

SUJET 66

Transfusion sanguine

Bases Immuno-Hématologiques, Indications, Complications.

1. Expliquer les caractéristiques biochimiques, génétiques, immunologiques de répartition cellulaire des systèmes ABO et Rhésus (y compris le D faible et partiel).
2. Expliquer les circonstances d'apparition et les conséquences immuno-hématologiques d'une hémolysine anti-A et/ou anti-B.
3. Expliquer l'intérêt immuno-hématologique des sous-groupes A1 et A2.
4. Décrire les caractéristiques immunologiques et l'intérêt immuno-hématologique des systèmes apparentés aux systèmes ABO et Rhésus.
5. Justifier selon l'indication clinique le choix des produits sanguins stables et labiles.
6. Expliquer les principes et les indications des tests de Coombs direct et indirect.
7. Préciser les règles transfusionnelles et les tests immuno-hématologiques à respecter de façon absolue en fonction du produit sanguin labile transfusé.
8. Expliquer les mécanismes physiopathologiques des différents accidents transfusionnels.
9. Planifier la prise en charge d'un accident transfusionnel.
10. Etablir les mesures préventives des complications transfusionnelles

N° Validation : 086620201

1. Expliquer les caractéristiques biochimiques, génétiques, immunologiques de répartition cellulaire des systèmes ABO et Rhésus (y compris le D faible et partiel).

1.1. LES SYSTEMES ABO ET H

1.1.1 Immunologie

Le système ABO comprend les antigènes A, B déterminant 4 groupes sanguins principaux : A, B, AB et O. Ces derniers sont définis par la présence ou l'absence des antigènes A et/ou B sur la membrane des globules rouges et par la présence dans le plasma d'Ac naturels réguliers anti-A et/ou anti-B correspondant à l'Ag absent des hématies (*tableau 1*).

Il est d'une importance capitale en transfusion sanguine car l'étude de la compatibilité transfusionnelle ABO est impérative.

Le système H comprend un antigène de grande fréquence, l'Ag H, précurseur biochimique des antigènes A et B.

Tableau 1. Les 4 principaux phénotypes ABO érythrocytaires.

GS (Phénotype)	Antigène (GR)	Anticorps (Plasma)	Génotype	Fréquence Tunisie (%)	Fréquence France (%)
A	A	anti-B	AA ou AO	32%	45%
B	B	anti-A	BB ou BO	17%	9%
O	-	anti-A anti-B	OO	46%	43%
AB	A + B	-	AB	5%	2

Les anticorps du système ABO :

Les anticorps anti-A et anti-B, définissant les GS ABO, sont des Ac naturels réguliers essentiellement de type IgM. Ils sont présents en l'absence de l'Ag correspondant.

Ils sont la conséquence d'une hétéro immunisation vis-à-vis des bactéries de la flore intestinales car les Ag A et B sont ubiquitaires dans la nature notamment sur les bactéries. Ils apparaissent entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois de vie, ils sont absents chez le nouveau-né.

Ces Ac naturels réguliers sont capables d'induire une hémolyse intravasculaire par activation du complément en cas de formation de complexes Ag-Ac, notamment lors d'une transfusion ABO incompatible. D'où l'intérêt du respect de la compatibilité ABO (cf objectif 7)

N° Validation : 086620201

Ils sont neutralisables par les substances ABH tissulaires en cas de transfusion compatible non isogroupe.

Les sous-groupes A1 et A2 (cf objectif 3)

Les hémolysines anti-A et anti-B. (cf Objectif 2).

1.1.2 Biochimie

Les antigènes A, B et H sont de nature glucidique, ils sont portés par des glycoprotéines ou des glycolipides membranaires.

Ils sont ubiquitaires, présents sur la plupart des tissus : cellules sanguines (GR, Plaquettes, GB), endothélium vasculaire... Ils sont absents de la cornée, de l'os et des cellules nerveuses.

Les antigènes A, B et H peuvent être retrouvés sous forme soluble dans les glandes muqueuses du tube digestif en particulier les glandes salivaires, du tractus génito-urinaire, du tractus respiratoire, dans les larmes et dans le lait maternel.

1.1.3 Génétique :

L'expression des antigènes ABH sur les hématies est contrôlée par 2 systèmes génétiques qui fonctionnent sur un mode diallélique: le système ABO et le système Hh. Les gènes codent pour des enzymes appelées **glycosyltransférases**. Les Ag ABH sont les produits indirects des gènes.

Le locus Hh sur le chromosome 19 présente deux variants alléliques : H et h. L'allèle H code pour une **fucosyl-transférase** qui ajoute un fucose à l'extrémité terminale de la chaîne oligosaccharidique de base, formant l'antigène H.

L'allèle h, gène amorphe est non fonctionnel. Sa présence à l'état homozygote détermine le très rare phénotype Bombay caractérisé par l'absence de l'Ag H.

Le locus ABO est localisé sur le chromosome 9. Les allèles A et B codent respectivement pour une **N-acétyl-galactosamine-transférase** et une **galactosyl-transférase**. La synthèse des antigènes A et B nécessite la présence de l'antigène H (figure 1).

La N-acétyl-galactosamine-transférase (enzyme A) ajoute une N-acétyl-galactosamine sur l'Ag H pour donner l'Ag A. La galactosyl-transférase (enzyme B) ajoute un galactose sur l'Ag 0H pour donner l'Ag B.

L'allèle O est non fonctionnel du fait d'une délétion importante de la séquence codante qui produit une enzyme inactive. A l'état homozygote, il conduit à l'absence d'antigène A ou B sur

N° Validation : 086620201

les hématies, correspondant au phénotype O. Les individus de groupe O possèdent une large quantité d'antigène H sur leurs hématies

Les allèles A et B sont codominants par rapport à l'allèle O.

