse

Dr Hubert Rousselot, gériatre, Nancy

Pr Marc Samama, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Marianne Sandlarz, coordonnateur régional hémovigilance, Lille

Dr Michel Sfez, médecin anesthésiste-réanimateur et gestionnaire de risques, Paris

Dr Isabelle Thuret, hématologie pédiatrique, Marseille (#)

Dr Xavier Tinard, directeur adjoint – EFS Lorraine-Champagne

Dr Fabienne Toutain, médecine de l'enfant et de l'adolescent, Rennes

Dr Michel Trichet, anesthésiste-réanimateur, La Roche-sur-Yon

Dr Catherine Trophilme, INTS, Paris

Pr Jean-Luc Wautier, hématologue, Paris

Pr Éric Wodey, anesthésiste-réanimateur, Rennes

Dr Patrick-Georges Yavordios, anesthésiste-réanimateur, Bourg-en-Bresse

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus.



## Fiche descriptive

Titre	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives
<b>Méthode de travail</b>	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
<b>Objectifs</b>	L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'Afssaps de 2002 intitulées « Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives » et d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés.
<b>Patients ou usagers concernés</b>	Tous les patients bénéficiant d'une transfusion de globules rouges.
<b>Professionnels concernés</b>	Ces recommandations s'adresseront à l'ensemble des prescripteurs potentiels de globules rouges et à tous les médecins exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Elles s'adresseront également aux acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la santé – Établissement français du sang
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
<b>Financement</b>	Fonds publics
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Alexandre Pitard, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Michel Laurence) Secrétariat : Jessica Layouni
<b>Recherche documentaire</b>	Stratégie de recherche décrite en annexe 2 des argumentaires Réalisée par Virginie Henry avec l'aide de Renée Cardoso (chef du service communication – information : Frédérique Pagès)
<b>Auteurs des argumentaires</b>	Produits et examens immuno-hématologiques : Dr Georges Andreu, INTS, Paris - Dr Anne François, EFS, La Plaine Saint-Denis. Annexe CMV : Dr Georges Andreu, INTS, Paris
<b>Participants</b>	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr André Lienhart, médecin anesthésiste-réanimateur, professeur des universités), groupe de lecture : cf. liste des participants
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Avis de la Commission des recommandations de bonne pratique du 23 septembre 2014. Adoption par le Collège de la HAS en novembre 2014
<b>Actualisation</b>	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
<b>Documents d'accompagnement</b>	Argumentaires scientifiques et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>





HAS

"Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur"  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)