

Rôle du Laboratoire en cas de suspicion d'Incident Transfusionnel

Dr Olivier Bouix

Etablissement Français du Sang
Pyrénées-Méditerranée - Nîmes

Dr Christine Linget

Centre Hospitalier
Salon-de-Provence

Moyen age



17^{ème} siècle



1913



Définition

Effet Indésirable Receveur :

Survenue d'une réaction nocive chez un patient, liée ou susceptible d'être liée à l'administration d'un produit sanguin labile (PSL)

Signalement et déclaration obligatoire

Tout professionnel de santé qui constate un événement indésirable susceptible d'être dû à l'administration d'un PSL a un délai de 8 heures pour le signaler au correspondant d'hémovigilance de l'ES

L'enquête d'Hémovigilance

Enquête clinique et biologique, menée conjointement par les Correspondant d'hémovigilance de l'ES et de l'ETS.

Si les PSL transfusés peuvent être en cause, une déclaration d'EIR sera transmise au **réseau national d'hémovigilance** afin d'être évaluée.

Cette évaluation a plusieurs objectifs : épidémiologique, physiopathologique, médico-légal, amélioration du processus transfusionnel.

Classification ANSM

Les EIR Immédiats

- Apparus dans un **délai de 8 jours après la transfusion** (la plupart du temps, pendant ou dans les heures qui suivent)
- **Détection sur signes cliniques** :
Réaction fébrile, Dyspnée, Frissons, Réaction allergique, Hypertension etc.
- **Confirmation sur éléments biologiques** pour la plupart

Les EIR Retardés

- Apparus **au delà de 8 jours** après la transfusion
- **Diagnostic biologique**:
Allo-immunisation anti-érythrocytes ou anti-plaquettes, séroconversions virales

Classification physiopathologique

- EIR Immunologiques
- EIR Infectieux
- Surcharges volémiques
- Autres EIR

Les incidents graves de la chaîne transfusionnelle (610 déclarations) correspondant à des incidents sans transfusion ou avec, mais sans EIR, ne seront par définition pas envisagés

Notion de Gravité et d'Imputabilité

4 niveaux de gravité :

(Données 2011)

Grade 1 - Non sévère (91%)

Grade 2 - Sévère (6,5%)

Grade 3 - Menace vitale immédiate
(2%)

Grade 4 - Décès (0,5%)

5 niveaux d'imputabilité :

(en fonction des données cliniques et biologiques)

NE - Non évaluable (Données insuffisantes)

0 - Exclue / Improbable (14%)

1 - Possible (32%)

2 - Probable (33%)

3 - Certaine (21%)

Données 2011 (ANSM)

Tous grades et imputabilités confondus :

- **7607 déclarations** pour **3,12 millions de PSL** et **568 513 patients**.
- **Imputabilité 1 à 3 = 6143 EIR**

Soit 2 / 1000 PSL et 1,3 / 100 patients

11 décès dont 6 d'imputabilité probable ou certaine

(9 CGR et 2 Plaquettes)

- 7 OAP (3 possibles)
- 1 Œdème lésionnel (possible)
- 1 Infection bactérienne
- 1 Inefficacité transfusionnelle (possible)
- 1 Réaction hypotensive

Répartition par diagnostic (Imputabilité 1 à 3)

(Source Rapport Hémovigilance 2011 - ANSM)

Pour l'année 2011, sur un total de 6143 EIR déclarés

Diagnosics	%
Allo-immunisation isolée	36,1
Réaction fébrile non hémolytique	29,0
Allergie	18,1
OAP	4,3
Incompatibilité immunologique	3,9
Hypertension	1,9
Hypotension	0,9
Inefficacité transfusionnelle	0,8
Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI)	0,7
Surcharge en fer	0,3
Infection bactérienne	0,3
Hémolyse autre	0,3
Autres diagnostic ou inconnu	3,7

Les Produits en cause (Imputabilité 1 à 3)

(Source Rapport Hémovigilance 2011 ANSM)