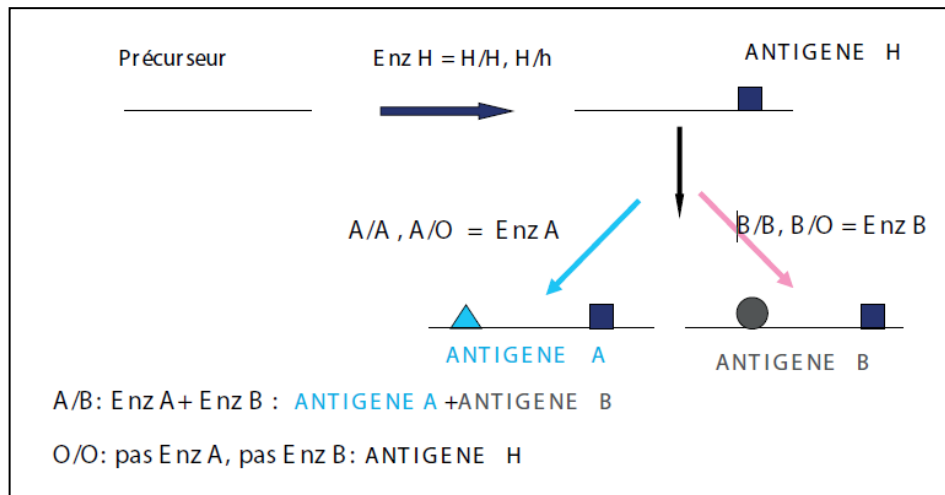


Figure 1 : Biosynthèse des Ag ABH

2.2 LE SYSTEME RHESUS :

Le système Rhésus (RH) comprend une cinquantaine d'antigènes de nature protéique. Cinq antigènes présentent un intérêt clinique en médecine transfusionnelle. Il s'agit des antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) qui sont localisés sur 2 protéines : la protéine RhD portant l'Ag D et la protéine RhCE portant les antigènes C, E, c, e.

Leur expression est restreinte aux globules rouges.

Ils sont codés par deux gènes homologues, *RHD* et *RHCE*, adjacents, localisés sur le chromosome 1.

Le gène *RHD* code pour l'Antigène D, déterminant le phénotype Rh positif ou *RHD+*, présent chez 90% de la population tunisienne. La délétion du locus *RHD* (notée *d*) à l'état homozygote conduit à l'absence production de Ag D, déterminant le GS Rh négatif ou Rh-1 (10% en Tunisie).

En fonction des formes alléliques, on distingue huit haplotypes qui sont notés DCe, DcE, dce, Dce, dCe, dcE, DCE et dCE.

Les anticorps dans le système Rhésus résultent d'une alloimmunisation induite par une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible.

L'antigène D est considéré comme le plus immunogène, suivi par les antigènes E et c.

N° Validation : 086620201

La compatibilité Rhésus D doit être respectée en transfusion sanguine. Pour les autres antigènes du système rhésus (C,E,c,e), le respect de la compatibilité est indiqué en Tunisie pour les fillettes et femmes en âge de procréation ainsi que les polytransfusés (circulaire 32/2015).

Cas particuliers : variants RhD

Le phénotype D faible ou Du

Les sujet D faibles ont une expression diminuée de l'antigène D sur les globules rouges. La mise en évidence du D faible fait appel au test de Coombs indirect. Un sujet Du positif est considéré Rh D positif.

La recherche du D faible est indiqué chez :

- Les donneurs de sang
- Les femmes enceintes
- Le nouveau né de mère Rh D négatif

Le phénotype D partiels

Certains sujets présentent des modifications qualitatives de la protéine RhD avec un Ag D incomplet (manque d'un épitope). Le risque d'immunisation contre la partie de l'Ag absente est possible à la suite d'une transfusion ou à une grossesse.

2 Expliquer les circonstances d'apparition et les conséquences immuno-hématologiques d'une hémolysine anti-A et/ou anti-B.

Des Ac Anti-A et Anti-B immuns peuvent apparaître à la suite d'une hétéroimmunisation (vaccination, sérothérapie, infection) ou suite à une grossesse. Ils sont appelés hémolysines et sont de type Ig G. Il est important de les rechercher chez les donneurs de sang de GS O.

Le sujets de GS O, possédant des hémolysines est appelé **O dangereux**. Le sang des donneurs de GS O dangereux ne pourra être transfusé qu'aux sujets de GS O.

N° Validation : 086620201

3 Expliquer l'intérêt immuno-hématologique des sous-groupes A1 et A2.

Le groupe A comportent deux sous-groupes : A1 et A2. Parmi les sujets de GS A, 80% sont A1 et 20% sont A2. On distingue également 2 sous-groupes A1B et A2B au sein du groupe AB.

La différence entre les GR A1 est à la fois quantitative, les GR A2 portent moins de copies d'Ag A que les GRA2, mais aussi qualitative. La différence quantitative est secondaire à l'activité enzymatique de la N-acétyl- galactosamine transférase, plus active chez les sujets A1 que chez les sujets A2. Ainsi, il persiste plus de substance H chez les sujets de GS A2 et moins de substance A. L'enzyme A1, convertit toute la substance H en Ag A.

Il est à noter que la quantité d'Ag H décroît dans l'ordre suivant en fonction du GS :
 $O > A2 > B > A2B > A1 > A1B$.

Des Ac naturels irréguliers anti-A1 peuvent exister chez 2% des sujets de GS A2 et 25% des sujets de GS A2B. Ces Ac n'ont en général aucune conséquence transfusionnelle.

4 Décrire les caractéristiques immunologiques et l'intérêt immuno-hématologique des systèmes apparentés aux systèmes ABO et Rhésus.

Les systèmes apparentés au système ABO sont : Lewis, MNSs, P et Luthéran et ceux apparentés aux systèmes Rh sont : Kell, Duffy, Kidd.

4.1 Le système Kell

Il s'agit du système le plus immunogène après le système RHD. Le système Kell possède 2 antigènes principaux antithétiques : K (KEL1) et k (KEL2, Cellano), portés par une glycoprotéine membranaire dont l'expression se trouve restreinte à la lignée érythrocytaire. La plupart des sujets sont KEL1 nég, seuls 10% possèdent l'Ag.

Les anticorps anti-K (KEL1) sont des Ac immuns dangereux pouvant causer des accidents hémolytiques post-transfusionnels et une maladie hémolytique du nouveau né.

Le respect de la compatibilité KEL1 est indiqué en Tunisie pour les fillettes et femmes en âge de procréation ainsi que les polytransfusés (circulaire 32/2015).

