

Les complications transfusionnelles

Dr Michel JEANNE

Directeur adjoint EFS-NVAQ

Les produits sanguins labiles (PSL) restent indispensables et irremplaçables pour la thérapie de nombreux patients dont ils permettent la survie. Issus du sang de donneurs volontaires et bénévoles, ils peuvent générer des complications transfusionnelles diverses chez leurs receveurs pouvant survenir surtout en fonction du type de PSL et de la pathologie. En France, elles sont identifiées et suivies grâce au système d'hémovigilance, par déclaration obligatoire auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de tous les *effets indésirables receveurs* (8 786 EIR en 2016) dont l'Incidence est de 264,8 / 100 000 PSL et de 159,5 / 10 000 patients transfusés pour un total de 3 135 906 PSL cédés aux établissements de santé (ES) et pour 520 591 patients en 2016 [1].

Ces complications peuvent être classées en fonction de différents critères de gravité, de chronologie, de mécanisme ou d'étiologie. Elles peuvent être immédiates et gravissimes ou bénignes et inaperçues, parfois retardées avec relation plus ou moins difficile avec la transfusion. Elles sont classiquement distinguées en complications immunologiques ou non.

A) Les complications immunologiques

Elles relèvent d'une réponse immune vis-à-vis d'autrui de type allogénique (incompatibilité), dirigée contre des molécules polymorphes absentes chez l'individu. Primaires (suite à la première transfusion) ou secondaires, elles surviennent surtout après des grossesses, des transfusions de PSL ou des transplantations de cellules ou d'organes. Elles sont responsables d'effets délétères se manifestant via un conflit immunologique sur les grossesses, les transfusions et les transplantations, variables selon la nature des cibles moléculaires incompatibles impliquées et les cellules qui les expriment. Elles résultent soit d'un mécanisme humoral par anticorps (IgG, IgM ou IgE), soit d'un mécanisme cellulaire par les Lymphocytes T cytotoxiques. Dans le cas des transfusions, le conflit s'exprime le plus souvent par réponse du receveur dirigée contre le PSL (Concentré de globules rouges [CGR], concentré de plaquettes [CP], plasma thérapeutique [PL]), mais parfois par réponse du donneur contre le receveur.

Elles peuvent être prévenues en évitant l'apparition des anticorps (Ac) suite à des transfusions les plus compatibles possibles, sinon en évitant le contact avec l'antigène (Ag) donc le risque d'accident après dépistage et identification du ou des Ac par les recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) dans le mois suivant la transfusion. Classiquement, le taux d'immunisation est de 4% à 6 mois (de 2 à 8%) et de 5 à 30 % dans le contexte de transfusions itératives, avec prédominance de l'anti-JK1 en France (26% des Ac anti-érythrocytaires) [2].

1) **Les incidents ou accidents liés aux anticorps anti - érythrocytaires.**

Les plus fréquents, ces Ac sont présents chez le receveur, conduisant à des accidents hémolytiques aigus intravasculaires par activation du complément (C9 et CAM), souvent graves et immédiats sinon retardés intra-tissulaires (complément C3) à type d'inefficacité transfusionnelle [3]. Dans le cas d'immunisations complexes ou par Ac anti-publics [4], ils peuvent être responsables de retards, voire d'impasses transfusionnelles par manque de disponibilité de PSL compatibles. Les incidents liés aux Ac naturels dans le PSL sont souvent moins graves, hormis si ces PSL contiennent aussi des hémolysines.

La fréquence des incompatibilités ABO est de 0,4 à 1 pour 10^5 CGR et dans les autres systèmes de groupe sanguin de 4,66 pour 10^5 CGR et de 8,28 pour 10^5 PSL [2]. Du fait de la réglementation imposant de disposer de deux déterminations de groupe ABO et phénotype RH-KEL1 pour transfuser et d'une RAI de moins de 3 jours ainsi que des mesures de prévention, le nombre d'EIR par incompatibilité ABO s'est stabilisé à 0,13 pour 10^5 CGR depuis 2011 après avoir régulièrement diminué depuis l'année 2000 où il était à 0,83 pour 10^5 CGR. Le dernier décès associé à un accident ABO remonte à 2010 [2].



Figure 1 : Evolution des fréquences d'incompatibilités ABO (tous grades, imputabilités 2 et 3, hors CTSA) pour 100 000 CGR transfusés depuis 2000.

