

# Sécurité de la transfusion sanguine aujourd'hui

Markus Fopp<sup>a</sup>, Martin Wernli<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centre régional de transfusion sanguine CRS St-Gall, <sup>b</sup> Centre régional de transfusion sanguine CRS Aarau



## Quintessence

- La transfusion sanguine est un processus complexe effectué suite à indication à la transfusion.
- Pour optimiser la sécurité de la transfusion, chaque étape de toute la chaîne de ce processus doit faire l'objet de toute l'attention nécessaire.
- La communication entre la partie donneur/producteur et la partie receveur/hôpital doit être claire et parfaitement coordonnée.
- Un système de contrôle de qualité complet portant sur toute la chaîne de ce processus doit permettre de dépister les erreurs et avoir pour objectif d'en réduire le nombre à un minimum.
- Une culture ouverte des erreurs doit permettre d'en faire la communication et l'analyse.
- Par «sécurité de la transfusion sanguine», il était auparavant principalement question de «sécurité des produits». Le résultat est que le problème de transmission de virus est aujourd'hui pratiquement résolu.
- A l'avenir, les aspects cliniques doivent retenir davantage l'attention. En particulier indication à la transfusion, surveillance de la transfusion, diagnostic et traitement des complications et évaluation du résultat de la transfusion.

## Summary

### Safety of blood transfusion today

- *Blood transfusion is a complex process which starts when the indication for transfusion is established.*
- *To optimise the safety of blood transfusion, due attention must be paid to each step in the process.*
- *Communication between the blood donor/product manufacturer side and the blood recipient/clinical side must be clear and timely.*
- *A quality control system embracing the entire process is needed to detect errors and minimise the error rate.*
- *A frank and open error culture is required to ensure that errors can be communicated and analysed.*
- *In the past "blood transfusion safety" chiefly meant "product safety". This has meant that today the problem of virus transmission has been virtually solved.*
- *In the future increased attention must be paid to clinical aspects. Here the keywords are transfusion indication, transfusion monitoring, detection and treatment of complications and evaluation of the transfusion outcome.*

## Introduction

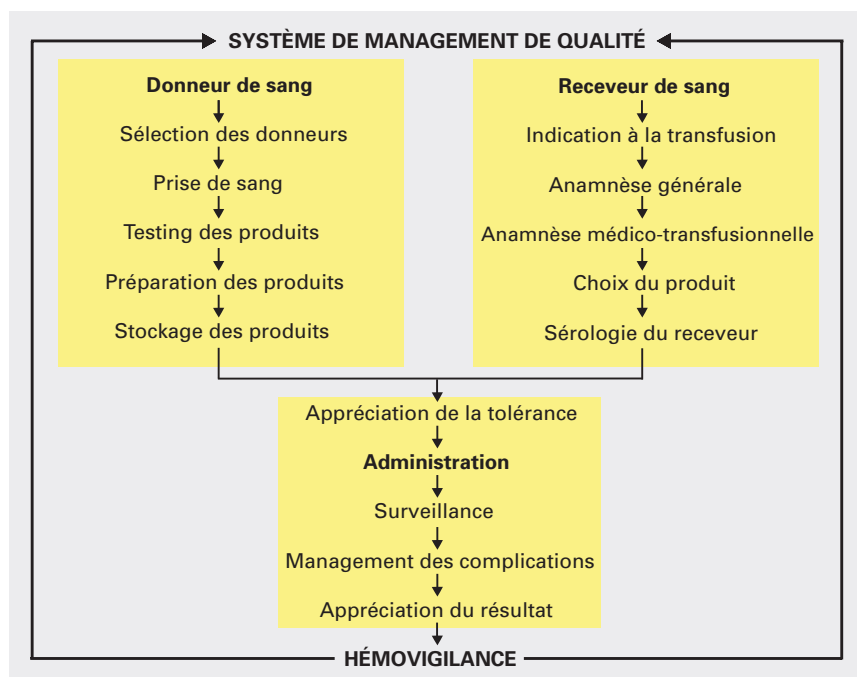
La transfusion sanguine est un processus composé de nombreuses étapes. Chacune de ces étapes présente des risques qu'il s'agit de connaître et de réduire à un minimum. Au cours de ces vingt dernières années, la chaîne de ce processus a fait l'objet d'une très grande attention au niveau de la partie donneur/produit sanguin et la sécurité de chaque étape a été optimisée, si ce n'est maximisée. Mais la partie receveur/indication a par contre été relativement négligée. Le processus d'administration enfin a été négligé de manière critique (fig. 1 ).