4.2 Le système Duffy

Il s'agit également d'un système immunogène. Il comprend 2 antigènes principaux : Fya (FY1) et Fyb (FY2), définissant 4 phénotypes : Fy (a+b-), Fy (a-b+), Fy (a+b+) et exceptionnellement Fy (a-,b-) dans les populations noires.

Les anticorps anti-Fya (FY1) et anti-Fyb (FY2) peuvent être impliqués dans des accidents hémolytiques post- transfusionnels ou dans la MHNN.

N° Validation : 086620201

Le respect du phénotype Duffy est indiqué en cas d'immunisation.

4.3 Le système Kidd

Les deux antigènes Jka (JK1) et Jkb (JK2) déterminent les phénotypes suivants : Jk(a+ b-), Jk(a-b+) et Jk(a+ b+). Le phénotype Jk(a-b-) est rare mais présente une incidence plus importante dans les populations asiatiques et polynésiennes.

Les anticorps anti-Jka et anti-Jkb peuvent être impliqués dans des accidents hémolytiques post- transfusionnels parfois graves ou dans la MHNN.

Le respect du phénotype Kidd est indiqué en cas d'immunisation.

4.4 Le système Lewis

Le système Lewis n'est pas un système de groupe sanguin au sens strict du terme, mais un système de sécrétion, voire un système tissulaire.

Les antigènes Le^a (LE1) et Le^b (LE2) définissent, trois phénotypes courants : Le(a+b-), Le(a-b+) et Le(a-b-). Le phénotype Le(a+/b+) très rare est retrouvé dans les populations asiatiques et océaniques.

Les Ac anti Lewis sont des Ac naturels irréguliers. Ils ont peu d'intérêt en transfusion.

4.5 Le système MNSs

Parmi les antigènes du système MNS, deux paires d'antigènes antithétiques M/N (MNS1/MNS2) et S/s (MNS3/MNS4) sont étudiés en pratique.

En général, les anti-M et anti-N présentent peu d'intérêt clinique. L'anti-M cause rarement une MHNN.

Les anti-S et anti-s sont des anticorps immuns, bien que des anti-S naturels soient décrits. Ils sont impliqués dans des réactions transfusionnelles et peuvent causer des MHNN sévères ou fatales.

5 Justifier selon l'indication clinique le choix des produits sanguins stables et labiles.

5.1 LES PRODUITS SANGUINS LABILES

5.1.1 Le concentré de globules rouges (CGR)

Il est obtenu à partir d'une unité de sang total après soustraction du plasma.

◆ Caractéristiques

Volume : 200 à 400 ml

Hématocrite : 65% à 75%

Hémoglobine : ≥ 45 g par CGR

N° Validation : 086620201

◆ **Conservation**

Température : + 4°C (+2 à +8°C)

Durée : 35 à 42 jours en fonction de la solution de conservation utilisée

Règles d'utilisation : la transfusion de CGR obéit aux règles de compatibilité ABO/Rh.

◆ **Indications**

Anémies d'origine médicale, chirurgicale ou obstétricale lorsque la correction et la capacité de transport d'oxygènes paraît nécessaire et qu'il n'y a pas d'autres alternatives.

a- Les CGR qualifiés

Qualificatif du CGR	Test réalisé sur le CGR	Indications
Phénotypé	- Phénotype Rh-Kell : C, c, E, e, K - Phénotype élargi : Duffy, Kidd...	- Fillette, femme jeune, polytransfusé - Patient allo immunisé
Compatibilisé	Test de compatibilité au laboratoire	Obligatoire avant toute transfusion de CGR
CMV- Négatif	CGR préparé à partir de donneurs anti-CMV négatifs	Prévention de l'infection à CMV chez les immuno- déprimés, les nouveau-nés

b- Les CGR transformés

CGR Transformé	Caractéristiques	Indications
Déleucocyté (filtré)	- CGR contenant moins de 1.10^6 leucocytes résiduels	- Prévention de la réaction frisson-hyperthermie - Prévention de l'allo-immunisation leucoplaquettaire - Prévention de la transmission du CMV
Déplasmatisé (lavé)	- CGR contenant moins de 0.5 g de protéines plasmatiques - A utiliser dans les 2h	- Réaction allergique post-transfusionnelle sévère ou résistante à la prémédication - Déficit en IgA avec anti- IgA
Irradié	CGR exposé à une dose de rayonnement ionisant de 25 à 45 Gy	Prévention de la GVH chez les greffés et les immunodéprimés
Réduction de volume	- CGR pédiatriques (plusieurs unités issues d'un seul don) - CGR de volume réduit (milieu de suspension réduit)	- Transfusion en pédiatrie - Adaptation volémique
Congelé	CGR conservé avec un cryoconservateur à -80°C ou -196°C .	- Groupes rares - Polyimmunisés ou immunisés contre les antigènes publics

N° Validation : 086620201

5.1.2 Les concentrés de plaquettes

a- Le concentré plaquettaire standard (CPS)

Il est préparé à partir d'un don de sang total

◆ **Caractéristiques**

Nombre de plaquettes : $0,5 \cdot 10^{11}$ /CPS

Volume : 40-60ml

◆ **Conservation** : à + 22°C, sous agitation continue, pendant 5 jours

◆ **Indications** : Prévention et traitement des hémorragies liées aux thrombopénies centrales ou aux thrombopathies.

◆ **Posologie**: 1 à 2 CPS / 10Kg de poids

Plusieurs CPS (2-12) peuvent être mélangés en un pool appelé mélange de plaquettes standard (MCP) afin d'obtenir une quantité adéquate de plaquettes pour un receveur donnée.

b- Le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA)

Appelé encore concentré unitaire de plaquettes (CUP), il est obtenu par cytophérèse.

◆ **Caractéristiques**

Nombre de plaquettes : 2 à $8 \cdot 10^{11}$ /CPA

Volume : 200 à 600 ml

◆ **Conservation** : à + 22°C, sous agitation continue, pendant 5 jours

◆ **Indications** : prévention et traitement des hémorragies liées aux thrombopénies centrales ou aux thrombopathies.