Cliniquement ils s'expriment par une simple réaction fébrile jusqu'au collapsus avec CIVD et le diagnostic biologique doit être établi chez le patient par la mise en évidence d'une hyperhémolyse et par le bilan immuno-hématologique post EIR systématique incluant la vérification de compatibilité des produits transfusés (CGR surtout). La surveillance du patient doit donc être attentive et rapprochée surtout dans le premier quart d'heure de la transfusion et la conduite à tenir en cas d'EIR doit être établie et disponible dans les services transfuseurs. La déclaration aux autorités compétentes doit être réalisée rapidement et la recherche de la cause, voire de l'erreur, est capitale.

Ces risques justifient l'importance de la transfusion de CGR phéno-compatibles RH-KEL1 dans les indications retenues (notamment les femmes avant la ménopause), de CGR compatibilisés en présence d'anticorps et le choix du type de groupe ABO-RH-KEL en urgence vitale. La surveillance obstétricale montre peu d'immunisation avant 5 mois de grossesse mais avec des stimulations d'anticorps variables en rapidité et en intensité (RH1, KEL1, RH4, RH3, FY1, JK1...). Ils doivent être pris en compte lors du suivi de la grossesse et la prévention par Immunoglobulines anti-RH1 doit être adaptée.

Les patients drépanocytaires doivent être pris en charge dans des services aguerris et leur transfusion toujours discutée et adaptée notamment pour éviter les redoutables et gravissimes hémolyses retardées post-transfusionnelles (DHTR) [5].

De même, le suivi post greffe de cellules souches hématopoïétiques doit tenir compte des consignes transfusionnelles établies en fonction des groupes ABO et RH-KEL du receveur et du donneur.

2) Les incidents ou accidents liés aux anticorps anti-leucocytaires et/ou anti-plaquettaires.

Ils sont rares et se rencontrent chez les polytransfusés et les multipares. Les produits concernés sont essentiellement les concentrés de plaquettes et de granulocytes. Le taux d'immunisation (anti-HLA, anti-HPA) dépend du nombre de produits transfusés, du pourcentage de PSL déleucocytés et de l'efficacité de la déleucocytation (Leucocytes résiduels $\leq 1 \cdot 10^6$ dans le produit), mais aussi des antécédents obstétricaux ou de transplantations. Les anticorps rencontrés sont pour pratiquement 92 % de type anti-HLA en France après les transfusions de CP [2].

Leurs retentissements ou risques sont parfois obstétricaux (anticorps anti-HLA, anti-HPA ++++) avec thrombopénie néonatale, voire avortements spontanés et morts in utero (souvent inexpliquées, mal documentées). Mais ils sont le plus souvent de type transfusionnel (Ac anti-HLA, anti-HPA, anti-PN) responsables de réactions fébriles non hémolytiques pouvant correspondre à une certaine inefficacité transfusionnelle plaquettaire qui peut aller jusqu'à un état réfractaire aux transfusions de CP. L'identification biologique va permettre de rechercher des donneurs compatibles, plus facilement dans le domaine HLA, et de façon plus compliquée dans le domaine des antigènes plaquettaires. La prémédication des patients concernés est la première étape de leur thérapeutique transfusionnelle et le traitement par des Immunoglobulines polyvalentes est le plus souvent recommandé.

Deux complications majeures sont secondaires aux anticorps anti-leucocytaires :

- **Le TRALI** (Transfusion Related Acute Lung Injury), peu fréquent (environ 1/100 000 PSL transfusés) souvent grave (60% de grade 3 en France) peut être de type immunologique direct ou inversé, voire non immunologique par des lipides activateurs ou des produits de dégradation des PSL. Lié à des lésions des alvéoles pulmonaires par des anticorps anti-leucocytes (anti-NA ou anti-HLA), la sémiologie et les images pulmonaires sont celles d'un œdème aigu du poumon mais sans surcharge circulatoire.

Certains facteurs concernant le donneur et le produit (immunisation par grossesses, conservation des PSL...) le favorisent d'autant plus que le terrain du receveur est débilité (chirurgie lourde, CEC, sepsis, maladies hématologiques...). La prise en charge thérapeutique symptomatique doit être rapide et l'association à une corticothérapie, toujours efficace, est indispensable.

En France, les mesures préventives concernant principalement les donneurs de plasmas frais congelés thérapeutiques et de concentrés de plaquettes ont été mises en place depuis 2010 et ont permis de diminuer considérablement le risque entre 0,3 et 0,4 pour 100 000 PSL transfusés [2].