La production de produits sanguins est actuellement très strictement réglée et contrôlée par les autorités. Il est pratiquement impossible d'obtenir ici de nouvelles améliorations essentielles en matière de sécurité. Nous nous trouvons dans une zone limite pour ce qui est du bénéfice. Par contre, nous devons porter une grande attention aux aspects cliniques, de l'indication à la transfusion à l'hémovigilance, en passant par le processus de transfusion lui-même, avec le diagnostic et le traitement des complications. La sécurité de la transfusion peut encore être considérablement améliorée sur ces points. L'article qui suit est pondéré en fonction de ces points de vue.

## Risques de la transfusion sanguine

### Les trois plus grands risques

Pour les transfusés, la surcharge volumique, les erreurs de transfusion et la contamination bactérienne du produit sanguin sont actuellement les trois plus grands risques [1, 2]. Les nourrissons et petits enfants surtout sont exposés à une surcharge volumique, mais aussi les vieillards en insuffisance cardiaque. Dans les erreurs de transfusion figurent essentiellement les confusions dans les systèmes de groupe sanguin. Dans le système ABO, le plus important, les anticorps dit réguliers (obligatoirement présents) provoquent une réaction post-transfusionnelle aiguë. Mais il peut également y avoir une erreur de transfusion si des anticorps irréguliers (facultativement présents après sensibilisation préalable) n'ont pas été recherchés ni dépistés dans le test sérologique prétransfusionnel. Ces anticorps



**Figure 1**  
Processus de la transfusion sanguine.

**Tableau 1. Risques actuels.**

Risque actuel	Incidence	Mortalité
Surcharge volumique	1:100 à 1:1000	
Erreur de transfusion	1:1000 à 1:10000	10%
Contamination bactérienne	1:10000 à 1:100000	15–50%

**Tableau 2. Sécurité.**

Sécurité	Introduction
Antigène HBs (Australia)	1968
Anticorps anti-VIH	1985
ALAT (témoin d'hépatite non-A, non-B)	1988
Anticorps anti-VHC	1990
PCR VHC	1999
PCR VIH	2002

**Tableau 3. Risque de transmission actuel.**

Risque de transmission actuel	Incidence
Hépatite B	1:100 000 à 1:1 000 000
Infection à VIH	1:1 000 000 à 1:10 000 000
Hépatite C	moins de 1:10 000 000

**Tableau 4. Risque actuel.**

Risque actuel	Incidence	Ventilation mécanique nécessaire	Mortalité
TRALI immune	1:625 patients	72%	6–9%
TRALI non immune	1:2800 patients	3%	1%

irréguliers peuvent eux aussi déclencher une réaction post-transfusionnelle aiguë ou tardive. La contamination bactérienne cliniquement marquante d'un produit se fait par multiplication de germes pendant le stockage du produit. Ce risque est nettement plus important avec le concentré de thrombocytes (stockage à 20–24 °C) qu'avec le concentré d'érythrocytes (2–6 °C) (tab. 1 ↩).

### Risque minime de transmission de virus

Le risque de transmission d'une maladie virale a pu être efficacement réduit à un minimum ces 20 dernières années. Les critères d'exclusion des donneurs et plusieurs examens de laboratoire dans les dérivés de sang ont donné une situation acceptable [3] (tab. 2 ↩).