Nb de diagnostics
pour 100 000 unités

Diagnostics	CGR	Plaq.	Plasma
Allo-immunisation isolée	80	74	1
Réaction fébrile non hémolytique	62	82	5
Allergie	12	213	51
OAP	10	3	1
Incompatibilité immunologique	5	37	1
Hypertension	4	2	0
Inefficacité transfusionnelle	1	15	0
Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI)	1	2	1

Les EIR Immédiats

Le plus souvent pendant ou dans les suites immédiates de la transfusion

Signes cliniques fréquemment observés :

- Fièvre, frissons, angoisse, douleurs, nausées, vomissements
Fréquents et non spécifiques - Evocateurs d'étiologies diverses :
conflits immunologiques ? infection bactérienne ? Autre ?
- Eruption cutanée, prurit, œdème de la glotte
- Hypotension , état de choc
- Hypertension, dyspnée, œdème aigu du poumon
- ...

⇒ Arrêt de la transfusion, appel du médecin, réalisation des prélèvements nécessaires à l'exploration, déclaration EIR

EIR Immédiats Immunologiques

Incompatibilité ABO

Risque grave d'hémolyse aigüe intravasculaire par conflit Ag/Ac et activation du complément jusqu'au CAM

Signes cliniques :

- Fièvre, frissons, malaise général
- Hypotension, tachycardie,
- Douleurs lombaires +++
- Etat de choc, syndrome hémorragique (CIVD)
- Insuffisance rénale aigüe, urines porto

! Parfois limité à fièvre et frisson, voire asymptomatique !

EIR Immédiats Immunologiques

Incompatibilité ABO

Toujours due à une succession d'erreurs dans la chaîne transfusionnelle

- Erreur de prélèvement pour groupage : étiquetage, erreur de patient, non respect des 2 déterminations et des vérifications d'identité
- Erreur de patient au moment de la transfusion : non respect des vérifications ultimes, administratives et biologiques
- Erreur lors de la délivrance ou de l'acheminement des PSL

EIR Immédiats Immunologiques

Incompatibilité ABO

Explorations biologiques nécessaires

Immuno-Hématologie : sur plvts pré et post-transfusionnel

- Vérification ABO-RH-K, RAI (TIA + enzyme) et TDA sur prélèvements pré et post-transfusionnels (+ si possible EDCL)
- Elution systématique sur prélèvements post-transfusionnel
- Vérification ABO-RH-K du CGR (+ autres phénos si nécessaire)

Bilan d'hémolyse aigüe :

- Hémoglobine / rendement transfusionnel attendu
- Hémoglobinémie
- Hémoglobinurie (bandelette)

EIR Immédiats Immunologiques

Cas clinique - Incompatibilité ABO

- **Patient 72 ans**, anémie sur néoplasie de prostate : frissons avec dyspnée et angoisse, 20 minutes après début d'un CGR.

Transfusion interrompue. L'infirmière s'aperçoit que le CGR est de groupe B alors que le receveur de groupe O.

Patient hospitalisé en réanimation, évolution favorable (**absence de signes d'hémolyse**).

Enquête : **inversion** dans le service de soins de CGR qui ont été délivrés simultanément pour 2 patients avec stockage intermédiaire au sein d'un réfrigérateur, et **mauvaise réalisation du contrôle ultime pré-transfusionnel**.

- **Patient 88 ans**, groupe O, transfusé avec un CGR A pour traitement d'une anémie consécutive à un surdosage K.

Enquête : inversion dans le service de soins de CGR qui ont été délivrés simultanément pour 2 patients, avec réalisation simultanée de l'épreuve de concordance en salle de soins pour les 2 patients, **inversion des PSL** sur le plateau de soins, et **mauvaise réalisation du contrôle ultime prétransfusionnel**.

Le patient, hospitalisé en réanimation, a présenté un **état de choc hémolytique**, suivi d'une **insuffisance rénale anurique** nécessitant une dialyse.

EIR Immédiats Immunologiques

Incompatibilité dans les autres systèmes de groupe sanguin

Essentiellement systèmes RH, K, JK, FY, MNS

Présence d'anticorps irréguliers non détectés avant TRF :

- TRF en urgence vitale immédiate. Non prise en compte des résultats de la RAI (dépôts de sang !)
- **Hémolyse retardée intra tissulaire** le + souvent. TRF inefficace. Rarement hémolyse aigüe type ABO.
- Situation rare.