- **La GVH-PT** (réaction du greffon contre l'hôte) est rare et gravissime (mortalité 90%) [6] par réponse immunologique de cellules immunocompétentes (lymphocytes T) du donneur transfusées par le PSL, contre les cellules du receveur en immunodépression profonde et qui possède des Ag HLA non présents dans le greffon. Elle se rencontre aussi dans le cadre de transfusions de CP HLA compatibles.

Sur le plan clinique, dans la semaine suivant la transfusion, rechercher la triade caractéristique (érythrodermie bulleuse, diarrhée, ictère) et de la fièvre, des nausées, vomissements voire une pancytopénie à un mois. Le diagnostic est anatomopathologie (biopsie cutanée et hépatique) et le chimérisme cellulaire sanguin par biologie moléculaire est retrouvé.

Le moyen de prévention est la transfusion de produits déleucocytés et de PSL cellulaires irradiés (25 à 35 Grays) chez les nouveau-nés prématurés de petits poids, les patients en immunosuppression profonde et les situations HLA asymétriques.

Une complication majeure est secondaire aux anticorps anti-plaquettaires (HPA) :

- **Le Purpura Thrombopénique Post-Transfusionnel** est rare, avec antécédents d'allo-immunisation anti-HPA après transfusion ou grossesse. La prévalence féminine est de 5 pour 1 homme [6].

Il est lié à une immunisation anti-HPA du receveur (souvent antigène HPA-1a négatif) aboutissant à la destruction de ses propres plaquettes par des complexes immuns, par absorption ou réaction auto-immune générée suite à la transfusion de CP de donneurs portant l'Ag correspondant (HPA-1a positif).

Il est révélé par une thrombopénie isolée, profonde et brutale, 8 à 15 jours après la transfusion de CP le plus souvent. Une forme apparaissant dans un délai plus long peut se voir suite à une immunisation « primaire » par Ac antiplaquettaire. L'évolution est parfois mortelle, mais en général la résolution et la guérison surviennent en 4 à 5 semaines.

Le traitement repose sur la corticothérapie associée à des échanges plasmatiques efficaces en une semaine ou des immunoglobulines polyvalentes efficaces en 48h. Il faut éviter les transfusions de CP ou rechercher des CPA HPA compatibles et il est souhaitable de transfuser des CGR déplasmatisés.

3) Les Allergies

Elles sont fréquentes (24/100 000 PSL transfusés en France en 2016) et sont observées le plus souvent lors de transfusions de CP (120/100 000 PSL) [2]. La fréquence des allergies graves n'est pas significativement différente selon le type de plaquettes transfusé (MCP contre CPA, en solution de conservation ou traitées par Amotosalen : $p=0,1166$). Le mécanisme peut être dépendant du receveur (Ac anti-IgA chez un patient ayant un déficit en IgA) ou du donneur (PSL contenant les Ac d'un donneur sensibilisé par des IgE spécifiques à des aliments...) voire dépendant du PSL contenant des médiateurs accumulés au cours de sa conservation : il s'agit alors plutôt d'intolérance que d'allergie vraie.

La clinique est significative à type d'éruption cutanée (surtout), de gêne respiratoire, de dyspnée et d'hypotension, jusqu'au choc cardiogénique. L'exploration biologique avec dosage de l'histamine et de la tryptase est à réaliser pour des manifestations atteignant au moins deux organes (cutanéomuqueux, respiratoire, cardiaque ou digestif).

La prise en charge relève des antihistaminiques et du traitement classique du choc le cas échéant. La prévention repose sur les antihistaminiques une heure avant la transfusion de CP en solution de conservation et des plasmas poolés quand il s'agit d'intolérance. Dans le cas d'intolérance simple, il faut éviter la déplasmatisation des PSL qui peut générer des retards à la transfusion mais qui reste indiquée avec enquête d'allergologie en cas d'allergie vraie et grave. Il est aussi recommandé de transfuser plus lentement les CP et les plasmas. Les donneurs identifiés comme « sensibilisés » sont exclus du don de sang.

B) Les complications non immunologiques

Elles sont variées, pouvant être liées au mode de transfusion et au patient (surcharge circulatoire ou métabolique) mais aussi à une pathologie non détectée chez le donneur et dont le germe est présent et contaminant dans le PSL (bactéries, virus, prions, germes émergents...).

1) **Accidents par surcharge ou réaction circulatoire**

- Le TACO (œdème pulmonaire de surcharge) [6]

Très fréquent, avec l'allergie le TACO représente plus de 70% des EIR graves et d'imputabilité forte.