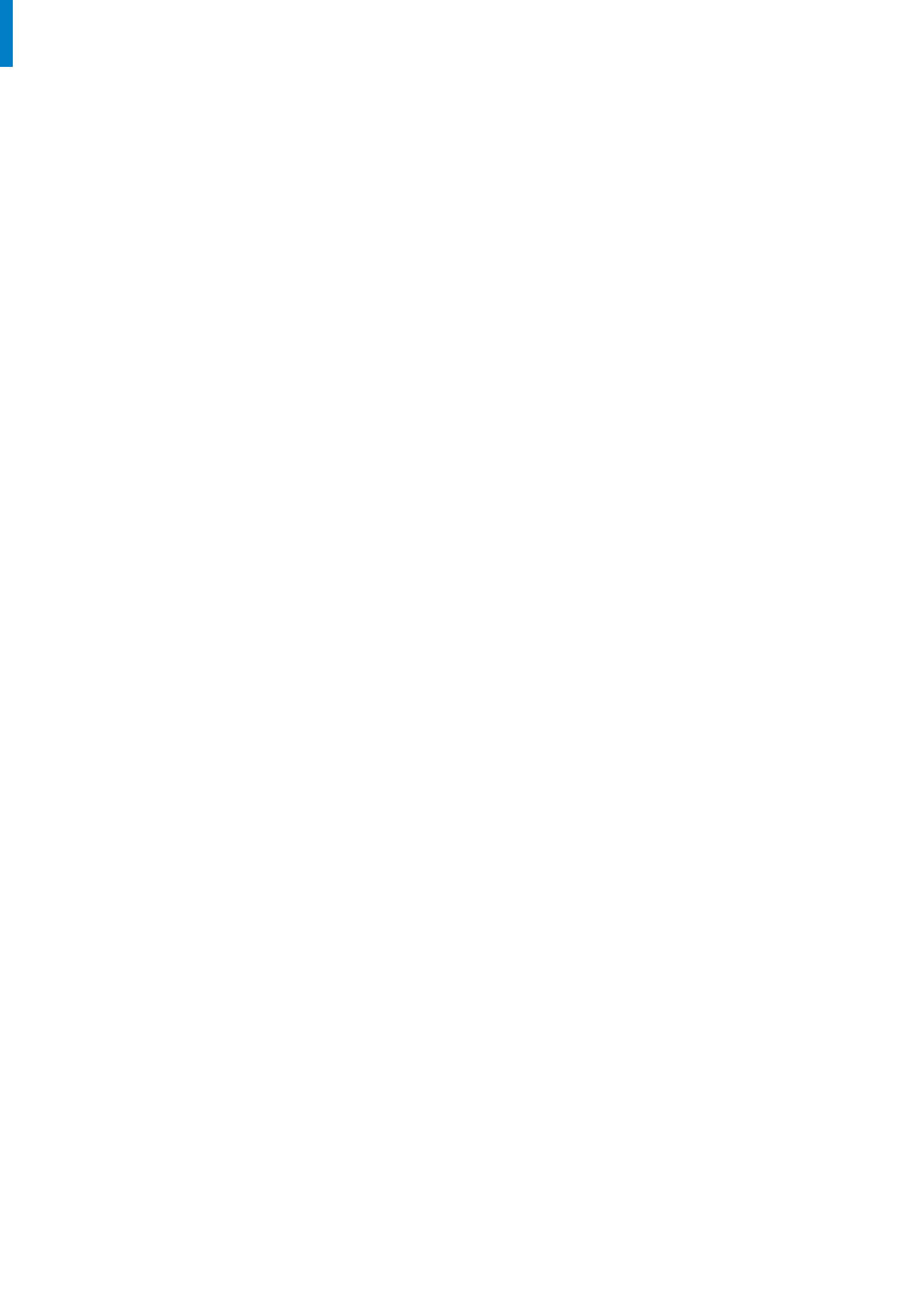
En plus du virus IH et des virus des hépatites B et C, plusieurs virus sont potentiellement importants pour les transfusions [4]. Les receveurs ayant un système immunitaire incompetent (nourrissons/petits enfants, patients ayant un déficit immunitaire congénital, patients sous traitement immunosuppresseur) surtout courent un risque. Les virus suivants sont potentiellement dangereux: CMV, Parvovirus B19, West-Nile-Virus et EBV. La prévention est réalisée par les critères d'exclusion des donneurs sur la base de données épidémiologiques. Le risque de transmission du CMV est pratiquement exclu en Suisse par la «dé-leucocytation» (filtration leucocytaire) obligatoire de tous les dérivés sanguins [5] (tab. 3 ↩).