◆ **Règles d'utilisation des concentrés plaquettaires** : le respect de la compatibilité ABO est souhaitable **si possible**. Il en est de même pour la compatibilité RhD. Mais étant donné la disponibilité limitée des concentrés plaquettaires, les transfusions de plaquettes sont souvent réalisées sans tenir compte de ces compatibilités. Une prévention de l'immunisation anti-RhD par injection d'anti-D doit être appliquée chez les femmes Rh négatif en âge de procréer recevant des plaquettes RhD positif.

c- Concentrés de plaquettes qualifiés

- Concentré de plaquettes phénotypé (groupe HLA et/ou groupe plaquettaire (HPA)) : indiqué chez les patients immunisés.

- Concentré de plaquettes compatibilisé : idem

- Concentré de plaquettes CMV négatif : mêmes indications que le CGR CMV négatif

N° Validation : 086620201

d- Concentrés de plaquettes transformés

Déleucocytés (CUP et MCP), irradiés, dépragmatisés (CUP et MCP), cryopréservés.

Indications : mêmes que les CGR transformés.

5.1.3 Le plasma frais congelé

Il est préparé à partir d'un don de sang total ou un don d'aphérèse.

◆ Caractéristiques

IL se présente sous forme d'unités de 200 ml pour le PFC issu de sang total et de 200 à 600 ml pour le PFC issu d'aphérèse.

Il est congelé dans les 6h suivant le prélèvement.

Il contient tous les facteurs de l'hémostase en particulier les facteurs V, VIII et le fibrinogène

◆ **Conservation** : à -30°C pendant 1an

◆ **Règles d'utilisation** :

La transfusion de PFC obéit aux règles de compatibilité ABO de transfusion de plasma.

Les unités de PFC sont décongelées dans un bain marie à 37°C et transfusées dans les 2 heures.

◆ Indications

- Syndromes de défibrination

-Hémorragies aiguës avec déficit global en facteurs de la coagulation ;

-Déficits complexes et rares en facteurs de la coagulation en l'absence des concentrés de facteurs spécifiques.

- Purpura thrombopénique thrombocytopénique.

- Le PFC ne doit plus être utilisé comme solution de remplissage.

5.1.4 Le cryoprécipité

Il est préparé par cryoprécipitation d'un PFC congelé puis décongelé à +4°C.

◆ Caractéristiques

Unité de 10-20 ml.

Il est riche en facteur VIII, en fibrinogène, en facteur Willebrand et en facteur XIII.

◆ **Conservation** : à -30°C pendant 1an

◆ Indications :

Depuis la disponibilité des concentrés de facteurs de la coagulation spécifiques (voir infra), le cryoprécipité est de plus en plus abandonné du fait du risque viral résiduel.

N° Validation : 086620201

Il était utilisé notamment pour le traitement de l'hémophilie A, de la maladie de Willebrand, des hypo- ou afibrinogénémies et des coagulopathies de consommation.

5.2 LES PRODUITS SANGUINS STABLES

Ce sont des médicaments obtenus par fractionnement du plasma. Ils se caractérisent par une conservation longue dans des conditions standard, une absence de risque viral résiduel car ils subissent une inactivation virale au cours de la procédure de fabrication.

A- L'albumine plasmatique humaine

Elle existe sous 2 formes : 20% et 4%

L'albumine possède un pouvoir oncotique élevé et constitue donc une solution de remplissage de choix mais son coût élevé limite son utilisation.

Elle est indiquée dans les hypoprotidémies et dans les déficits volémiques importants.

B- Les facteurs de l'hémostase d'origine plasmatique

➤ Le concentré de facteur VIII

Indiqué dans le traitement de l'hémophilie A.

Les concentrés de FVIII contenant également du facteur de Willebrand, sont indiqués dans la maladie de Willebrand.

➤ Le concentré de facteur IX

Indiqué dans le traitement de l'hémophilie B

➤ Le concentré de facteur Willebrand

Indiqué dans le traitement de la maladie de Willebrand

➤ Le concentré de fibrinogène

Indiqué dans le traitement des hypo ou l'afibrinogénémies

➤ Le concentré du complexe prothrombinique ou PPSB

Il contient la Prothrombine (facteur II), la Proconvertine (facteur VII), le facteur Stuart (facteur X) et le anti-hémophilique B (facteur IX).

Indiqué pour le traitement des déficits combinés (avitaminose K) ou isolés en ces facteurs.

➤ Le concentré de FXI : non disponible en Tunisie

➤ Le concentré de FXIII : non disponible en Tunisie

➤ Autres : concentrés d'antithrombine, de protéine C....

C- Les Immunoglobulines (Ig)

➤ Les immunoglobulines polyvalentes

Indications : les déficits immunitaires, les cytopénies immunologiques...

N° Validation : 086620201

➤ Les immunoglobulines spécifiques

Plusieurs types : Ig anti-D pour la prévention de l'alloimmunisation anti-D, Ig anti-HBs pour prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle, Ig antitétanos, Ig anti-rubéole...

6 Expliquer les principes et les indications des tests de Coombs direct et indirect.

Le test de Coombs ou test à l'antiglobuline est une réaction clé en immunohématologie. C'est une technique d'agglutination artificielle dont le but est la détection d'anticorps anti-érythrocytaires.

6.1 TEST DE COOMBS DIRECT :

Le test de Coombs direct (TCD) ou test direct à l'antiglobuline permet de mettre en évidence la présence d'anticorps fixés in vivo à la surface des GR dit sensibilisés (figure 2).