Le terrain est très significatif : patients âgés et/ou insuffisants cardiaques qui reçoivent des transfusions trop rapides. Dans les 6 heures, l'OAP survient par augmentation brutale de la PVC avec céphalées, dyspnée, oppression thoracique, toux sèche, cyanose, turgescence des veines jugulaires.

La radiographie pulmonaire présente des opacités péri-hilaires bilatérales et des lignes de Kerley. Les gaz du sang montrent une désaturation avec hypercapnie et la PVC est augmentée ++.

Le traitement repose sur l'arrêt de la transfusion et le traitement spécifique de l'OAP (oxygène, diurétique et ou dérivés nitrés). En préventif, transfuser lentement les malades à risque ++ :

- Insuffisants cardiaques ou respiratoires : CGR 150 à 300 ml/h,
- Transfusions fractionnées : 1 seule poche par jour, en position demi-assise.
- Nouveau-nés : CGR 2 à 5 ml/Kg/h voire 1 ml/Kg (CP : 60 à 120 ml/h)

- La réaction hypotensive

Elle survient (incidence de 1 à 10/100 000 PSL) chez un malade traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi) à l'administration d'un CP comportant l'utilisation d'un filtre ou d'un dispositif de transfusion ou d'aphérèse dont la surface est chargée négativement. Ces réactions sont liées au métabolisme des Kinines [6].

L'hypotension apparaît au début de la transfusion d'un CP, brutalement avec baisse de la PAS ou de la PAD de plus de 30 mm-Hg. La résolution est rapide à l'arrêt de la transfusion.

- Le syndrome douloureux aigu transfusionnel

Très rare, il survient brutalement, dès le début d'une transfusion de CP (leucoréduits par filtration). Il se manifeste par des douleurs du thorax et du tronc avec tachypnée, hypertension, érythème facial... et il cède environ trente minutes après l'arrêt de la transfusion (ce qui permet le diagnostic).

- Le STM (syndrome de transfusion massive)

Définition : Volume transfusé > 75 % d'une masse sanguine, administré en 12 à 24 h.

Les conséquences cliniques sont liées à la conservation des CGR (acidose) et à l'apport excessif simultané de citrate (hypocalcémie parfois majeure) et de potassium (hyperkaliémie).

L'Acidose

Le métabolisme des globules rouges pendant leur conservation aboutit à la formation de lactates et de pyruvates, leur transfusion massive pouvant entraîner d'abord une acidose.

Puis le métabolisme hépatique produit du bicarbonate qui entraîne une alcalose secondaire, majorée si associée à un état de choc et/ou une réanimation (alcalose respiratoire liée à l'hyperventilation) ou perfusions de « Ringer Lactate ». Le traitement de ces complications doit être réalisé rapidement.

2) Les surcharges métaboliques

- La surcharge en potassium

Au cours de la conservation des concentrés de globules rouges se produit une hémolyse progressive, avec libération d'hémoglobine libre et de potassium. Le potassium transfusé passe dans l'espace extra cellulaire et est éliminé dans les urines.

L'hyperkaliémie doit donc être recherchée surtout chez les insuffisants rénaux et les nouveau-nés.

Si elle est associée à une hypocalcémie, elle favorise la survenue de troubles du rythme cardiaque (principalement si la transfusion est trop rapide) avec anurie, acidose...

Elle est à traiter en urgence. La prévention de cette complication repose sur la bonne conservation des concentrés de globules rouges (T° à 4°C, délais...) et sur certaines recommandations [7].

En néonatalogie (≤ 28 Jours*), la transfusion de CGR prélevés et irradiés depuis un délai défini est appliquée en fonction du poids, de la prématurité et du volume transfusé (Cf. le tableau suivant) :

Spécificités en chirurgie cardio-pédiatrique pour la transfusion de CGR						
CEC nouveau-né ou enfant : A PRECISER sur l'ordonnance AVEC LE POIDS (< ou > à 10 kg) afin que l'EFS sélectionne des CGR d'âge adapté						
CEC enfant < 10 kg	Nouveau-né < 10 jours 4 CGR irradiés (depuis < 48h) dont 2 déplasmatisés (les 2 premiers = priming)			Nouveau-né > 10 jours 4 CGR dont 2 déplasmatisés (les 2 premiers = priming)		
	CGR frais ≤ 5 jours					
CEC enfant > 10 kg	4 CGR frais < 14 jours					
Réanimation cardio-pédiatrique hors transfusion massive	Nouveau-né / Enfant jusqu'à 2 ans CGR frais ≤ 14 jours					
Contexte le jour de la transfusion	Transfusion ≤ 20 ml/kg et débit ≤ 5 ml/kg/h			Transfusion > 20 ml/kg ou > 80 ml/kg/24h ou débit > 5 ml/kg/h		
	Age* >32 semaines et Poids >1500g	Age* ≤ 32 semaines Ou Poids <1500g	Instabilité cardio- respiratoire (réa)	Poids / Age* indifférents	Exsanguino- transfusion	Transfusion in utero
Age du CGR	42 j	28 j	14 j	5 j	5 j	5 j
Irradiation	Non	Oui	Selon âge* / poids	Oui < 48 h	Oui < 48h	Oui < 24h
Réduction de volume	Non	Non	Non	Non	Non	oui