### Risque de TRALI moins connu

La pneumopathie aiguë secondaire à la transfusion est un très important problème clinique [6]. Deux mécanismes peuvent être en cause dans la TRALI (transfusion related acute lung injury). Il s'agit d'une part des anticorps anti-granulocytes du receveur dans le sang du donneur (TRALI immune). D'autre part, des lipides biologiquement actifs dans le sang du donneur peuvent stimuler l'activité des granulocytes chez le receveur (TRALI non immune). Dans ces deux situations, les agrégats leucocytaires provoquent des fuites dans le système capillaire pulmonaire avec œdème pulmonaire consécutif [7]. La TRALI peut se produire après transfusion de n'importe quel élément sanguin. Le diagnostic différentiel se fait avec la surcharge volumique. La TRALI reste souvent ignorée. C'est ce que montre très bien une étude «look back», qui a révélé que la TRALI n'est pas diagnostiquée dans la majorité des cas [8] (tab. 4 ↩).

### La ta-GvHD facilement évitable

Les patients souffrant d'un grave problème avec leurs cellules T (congénital; après transplantation; sous traitement cytostatique) et les prématurés (système immunitaire immature) ne reconnaissent pas comme étrangères les cellules immunitaires présentes dans le produit sanguin. Le système immunitaire du donneur peut se dévelop-



per chez le receveur, et s'il le reconnaît comme «étranger», le rejeter (transfusion associated graft versus host disease). La ta-GvHD est pratiquement toujours fatale et peut être prévenue par irradiation des dérivés sanguins [9].

## Complications de la transfusion sanguine

Toute transfusion de sang est un traitement médical invasif ayant des bénéfices et risques potentiels. Il s'agit de les peser soigneusement. L'indication à la transfusion doit d'une part être bien posée. Il est d'autre part essentiel que tous les partenaires intervenant dans le processus de la transfusion (patient, médecin, soignants, laboratoire) soient parfaitement orientés sur les risques, ce qui permet, dans le meilleur des cas, de prévenir toute complication. Mais si une réaction se présente malgré tout après la transfusion, son tableau clinique doit en être connu et surtout elle doit être diagnostiquée. Et enfin le traitement doit être mis en route sans délai.

## Diagnostic différentiel des symptômes cliniques

Dès qu'apparaît une réaction à la transfusion, il faut immédiatement interrompre la transfusion. Le diagnostic différentiel est important pour que les mesures thérapeutiques adéquates puissent être mises en route [10]. Les quatre symptômes cardinaux: dyspnée, fièvre, hypotension et exanthème se voient seuls ou associés dans pratiquement toutes les réactions transfusionnelles graves. Il y a d'autres symptômes

généraux et moins clairs, mais l'étiologie de la complication peut généralement être connue en fonction de leur manifestation chronologique et de leur importance (fig. 2 [6]).

## Tableaux cliniques

### Surcharge volumique

La surcharge volumique est facile à prévenir. Compte tenu des réserves cardiaques et des possibilités compensatoires du receveur, il s'agit de calculer dans l'ordre le débit de transfusion et son volume. La clinique n'est pas spécifique, avec dyspnée, hypertension initiale et œdème pulmonaire, et a besoin d'une augmentation de la diurèse. Les symptômes d'une surcharge volumique peuvent apparaître avec 24 heures de retard, ce qu'il ne faut pas oublier chez les patients ambulatoires.