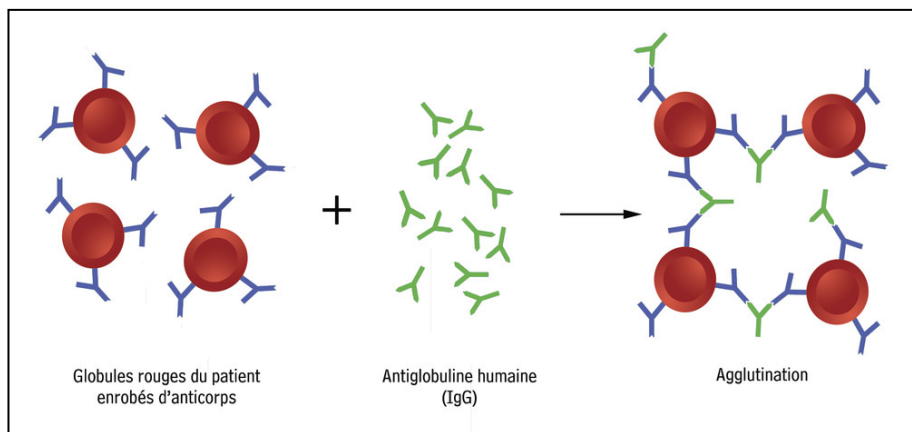


Figure 2 : Le test de Coombs Direct
(D'après Roselyne l'Italien, Immunohématologie)

Il confirme le mécanisme immunologique d'une hémolyse. Ses principales indications sont :

- Les anémies hémolytiques auto-immunes
- Les anémies hémolytiques immuno-allergiques
- La MHNN par incompatibilité fœto-maternelle chez le nouveau-né
- L'accident hémolytique post-transfusionnel

6.2 TEST DE COOMBS INDIRECT

Le test de Coombs indirect (TCI) permet principalement de mettre en évidence des anticorps anti-érythrocytaires circulants dans le sérum du patient.

Il comporte 2 étapes (figure 3) :

- sensibilisation in vitro des GR avec les éventuels Ac présents dans le sérum
- mise en évidence de la fixation Ag-Ac grâce à d'antiglobuline humaine

N° Validation : 086620201

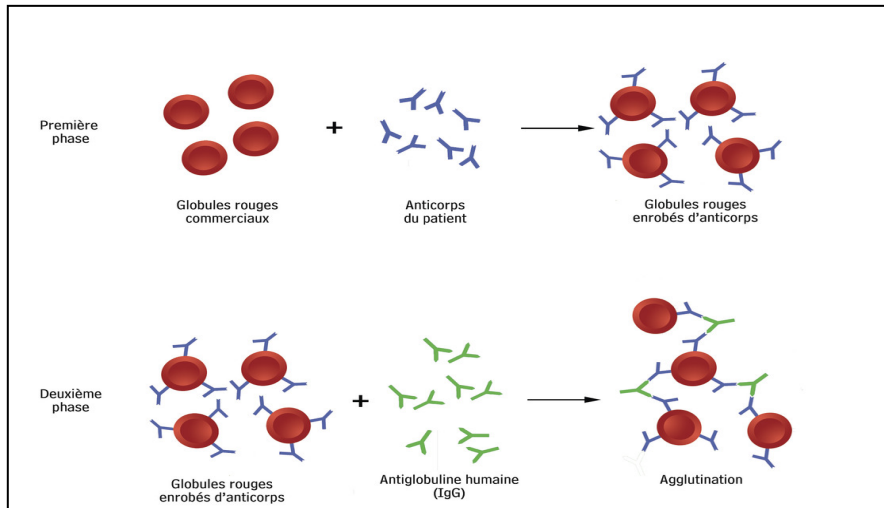


Figure 3 : Le test de Coombs Indirect
(D'après Roselyne l'Italien, Immunohématologie)

Les applications du TCI sont :

- La Recherche d'anticorps irréguliers (RAI)
- Le test de compatibilité au laboratoire
- La détermination de certains phénotypes érythrocytaires
- La détermination du D faible

7 Préciser les règles transfusionnelles et les tests immuno-hématologiques à respecter de façon absolue en fonction du produit sanguin labile transfusé.

Cinq examens immuno-hématologiques clés à réaliser chez le receveur permettent de prévenir les complications immunologiques de la transfusion érythrocytaire.

7.1. Le groupage sanguin ABO/RhD

Il est **obligatoire**. La transfusion de CGR implique obligatoirement le respect de la compatibilité ABO et de la compatibilité RhD.

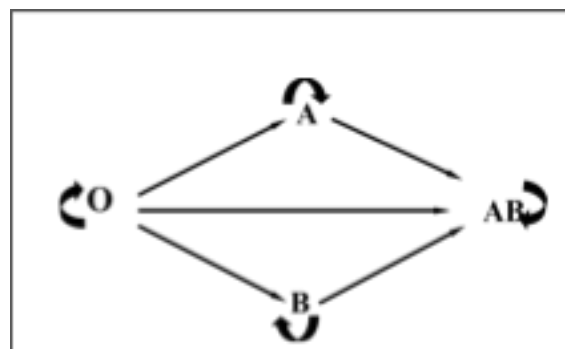


Figure 4 : Règles de compatibilité ABO pour la Transfusion érythrocytaire

N° Validation : 086620201

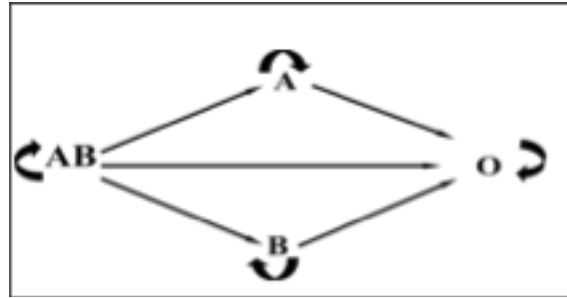


Figure 5 : Règles de compatibilité ABO pour la Transfusion de plasma

7.2. Le Phénotypage Rhésus et Kell

Il comporte la recherche de l'expression des antigènes : E,e,C,c, K

Il est **indiqué** chez la petite fille, la femme en âge de procréer et le polytransfusé en Tunisie.

7.3. La recherche d'anticorps irréguliers (RAI)

Elle consiste à tester le sérum du patient vis-à-vis de GR tests de phénotype connu permettant de détecter et identifier les anticorps correspondant aux antigènes érythrocytaires les plus immunogènes (Rhésus, kell, duffy, kidd...). En cas de positivité de la RAI, le résultat doit être consigné sur la carte de groupe sanguin.

La RAI est **indiquée** chez le polytransfusé, la femme multipare en Tunisie.