*Age corrigé en SA = terme de naissance en semaines d'aménorrhée + nombre de semaines de vie

En chirurgie cardio-pédiatrique avec CEC, la transfusion de CGR prélevés depuis un délai défini voire déplasmatisés est appliquée en fonction du poids et de l'âge du patient (Cf. le tableau suivant) [8] :

- La surcharge en Citrate

Le citrate est un chélateur du calcium utilisé pour anti-coaguler le sang total, les plasmas ou les CPA, provoquant donc une indisponibilité du calcium avec hypocalcémie.

La symptomatologie repose sur les paresthésies péri-buccales, les tremblements, la tétanie... avec des anomalies à l'électrocardiogramme et, sans correction, des manifestations cardio-vasculaires.

NB : Elle est fréquemment et classiquement observée chez les donneurs lors des aphérèses ou chez les malades lors des échanges plasmatiques avec apport rapide de calcium par voie orale.

Le traitement consiste en l'arrêt de la transfusion et l'injection de chlorure de calcium.

- L'Hémosidérose post transfusionnelle (ou Hémochromatose secondaire).

Sur le plan physiopathologique, 1 ml de CGR apporte 1 mg de fer (1CGR $\approx$ 200 mg) alors que le corps ne permet l'élimination que de 1 mg par jour. Ce risque est donc majoré chez les patients polytransfusés itératifs +++ (50% de myélodysplasie, sinon β -thalassémie et drépanocytose).

Au total, 41 cas d'Hémosidérose ont été déclarés en France en 2016, dans le cadre de la prise en charge de maladies hématologiques, dont 26 hémopathies autres traitées par chimiothérapie [9].

Sur le plan clinique, elle s'exprime par une mélanodermie, des troubles endocriniens (diabète, hypothyroïdie), une atteinte hépatique (quantitative) et cardiaque congestive très significative à l'IRM chez les patients myélodysplasiques et les patients thalassémiques.

Elle est à distinguer des autres hyperferritinémies non transfusionnelles :

- avec surcharge en fer, primitives ou secondaires
- sans surcharge en fer : syndromes inflammatoires, cytolyses, maladie de Still, syndromes hémophagocytaires et autres causes (diabète, dysthyroïdies, maladie de Gaucher...)

Sur le plan biologique la ferritinémie (≥ 1000 ng/ml) est dosée quand 20 CGR et plus ont été transfusés. Une hypersidérémie (> 35 mmol/L) et une augmentation du CSTf ($> 45\%$) l'accompagnent.

Le traitement (quand plus de 20 CGR transfusés) par VO (déféripone ou déférasirox) tend à remplacer celui par IV (déféroxamine). Le but est d'obtenir une ferritinémie entre 500 et 1000 ng/ml.

3) Les complications par agents infectieux

Le donneur (et donc le PSL) doit être virémique, bactériémique ou parasitémique et selon une charge propre à chaque agent infectieux pour être contaminant.

Le risque transfusionnel résiduel en France (en 2016) est estimé par l'Agence Nationale de Santé Publique (**ANSP** ou Santé Publique France) sur les données épidémiologiques fournies par l'EFS :

- Bactéries (et toxines)	1/ 200 000 P.S.L.
- Virus (InVS 2014-16) VHB	1/ 4 100 000 dons
VIH	1/ 3 600 000
VHC	1/ 24 000 000
HTLV	0
- Parasites	1/ 750 000

Les facteurs pouvant influencer la transmission sont l'immunité et le contexte génétique du patient ainsi que le mode d'infection, la dose (+/- toxines) et la viabilité de l'agent infectieux.

La stratégie de prévention des agents infectieux pour les PSL repose sur plusieurs niveaux d'actions de l'EFS et des autorités sanitaires pour assurer une sécurité optimale :

- L'exclusion de donneurs en lien avec les vigilances et la veille sanitaire pour l'établissement des contraindications médicales au don de sang définies réglementairement (symptômes, zones à risque) est réalisée lors d'un entretien pré-don confidentiel suite à un questionnaire pré-don rempli par le donneur. Des informations post-don doivent être communiquées à l'EFS par les donneurs ou leur entourage suite à des pathologies s'exprimant après le don. Elles font l'objet de blocages des PSL issus du don concerné.