### Réaction transfusionnelle hémolytique aiguë (AHTR)

Une réaction transfusionnelle hémolytique aiguë, immunologique, survient lorsque les érythrocytes transfusés rencontrent un anticorps déjà présent et à un titre suffisamment élevé dans le sang du receveur, ce qui déclenche une réaction antigène-anticorps aiguë avec sécrétion de cytokines. La cause la plus courante est une erreur de transfusion ABO. Le système de groupe sanguin ABO a donc une grande importance, car c'est le seul des 29 systèmes actuellement connus à avoir obligatoirement des anticorps contre des antigènes non présents, et ces anticorps activent la cascade du complément. La réaction transfusionnelle hémolytique aiguë devient la plupart du temps cliniquement manifeste immédiatement après le début de la transfusion. Les symptômes initiaux sont: malaise, douleurs, dyspnée, fièvre, frissons et symptômes gastro-intestinaux tels que nausée, vomissement et besoin d'aller à selles. Les douleurs siègent typiquement à l'endroit de la ponction, dans les loges rénales et le thorax. Par la suite menacent chute tensionnelle, choc, insuffisance rénale et coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'urine se colore en plus en raison de l'hémoglobine libérée par l'hémolyse. La première mesure à prendre en cas de suspicion d'AHTR est de stopper la transfusion. Le traitement important consiste en apport liquidien, diurèse forcée, traitement de l'état de choc et de la CIVD. Il faut également avertir le laboratoire de transfusion de contrôler l'identité du receveur et du dérivé sanguin. En cas d'erreur, un autre patient peut courir un risque.

### Septicémie par contamination bactérienne

Un produit sanguin peut être contaminé de deux manières. La première par une infection cliniquement muette du donneur, et l'autre par la technique de prélèvement (ponction cutanée) et

	Symptôme dominant	Chronologie	Diagnostic différentiel	Etiologie
Transfusion	Fièvre Frisson	0 à 2 h	Hémolyse aiguë	Erreur de transfusion
		0 à 12 h	Septicémie	Contamination bact.
		0 à 24 h	Réaction post-transfusionnelle fébrile non hémolytique	Cytokines
	Exanthème Prurit	0 à 2 h	Allergie	Protéines plasmatiques
	Dyspnée	0 à 2 h	Anaphylaxie (bronchospasme)	Protéines plasmatiques
		0 à 6 h	TRALI (œdème pulm. sur fuite cap.)	AC anti-leucocytes
		0 à 24 h	Insuffisance cardiaque (œdème pulmonaire)	Surcharge volumique
	Hypotension	0 à 2 h	Hémolyse aiguë	Erreur de transfusion
		0 à 6 h	TRALI	AC anti-leucocytes
0 à 12 h		Septicémie	Contamination bact.	

Figure 2  
Diagnostic différentiel des complications transfusionnelles.

de préparation [11]. Selon les espèces et la quantité de bactéries ou d'éventuelles toxines, les symptômes peuvent être fièvre, frisson et état de choc déjà lors de la transfusion, ou jusqu'à 12 heures plus tard. En plus du traitement symptomatique et antibiotique, l'important est l'examen bactériologique du produit sanguin et du sang du patient. Il est très important de déclarer la complication au centre de transfusion, car la plupart du temps plusieurs dérivés sont produits à partir d'un même donneur. L'une des causes principales de contamination bactérienne d'un dérivé sanguin est la ponction de la peau du donneur. Le «predonation sampling» contribue dans une très grande mesure à la prévention d'une telle complication [12]. Les 30 à 40 premiers ml d'un flacon sont prélevés et mis de côté exclusivement à des fins diagnostiques.

#### **Pneumopathie post-transfusionnelle aiguë**

Les anticorps antileucocytaires du donneur sont la cause principale de la pneumopathie post-transfusionnelle aiguë (TRALI immune). Ils se trouvent essentiellement dans les éléments plasmatiques, c'est-à-dire dans le plasma frais congelé (FGP) et dans le concentré de thrombocytes obtenu par aphérèse. Lorsque le produit est dans la circulation veineuse, ces anticorps activent les leucocytes du receveur et déclenchent au niveau pulmonaire un processus inflammatoire fulminant. Les leucocytes adhérant à l'endothélium vasculaire sécrètent des cytokines, qui provoquent quant à elles des fuites capillaires et un œdème pulmonaire bilatéral. Les médiateurs lipidiques éventuellement présents dans le produit sanguin sont une seconde cause de déclenchement du mécanisme ci-dessus (TRALI non immune). Les symptômes cliniques les plus importants sont dyspnée, cyanose, œdème pulmonaire bilatéral et hypotension (la pression veineuse centrale restant normale). Comme il s'agit d'une réaction inflammatoire, fièvre et frisson en sont souvent des symptômes d'accompagnement. Comme traitement, il faut absolument optimiser l'apport d'O<sub>2</sub>, éventuellement par ventilation mécanique, et soutenir adéquatement le système circulatoire. La TRALI peut être auto-limitée et guérir sans séquelles. Il est donc essentiel de diagnostiquer ce tableau clinique et de le traiter rapidement, de manière à en prévenir les complications en soutenant les systèmes respiratoires et cardiovasculaires.