7.4. L'épreuve de compatibilité au laboratoire (EDCL)

Elle consiste à tester le sérum du receveur vis-à-vis des hématies à transfuser par, au minimum, un test à l'antiglobuline (TCI). Elle permet une attribution **nominative** du produit érythrocytaire compatible.

L'EDCL est **obligatoire** avant toute transfusion de produit érythrocytaire (CGR) en Tunisie.

7.5. L'épreuve ultime au lit du malade

Cette épreuve est **obligatoire**. Elle permet d'éviter une erreur ABO. Elle comporte deux étapes :

◆ Le contrôle de la concordance des documents

- Demander au patient de décliner son identité
- Vérifier la concordance entre l'identité du patient et celle sur la carte de groupe sanguin
- Vérifier la concordance du groupe sanguin du patient (carte de groupe) avec celui du CGR
- Vérifier que l'épreuve de compatibilité au laboratoire a été effectuée
- Vérifier l'aspect, l'intégrité et la date limite de validité du CGR à transfuser
- S'assurer de la concordance entre les résultats des RAI et le phénotype du CGR

N° Validation : 086620201

◆ **Le contrôle ultime de compatibilité en présence du patient**

Il peut se faire selon l'une des méthodes suivantes:

- un contrôle du groupe ABO du patient et du CGR à transfuser par une épreuve globulaire
- un contrôle direct de la compatibilité entre le plasma du patient et le CGR à transfuser.

8 Expliquer les mécanismes physiopathologiques des différents accidents transfusionnels

9 Etablir les mesures préventives des complications transfusionnelles.

10. Planifier la prise en charge d'un accident transfusionnel.

Définition : Les accidents transfusionnels sont des événements inattendus ou indésirables dus ou susceptibles d'être dus à l'utilisation d'un produit sanguin labile.

On distingue les accidents immédiats survenant dans les 8 jours post transfusion et les accidents retardés survenant après le 8^{ème} jour post-transfusionnel.

On peut également classer les accidents selon leur mécanisme physiopathologique en :

- accidents immunologiques
- accidents infectieux
- accidents par surcharge

8.1 LES ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES DE LA TRANSFUSION

Ces incidents surviennent généralement chez un receveur possédant des anticorps dirigés contre les antigènes du donneur absents chez le receveur. Ils sont la conséquence d'un conflit antigène-anticorps chez le patient provoqué par le produit sanguin labile transfusé.

8.1.1 LES ACCIDENTS PAR INCOMPATIBILITE ERYTHROCYTAIRE

A- L'accident hémolytique aigu ou choc hémolytique

Il est souvent la conséquence d'une **incompatibilité majeure ABO**. Plus rarement, il y a une incompatibilité dans d'autres systèmes (Lewis, P...). Le conflit antigène-anticorps conduit à une hémolyse intravasculaire par activation du complément.

L'accident hémolytique par incompatibilité ABO est **très grave** parfois **mortel**. Il s'agit toujours d'une **erreur humaine** :

N° Validation : 086620201

- erreur de prélèvement, d'étiquetage, d'enregistrement;
- erreur dans la réalisation des tests pré-transfusionnels et du transfert des résultats;
- erreur d'attribution du PSL ou lors du contrôle ultime au lit du malade.

a-Signes cliniques

Tableau **d'hémolyse intravasculaire aigue très grave** survenant généralement durant la transfusion et pouvant associer de façon variable :

- Malaise, angoisse
- Frissons, hyperthermie
- Sensation d'oppression thoracique
- Douleurs lombaires
- Chute de TA, tachycardie, polypnée, sueurs
- Chez le patient anesthésié : choc hémodynamique avec signes hémorragiques
- Collapsus cardiovasculaire
- urines rouge porto (hémoglobinurie)
- Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) avec syndrome hémorragique
- Insuffisance rénale avec oligo-anurie

b- Conduite à tenir en urgence

- Arrêter immédiatement la transfusion et conserver la voie veineuse,
- Alerter le médecin,
- Traiter le choc : oxygénothérapie, remplissage, amines vasopressives, transfert en réanimation

- Enquête au lit du patient :

vérifier l'identité du malade, son groupe (carte) et celui des poches de sang (étiquettes)

Vérifier l'épreuve ultime au lit du malade

- Recueillir les urines
- Retour de toutes les unités transfusées et non transfusées au laboratoire

c- Diagnostic biologique

c1- Affirmer l'hémolyse

- Plasma de teinte rosée
- Hémoglobinurie
- Hémoglobinémie

N° Validation : 086620201

- LDH élevées
- Haptoglobine effondrée
- L'élévation de la bilirubinémie libre est retardée

c2- Affirmer son origine immunologique

- Vérification du groupe ABO-RHD, du phénotype Rh-Kell du malade et du reste de la poche
- Test de Coombs direct
- Test d'élution
- RAI et test de compatibilité sur les prélèvements pré et post transfusionnels

d- Prévention

Respecter les règles de sécurité transfusionnelle : réalisation correcte du groupe sanguin et de l'épreuve ultime au lit du patient.

B- L'accident hémolytique retardé

Il est lié à la présence chez le receveur d'alloanticorps immuns (ou plus rarement naturels irréguliers), souvent de titre faible voire non décelables avant la transfusion laquelle induit une réponse secondaire avec hémolyse retardée intratissulaire.

a- Signes cliniques

Des réactions de type frissons-hyperthermie sont souvent observées au moment de la transfusion.

Ictère à J5-J7 post-transfusionnel avec urines foncées.

b-Diagnostic biologique

- Diminution du taux d'Hb
- Hyperbilirubinémie
- Test de coombs direct positif
- RAI positive

c- Prévention

RAI dans le suivi des polytransfusés

Respect des anticorps identifiés à vie

8.1.2 LES ACCIDENTS PAR INCOMPATIBILITE LEUCOPLAQUETTAIRE

A- La réaction frisson–hyperthermie

- Réaction fréquente.

N° Validation : 086620201

- Elle survient pendant ou dans les 2 heures qui suivent la transfusion et associe :
 - fièvre et frissons
 - parfois urticaire avec prurit

L'évolution est en règle favorable, exceptionnellement des manifestations pulmonaires ou un choc sont observés.