- Le dépistage des principaux germes dangereux en transfusion est réalisé sur chaque don dans quatre plateaux de qualification biologique des dons (QBD) en France par des techniques de sérologie et de diagnostic génomique viral (DGV) par PCR. La mise en culture microbiologique, difficile à mettre en œuvre sur tous les PSL notamment pour des raisons de disponibilité des produits, n'est utilisée qu'en termes de contrôle de qualité des PSL et de diagnostic post incidents

transfusionnels. De plus, l'EFS dispose de bibliothèques permettant de conserver trois ans des échantillons congelés de chaque don. Ces échantillons peuvent permettre des contrôles a posteriori.

- La déleucocytation systématique de tous les PSL (par filtration) à un niveau très efficace (leucocytes résiduels $\leq 1.10^6$ dans le produit) permet de réduire significativement les risques de transmission d'un bon nombre de germes. Elle est maintenant complétée par une technique d'atténuation des pathogènes par l'Amotosalen (Intercept®) de tous les CP et d'un certain nombre de plasmas, qui est active sur les lymphocytes T (comme l'irradiation), les bactéries, les parasites et les virus sauf le VHA, le VHE et le Parvovirus B19. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour l'application de cette technologie aux concentrés de globules rouges mais il faudra attendre encore quelques années avant leur introduction en routine dans les plateaux techniques de l'EFS.

4) Les complications liées aux virus

- **Le risque résiduel** de transmission transfusionnelle des rétrovirus et des virus des hépatites B et C a été considérablement réduit lors des dernières décennies. Les mesures mises en œuvre pour y parvenir concernent l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, depuis le prélèvement chez le donneur, en passant par la déleucocytation des PSL et les tests biologiques jusqu'à la transfusion au lit du malade. Elles sont autant de barrières efficaces rendant presque nul le risque de contamination sanguine lié à ces virus (Cf. figure 2).

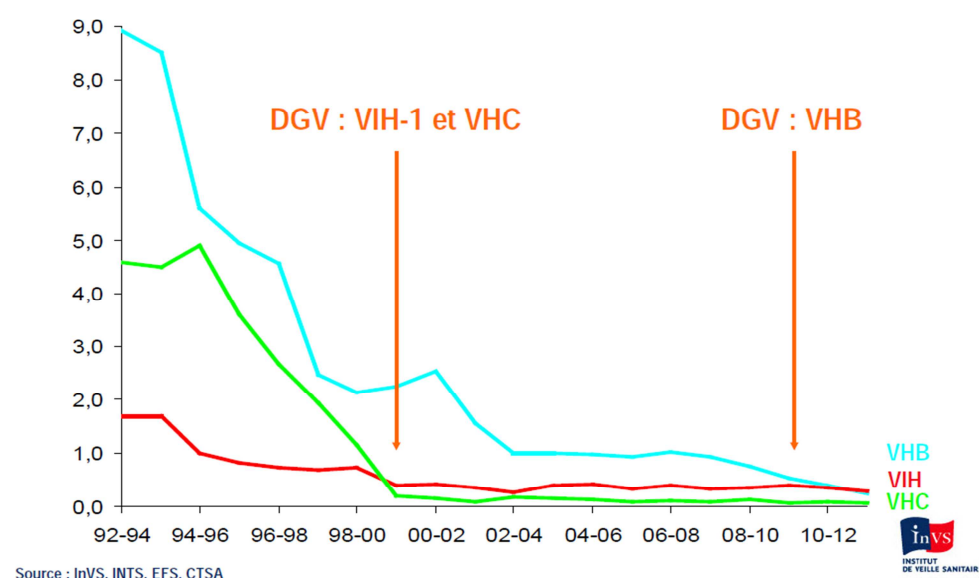


Figure 2 : Risque résiduel de transmission du VIH, du VHB et du VHC pour 1 million de dons entre 1992 et 2013.

Suite à l'évolution des techniques de DGV mises en place en 2001, tous les dons font l'objet d'un dépistage génomique du VIH, du VHC et du VHB depuis 2011 et unitaire depuis 2013. Le dosage des ALAT des donneurs a été arrêté en novembre 2003 en France et celui du dépistage pré et post transfusionnel des VIH, VHC et VHB depuis janvier 2006. Aucune séroconversion VIH, VHB ou VHC imputable à la transfusion n'a été déclarée pour des transfusions effectuées en 2016.