#### **Allergie/anaphylaxie**

Les réactions allergiques aux dérivés sanguins sont fréquentes, environ 1 pour 100. Les protéines plasmatiques du produit déclenchent chez le receveur une réaction antigène/anticorps non cellulaire. Les conséquences peuvent comprendre tout le spectre de l'allergie, de l'urticaire au choc anaphylactique. Cette réaction est généralement bénigne. Les organes atteints sont essen-

tiellement la peau et les tractus gastro-intestinal et respiratoire. Un choc anaphylactique se produit statistiquement dans 1:10 000 à 1:100 000 transfusions. Le traitement de la réaction allergique est fonction de son tableau clinique.

#### **Réaction post-transfusionnelle retard**

Dans les groupes sanguins hors du système ABO, les anticorps n'apparaissent qu'après sensibilisation préalable du receveur. Ces anticorps irréguliers peuvent eux aussi déclencher une réaction immuno-hémolytique. Sa gravité et sa chronologie dépendent du titre d'anticorps et de la possibilité qu'ils ont d'activer le complément. Une réaction post-transfusionnelle hémolytique retard (4 à 14 jours après une transfusion) se produit lorsque les anticorps subsistent tout d'abord une réaction dite de rappel après réexposition. L'anamnèse et l'étude des dossiers peuvent très nettement contribuer à prévenir de telles réactions post-transfusionnelles hémolytiques retards. Les anticorps anti-groupes sanguins irréguliers ne peuvent qu'en partie être découverts en laboratoire de sérologie transfusionnelle. Dans 25% des cas, le titre de ces anticorps chute en dessous du seuil de détection des mois ou des années après la sensibilisation. Les anticorps responsables de l'hémolyse retard provoquent une hémolyse essentiellement extravasculaire des érythrocytes transfusés dans le système réticulo-endothélial (SRE) du receveur. Cliniquement, jusqu'à deux semaines après la transfusion, nous observons un ictère et une baisse de l'hémoglobine. Les paramètres hémolytiques sont augmentés. La réaction post-transfusionnelle hémolytique retard est un tableau clinique qui ne pose souvent aucun problème. Aucune mesure thérapeutique spéciale n'est généralement nécessaire. Mais l'important est un diagnostic consciencieux des anticorps dans le sang du receveur avant toute nouvelle transfusion, et la transfusion de produits ne contenant aucun antigène suspect. Les anticorps irréguliers contre les antigènes Kidd sont dangereux, car comme les anticorps anti-ABO ils activent entièrement le complément.

#### **Réaction post-transfusionnelle non hémolytique fébrile (FNHTR)**

La réaction post-transfusionnelle non hémolytique fébrile est cliniquement négligeable. Sont à l'origine de la fièvre des cytokines pyrogènes, soit transfusées avec le produit sanguin ou dont la sécrétion est déclenchée chez le receveur par la transfusion.

#### **Purpura post-transfusionnel**

Le purpura post-transfusionnel est une forme exceptionnellement rare de purpura thrombocytopénique immunitaire (ITP). La transfusion déclenche chez le receveur la production d'un autoanticorps provoquant en quelques jours la

destruction de ses propres thrombocytes [13]. Le traitement est celui de l'ITP classique. La substitution de thrombocytes est contre-indiquée.