- La réaction–hyperthermie est généralement liée à la présence d'anticorps anti-HLA ou anti-leucoplaquettaires mais aussi à la libération de cytokines pyrogènes par les granuleux et les plaquettes. Elle peut également résulter d'une incompatibilité érythrocytaire et précéder un accident hémolytique.
- Elle peut être prévenue par la transfusion de PSL déleucocytés et la sélection de PSL HLA-compatibles.

Elle est traitée par les antihistaminiques voire les corticoïdes

B- L'alloimmunisation anti-HLA

Les leucocytes contenus dans les CGR et les concentrés plaquettaires sont susceptibles d'immuniser le receveur contre les Ag HLA. Les anticorps anti-HLA produits peuvent être à l'origine de mauvais rendement transfusionnel.

8.1.3 LA REACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVH)

C'est un accident rare mais très grave. Il s'agit de l'attaque de l'organisme d'un receveur immunodéprimé par les cellules immunocompétentes stimulées (lymphocytes T) contenues dans le PSL transfusé.

Cliniquement, la GVH se manifeste sous une forme aigüe ou chronique.

Elle comporte une atteinte hépatiques avec ictère et cytolysé, cutanée allant de l'érythrodermie au syndrome de Lyell, digestive avec diarrhée et saignement digestif.

Elle est prévenue par la transfusion de PSL irradiés chez les patients immunodéprimés.

8.1.4 L'ŒDEME PULMONAIRE LESIONNEL POST-TRANSFUSIONNEL ou Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Il s'agit d'un accident rare mais grave. Il est secondaire à une altération des cellules endothéliales pulmonaires rattachée à la présence dans le PSL d'anticorps anti-granuleux ou anti-HLA ou de substances biologiques (cytokines, fractions lipidiques) relarguées par les cellules durant la conservation.

N° Validation : 086620201

- L'accident survient 4 à 6 heures après la transfusion de PSL et se traduit par :
 - une détresse respiratoire aigue avec hypoxie
 - un œdème pulmonaire non cardiogénique avec infiltrats alvéolaires et interstitiels bilatéraux diffus
 - fièvre, hypotension
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-granuleux et/ou anti-HLA qui sont inconstamment retrouvés.
- La prévention repose sur l'éviction des femmes multipares du don, la transfusion de PSL déplasmatisés en cas de TRALI et le recours aux substituts de plasma.

8.1.5 LE PURPURA POST-TRANSFUSIONNEL AIGU

Complication rare, il est secondaire à la transfusion de concentré plaquettaire (ou de CGR contenant des plaquettes) chez un malade immunisé contre un antigène plaquettaire qu'il ne possède pas (généralement patient HPA-1b ayant des anti-HPA-1a). Cette transfusion de plaquettes incompatibles suscite un phénomène immunologique où les propres plaquettes du receveur sont détruites en même temps que les plaquettes transfusées.

Cet accident survient en général 8 à 15 jours après la transfusion chez un sujet polytransfusé ou une femme multipare. La thrombopénie est en général sévère responsable d'un syndrome hémorragique grave. La prévention repose sur la transfusion de plaquettes phéno-compatibles chez les patients immunisés.

8.1.6 LES REACTIONS ALLERGIQUES

Elles constituent les réactions les plus fréquentes en transfusion sanguine et sont le plus souvent bénignes. Elles surviennent pendant la transfusion ou 1 à 2h après (dans les 24h).

Sur le plan clinique, toutes les formes existent entre la simple réaction urticarienne et le choc anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital:

- urticaire, érythème et prurit
- sensation de malaise, parfois d'oppression thoracique
- réaction anaphylactoïde avec bronchospasme et œdème de la glotte
- choc avec hypotension, tachycardie

Mécanismes invoqués :

- présence dans le plasma du receveur d'IgE réagissant contre les protéines du plasma contenu dans le PSL transfusé
- présence dans le plasma du donneur d'IgE dirigées contre un allergène du plasma du receveur
- réaction concomitante en terrain atopique

N° Validation : 086620201

- réaction concomitante à une substance médicamenteuse ou alimentaire à laquelle le receveur a été exposé avant ou pendant la transfusion
- existence d'anticorps anti-IgA chez le receveur ayant un déficit en IgA

Conduite à tenir :

- arrêter la transfusion
- injection d'anti-histaminiques et de corticoïdes
- rechercher un déficit en IgA et les anticorps anti-IgA si réaction de type choc anaphylactique

Prévention :

- Prescription systématique d'antihistaminiques avant la transfusion
- Transfusion de CGR déplasmatisés chez les patients ayant déjà développé des réactions allergiques importantes sévères et résistantes à la prémédication ou ayant un déficit en IgA avec anticorps anti-IgA.

8.2 LES ACCIDENTS INFECTIEUX DE LA TRANSFUSION

8.2.1 LE CHOC SEPTIQUE OU ENDOTOXINIQUE

Accident **gravissime** secondaire à la transfusion d'un PSL contaminé par des bactéries : un germe Gram négatif le plus souvent.

La contamination bactérienne du produit sanguin peut être liée au matériel de prélèvement du donneur, à des mesures d'asepsie insuffisantes, au non respect de la chaîne du froid ou des conditions de stockage des PSL, à l'ouverture d'un système clos ou à une bactériémie chez le donneur.

Signes cliniques

Ils sont d'apparition brutale généralement en cours de transfusion. Il peut s'agir de:

- frisson intense et prolongé avec ou sans fièvre
- signes cutanés : cyanose et refroidissement des extrémités
- signes digestifs : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales
- signes hémorragiques : tableau de CIVD
- signes de défaillance circulatoire : collapsus
- signes d'insuffisance rénale : oligo-anurie

Evolution souvent fatale.