- **L'Hépatite E** : la transmission d'hépatites E post-transfusionnelle a été identifiée en 2012 grâce à l'hémovigilance. Des tests par PCR sont réalisés depuis 2013 sur certains donneurs de plasma et ont montré une prévalence de 0,8 à 1 / 1 000 dons. De contamination orale (par du porc mal cuit...), elle est le plus souvent asymptomatique, mais peut présenter une gravité chez certains patients, d'où les recommandations préconisées par l'EFS depuis 2015 de transfuser des plasmas thérapeutiques de donneurs contrôlés VHE négatifs aux patients présentant :

- une immunodépression sévère notamment pour des greffes d'organes (surtout avec EP), des greffes de cellules souches, des déficits immunitaires congénitaux,
- une hépatopathie chronique (cirrhoses...).

L'EFS assure le dépistage national du VHE depuis le 01/12/2014 sur 25 à 30% des dons de plasma thérapeutique afin de disposer du stock nécessaire pour répondre à ces indications ciblées.

Les virus de l'hépatite A (hépatite aiguë) et du Parvovirus B19 (anémie aiguë transitoire) sont dépistés pour la production des médicaments dérivés du sang par sérologie (anticorps) et par PCR.

Tous les virus intra-leucocytaires (CMV, EBV, Herpes virus...) sont inhibés par la déleucocytation, d'où l'arrêt en France du dépistage du statut sérologique CMV des donneurs depuis le 1^{er} janvier 2017.

- **De nouveaux virus émergents** sont cependant venus nous rappeler que le risque viral transfusionnel n'a pas été définitivement éradiqué. L'épidémie du virus West Nile aux Etats Unis, celles des virus Chikungunya et de la Dengue dans les départements d'outre-mer ont nécessité des mesures de prévention non spécifiques et des tests biologiques ayant permis de continuer à transfuser en toute sécurité. Du fait de la veille sanitaire nationale, ces virus ainsi que le SRAS, la grippe aviaire H5N1... sont régis par des mesures d'éviction des donneurs en fonction des recommandations données par les autorités sanitaires.

Certains autres virus (VHG, TTV ...) dont le potentiel infectieux n'est pas encore totalement connu sont simplement suivis.

4) Les IBTT (Incidents bactériens par transmission transfusionnelle)

Les infections bactériennes transmises par transfusion constituaient le dernier risque microbien sérieux à avoir été circonscrit ces dernières années. Ces effets indésirables majeurs, parfois mortels, étaient surtout rencontrés avec les CP. Les germes responsables étaient des *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus epidermidis* et *aureus* en 2016 [2]. La source (étiologie) peut provenir du donneur (bactériémie asymptomatique, flore cutanée), du préleveur (flore cutanée ou effet-aérosol) ou de l'environnement (hygiène des lieux ou matériels, aérosol, transports...). Suite à un EIR faisant suspecter un IBTT, le blocage des autres PSL issus du même don (MCP...) est toujours réalisé.

La symptomatologie n'est pas spécifique, allant de la simple réaction frissons / hyperthermie à l'état de choc. Le diagnostic différentiel avec la réaction fébrile non hémolytique (RFNH) va rechercher une aggravation progressive, un foyer bactérien éventuel...Le diagnostic biologique avec examen direct du contenu du PSL doit être réalisé au plus vite, suivi de la mise en culture. Il sera établi sur la concordance du germe dans l'hémoculture du patient ou l'ECBU..., dans le PSL voire chez le donneur contrôlé a posteriori.

La prévention des IBTT repose sur l'exclusion de donneurs à risque infectieux, les conditions d'asepsie du prélèvement, la dérivation des premiers millilitres de sang lors du prélèvement dans une poche échantillon hors de la poche de recueil du sang total, les processus sécurisés en circuit clos (ou connexions stériles) lors de la préparation des différents produits et leur déleucocytation efficace ainsi que le respect de leurs conditions de conservation.

La réalisation du test de tournoiement des CP en délivrance est essentielle pour objectiver leur fonctionnalité. Mais aussi et surtout, les CP sont désormais tous traités en France par l'EFS par un procédé bactéricide photochimique au Psoralen et UVA (Intercept®) depuis novembre 2017.

5) Les complications parasitaires

Le risque parasitaire est exceptionnel depuis la leuco-réduction, aux USA/Canada pour les babésies. Mais il est encore important en Amérique du Sud pour les *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas) et les *Plasmodies* du paludisme, ce parasite survivant au moins 3 semaines à 4°C.