### Potentiel de sécurité encore trop peu épuisé

Aujourd'hui la sécurité de la transfusion sanguine est haute. Mais en y regardant de plus près, il y a des aspects sécurité qui ont fait l'objet d'une très grande attention par le passé et d'autres qui ont plutôt été négligés. La sécurité des dérivés sanguins est souvent associée au risque de transmission de maladies virales. Concernant les virus bien connus (VIH, hépatites B et C), la sécurité est actuellement extrêmement élevée. L'objectif du risque zéro dans la société actuelle a donné lieu à d'innombrables mesures. Elles ont été efficaces d'un côté, mais de l'autre la réflexion sur l'adéquation et les coûts a passé au second plan [14]. Compte tenu des risques non négligeables de la transfusion sanguine, le côté donneur et dérivé sanguin n'est plus au premier plan. Les problèmes de sécurité se situent actuellement essentiellement dans le management du processus de transfusion [15] et dans les inter-

actions potentielles entre le sang du donneur et celui du receveur. Les destinataires de la discussion sur la sécurité doivent être plus encore les médecins et les soignants. Les connaissances des mécanismes physiopathologiques lors d'une transfusion sanguine sont la condition essentielle. Il est important que les tableaux cliniques puissent être bien connus et interprétés. Ce n'est qu'ainsi que les éventuelles complications pourront être correctement prévenues et traitées. Le management du processus doit faire l'objet de la plus grande attention. Les confusions aux conséquences potentiellement gravissimes pour le receveur de sang figurent actuellement parmi les risques de sécurité les plus importants de la transfusion sanguine. Comme les facteurs humains jouent ici un rôle déterminant, la présence d'une culture de l'erreur constructive est essentielle à tous les niveaux [14]. En considérant le spectre des risques dans sa globalité, la sécurité de la transfusion sanguine peut encore être améliorée. Vous trouverez des recommandations pratiques à ce propos dans les directives de transfusion du British Committee for Standards in Haematology («BCSH Guidelines») [17] et les rapports annuels du SHOT Steering Group [2].

### Références

- 1 Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Unité d'hémovigilance. Rapport annuel. Données nationales. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)
- 2 Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Serious hazards of transfusion. [www.shotuk.org](http://www.shotuk.org)
- 3 Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong M, Caglioti S, Wright DJ, et al. for the Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *NEJM* 2004;351:760-8.
- 4 Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003;289:959-62.
- 5 Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after bone marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598-603.
- 6 Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). A serious adverse event of blood transfusion. *Transfusion* 2005;89:1-10.
- 7 Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a Consensus Conference: Towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.
- 8 Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. Report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002;287:1968-71.
- 9 Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *NEJM* 1990;323:315-21.
- 10 Popovsky MA, ed. *Transfusion Reactions*. 2nd edition. Bethesda, MD: AABB Press; 2001.
- 11 Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components. Risks, strategies, and regulation. Joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology* 2003;8:575-89.
- 12 De Korte D, Marcelis JH, Verhoeven AJ, Soeterboek AM. Diversion of first blood volume results in a reduction of bacterial contamination for whole-blood collections. *Vox Sang* 2002;83:13-6.
- 13 Mueller-Eckhardt C. Posttransfusion purpura. *Br J Haematol* 1986;64:419-24.
- 14 Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, et al. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang* 2004;86:28-40.
- 15 Dzik WH. Emily Cooley Lecture 2002. Transfusion safety in the hospital. *Transfusion* 2003;43:1190-9.
- 16 Callum JL, Kaplan HS, Merkley LL, Pinkerton PH, Rabin Fastman B, Romans RA, et al. Reporting of near-miss events for transfusion medicine: improving transfusion safety. *Transfusion* 2001;41:1204-11.
- 17 The British Committee for Standards in Haematology. BCSH guidelines. [www.bcsguidelines.com](http://www.bcsguidelines.com)

Correspondance:  
Dr Markus Fopp  
Centre régional  
de transfusion sanguine CRS  
Rorschacherstrasse 95  
CH-9007 St-Gall  
[markus.fopp@kssg.ch](mailto:markus.fopp@kssg.ch)