Conduite à tenir

- Arrêter immédiatement la transfusion
- Entamer les mesures de traitement et de surveillance

N° Validation : 086620201

- Réaliser le bilan nécessaire pour confirmer le diagnostic :
 - Adresser le PSL incriminé correctement clampé au plus vite au laboratoire de bactériologie pour examen direct et mise en culture
 - Prélever le patient pour pratiquer des hémocultures (souvent négatives car choc toxinique)
 - Eliminer une incompatibilité érythrocytaire

8-2.2 LA TRANSMISSION DES MALADIES INFECTIEUSES

8-2.2.1 Maladies bactériennes

La syphilis transfusionnelle

Agent causal : *Treponema Pallidum*

Tous les produits sanguins frais, conservés moins de 3 jours à +4°C ou -20°C peuvent être vecteurs du tréponème. Actuellement, le risque majeur est associé aux concentrés plaquettaires. Elle se manifeste après 1-4 mois d'incubation par une éruption généralisée avec fièvre et adénopathies. Le diagnostic est confirmé par la positivité de la sérologie (TPHA, VDRL)

La syphilis est dépistée systématiquement chez tout donneur de sang.

8-2-2.2 Maladies virales

a- Hépatites virales B et C

Agents en cause : virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC)

Après une incubation de 30 à 150 jours pour l'hépatite virale B et de 4-12 semaines pour l'hépatite virale C, le tableau clinique est celui des formes cliniques des hépatites (asymptomatique, aiguë, chronique).

Les produits sanguins vecteurs sont tous les PSL non viro-atténués. Les produits sanguins stables sont sans risque.

Le risque résiduel actuel de transmission des virus des hépatites est devenu très faible grâce aux mesures de prévention : sélection des donneurs, dépistage systématique de l'Ag HBs et des anticorps anti-VHC chez tout donneur de sang.

b- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Actuellement le risque de transmission transfusionnel du VIH est également très réduit grâce au dépistage systématique chez les donneurs.

c- Autres infections virales

L'infection par le parvovirus B19 : elle est à redouter chez les receveurs immunodéprimés et les patients atteints d'anémie hémolytique chronique qui pourront développer une érythroblastopénie.

N° Validation : 086620201

L'infection à cytomégalovirus (CMV) : grave chez les immunodéprimés. Elle peut être prévenue par la transfusion de PSL déleucocytés et/ou CMV négatif.

8.2.2.3 Les maladies parasitaires

a- Le paludisme transfusionnel : le risque peut exister avec le PSL contenant des hématies (CGR et concentrés plaquettaires).

La prévention repose sur l'exclusion des donneurs ayant séjourné en zone d'endémie et le dépistage sérologique des donneurs à risque.

b- Autres parasitoses

La toxoplasmose (grave chez l'immunodéprimé), la trypanosomiase (Amérique latine)...

8.2.2.4 Les infections émergentes

- Le Virus West Nile (WNV).
- Les agents non-conventionnels (« prions ») responsables de l'encéphalopathie spongiforme bovine ou variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

8-3--LES COMPLICATIONS METABOLIQUES ET DE SURCHARGE

8-3-1 LA SURCHARGE VOLEMIQUE

Circonstances : transfusion rapide et/ou massive de produits sanguins, particulièrement chez un patient insuffisant cardiaque.

Clinique :

Au début : sensation d'oppression thoracique, céphalées, dyspnée, toux sèche.

Puis tableau d'œdème aigu du poumon (OAP) avec dyspnée, cyanose, turgescence des jugulaires, râles crépitants.

Conduite à tenir :

- arrêter la transfusion
- installer le malade en position assise
- administration de diurétiques (furosémide)

Prévention :

- Transfusion lente avec injection de diurétiques si besoin chez les patients exposés notamment les insuffisants cardiaques ou pulmonaire.
- Surveillance régulière du patient.

N° Validation : 086620201

8-3-2 LA SURCHARGE EN CITRATE

Le citrate de la solution anticoagulante présente dans les PSL peut par chélation du calcium provoquer chez le receveur une acidose et une hypocalcémie.

Elle est observée essentiellement dans les transfusions massives de plasma.

Clinique : elle se manifeste par des paresthésies péri-buccales ou des tremblements, plus rarement une crise de tétanie voire des troubles du rythme cardiaque.

Conduite à tenir :

- arrêt de la transfusion
- injection de gluconate de calcium à 10% en IV lente
- reprise plus lente de la transfusion

Prévention :

- éviter les transfusions rapides
- injection préventive de Ca^{2+} dans les transfusions à risque

8-3-3 LA SURCHARGE POTASSIQUE

Pendant la conservation, le potassium (K^+) fuit progressivement des hématies et augmente la kaliémie du produit sanguin.

La surcharge potassique s'observe essentiellement lors des transfusions massives de sang conservé particulièrement chez l'insuffisant rénal qui a déjà une kaliémie élevée.

8-3-4 L'HEMOCHROMATOSE SECONDAIRE

Un CGR apporte 200 à 250 mg de fer.

Chez les polytransfusés (thalassémique, syndromes myélodysplasiques...), il existe un risque de surcharge en fer lequel peut se déposer au niveau des tissus de divers organes : foie, rate, pancréas, et cœur

Clinique : hépatosplénomégalie, diabète, pigmentation cutanée..

Prévention : chélation du fer systématiquement associée aux transfusions

Déféroxamine : voie injectable

Défériprone, déférasirox: voie orale

N° Validation : 086620201

10 Planifier la prise en charge d'un accident transfusionnel. (cf chapitre précédent)

En cas de réaction transfusionnelle :

- Arrêter immédiatement la transfusion
- Maintenir la voie veineuse
- Effectuer les contrôles de la TA, pouls, Température et son monitoring au besoin
- Aviser immédiatement le médecin en charge du patient
- Entamer les mesures thérapeutiques urgentes en fonction du type d'accident : remplissage...
- Documenter de manière précise les symptômes et les signes cliniques observés au cours de la réaction transfusionnelle
- Retourner le produit sanguin avec la tubulure clampée, mis dans un sachet en plastique à la banque de sang (laboratoire)
- Réaliser les tests appropriés en vue d'étayer le mécanisme de l'accidents
- Déclarer l'incident à l'établissement de transfusion sanguine au moyen de la Fiche d'Incident Transfusionnel qu'il faut remplir

REFERENCES

- J. Chiaroni *et al.* Groupes sanguins érythrocytaires. EMC-Hématologie 2 (2005) 53–11
- Circulaires 32/2015 relative à la sécurité transfusionnelle (circ789.pdf)
- Manuel de bonnes pratiques transfusionnelles édité par l'Unité Centrale de la Transfusion Sanguine et des Banques du Sang