Leur prévention repose sur l'entretien médical des donneurs ayant séjourné dans des zones à risque avec éviction si séjour distant de moins de 4 mois et selon leurs sérologies.

6) Les complications par agents infectieux de type Prions

Ce sont les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) avec surtout la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Sa fréquence annuelle est de 1,4 cas par million d'habitants. Les premiers cas ont été diagnostiqués au RU en 1995 (ingestion de bovin atteint d'ESB). En France, le risque est lié aux séjours en Grande Bretagne avec consommation de produits bovins parfois eux-mêmes importés en France entre 1980 et 1996.

Il en existe trois formes :

- sporadique ou familiale (85%) : mutation (E200K) du gène de la protéine du prion, non transmissible par voie sanguine
- iatrogène : transmission par hormones de croissance, neurochirurgie, greffe de cornée
- variant (vMCJ) : transmission par VO de l'agent de l'Encéphalopathie Spongiforme des Bovins.

L'évolution est d'environ 14 mois chez des sujets âgés de moins de 40 ans mais souvent après une incubation supérieure à 10 ans. La symptomatologie clinique relève de troubles inhabituels de type troubles du sommeil, de mémoire, anxiété, signes psychiatriques précoces, signes sensoriels, démence, ataxie, mutisme akinétique allant jusqu'au décès.

Le diagnostic est suspecté à l'EEG et sur une IRM (noyaux gris centraux) mais il est avant tout anatomopathologique par biopsie cérébrale recherchant la protéine Prion Scrapie (PrPsc) de conformation anormale.

Il n'y a pas de traitement pour cette pathologie. La prévention est donc essentielle et repose en France sur l'entretien médical des donneurs +++ depuis 1992 (recherche d'interventions neurochirurgicales, de traitements par hormones de croissance) puis en 1998 par l'exclusion des anciens transfusés et en 2001 par l'exclusion des sujets ayant fait des séjours dans les îles britanniques entre 1980 et 1996.

C) Conclusion

Les complications transfusionnelles, même si elles sont encore multiples, tendent à diminuer du fait des mesures non spécifiques prises par l'EFS et les autorités sanitaires depuis de nombreuses années pour assurer une sécurité optimale des produits sanguins labiles, tant par les contraindications des donneurs, que par les bonnes pratiques de prélèvement, de préparation, de conservation et de délivrance des PSL. Mais elles sont surtout désormais renforcées par l'introduction d'une méthode d'inactivation d'un grand nombre de pathogènes pour tous les CP et certains plasmas thérapeutiques.

La connaissance des PSL et le respect de leurs indications par les cliniciens sont le gage final de la sécurité transfusionnelle renforcée également par l'hémovigilance qui a permis de mettre en place des mesures d'amélioration efficaces. Il faut aussi accorder une grande importance à l'identitovigilance qui doit-être assurée dès l'accueil des patients dans les établissements de santé.

Références :

1. Rapport d'activité hémovigilance 2016 – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – Décembre 2017.
2. Les données de l'Hémovigilance et de la sécurité transfusionnelle française en 2016. Rapport d'activité – EFS – Septembre 2017.
3. Roubinet F., Chiaroni J. Réaction antigène-anticorps. Dans les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques, Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P, Mannessier L, Noizat-Pirenne F. Editions John Libbey Eurotext, Paris 2011 ; 3-23.
4. Jeanne M, Legrand D. Applications cliniques de l'immunohématologie érythrocytaire-transfusion. Dans les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques, Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P, Mannessier L, Noizat-Pirenne F. Editions John Libbey Eurotext, Paris 2011 ; 171-186.
5. Rieux et al. Les hémolyses post-transfusionnelles chez les patients drépanocytaires : un nouveau défi pour le réseau d'hémovigilance. Transfusion clinique et biologique, Vol 22 mars 2015 ; 37 – 41.
6. Muller J.Y. Risques non infectieux de la transfusion sanguine en hématologie. Dans transfusion en Hématologie, Lefrère J.J., Schved J.F. Editions John Libbey Eurotext, Paris 2010 ; 380 – 409.
7. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Transfusion de globules rouges homologues en Néonatalogie – Novembre 2014.
8. Foulgoc H. La transfusion du nouveau-né et de l'enfant en chirurgie cardiaque : spécificités et contraintes. SFTS 20-22 septembre 2017
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), groupe de travail RNHV – Fiche technique des effets Indésirables Receveurs : Hémosidérose – Mars 2011.