Réactivation d'un anticorps ancien non détectable :

- Réponse immunitaire secondaire. Hémolyse retardée intra tissulaire le + souvent. Inefficacité transfusionnelle. Subictère.

Exploration Biologique +++

- RAI, TDA, Elution, vérification des phénotypes
- Bilirubine, Haptoglobine, Hémoglobine

EIR Immédiats Immunologiques

Incompatibilité dans les Systèmes HLA et HPA

Concerne principalement les Concentrés de Plaquettes

(Les GR n'expriment pas ou très peu les Ag HLA)

- **Fréquence des anti-HLA** chez les femmes (> 40% après 3 grossesses), chez les polytransfusés et dans les greffes d'organes
- Inefficacité transfusionnelle, fièvre et frissons, mais les causes de « consommation » de plaquettes sont nombreuses chez des patients graves : syndrome infectieux, anti-agrégants, saignements, ...
- **Recherche d'Ac anti-HLA et anti-HPA** (ELISA dépistage)

Conduite à tenir :

- Idéalement, phénotype HLA du patient et recherche de donneurs compatibles (Complexe, long, peu de réussite dans le temps imparti)
- En pratique, **préférer les MCP / CPA, compatibles ABO et « frais »**

EIR Immédiats Immunologiques

Réaction Allergique

EIR fréquent (18%), le plus souvent bénin, de mécanisme complexe
Principalement **plaquettes, ± plasma**

1. Le patient possède des anticorps qui entrent en conflit avec un « allergène/antigène » présent dans le PSL : anti-IgA, -haptoglobine, -C3, -C4, -facteur VIII, β -lactamines, autres protéines plasmatiques
2. Donneur allergique dont le produit contient des IgE spécifiques : aliments consommés par le patient, β -lactamines
3. Produit ayant accumulé des médiateurs de l'allergie lors de sa conservation : histamine, sérotonine, kinines, anaphylatoxines, médiateurs d'origine plaquettaire ?

EIR Immédiats Immunologiques

Réaction Allergique - Symptomatology

Symptômes	Gravité
Signes cutanéomuqueux localisés	1
Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, angio-oedème.	1
Au moins 2 organes atteints : signes cutanéomuqueux, cardio-vasculaires (hypotension modérée), respiratoires (toux, dyspnée), digestifs.	2
Collapsus cardio-vasculaire (choc, arythmie, tachycardie bradycardie) <u>ou</u> Bronchospasme	3
Arrêt cardiaque ou respiratoire.	3
Décès (par inefficacité des manœuvres de réanimation).	4

EIR Immédiats Immunologiques

Réaction Allergique Explorations Biologiques et Attitude transfusionnelle

Grade 1

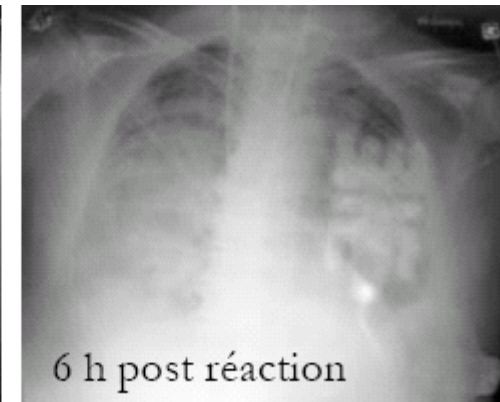
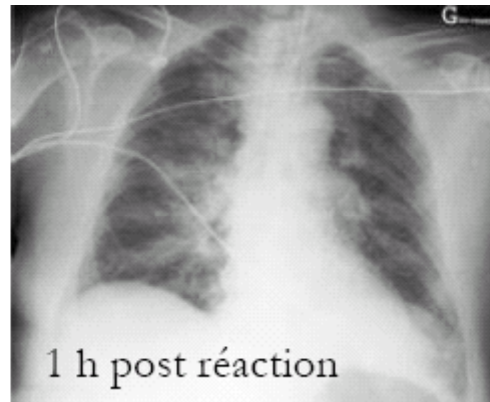
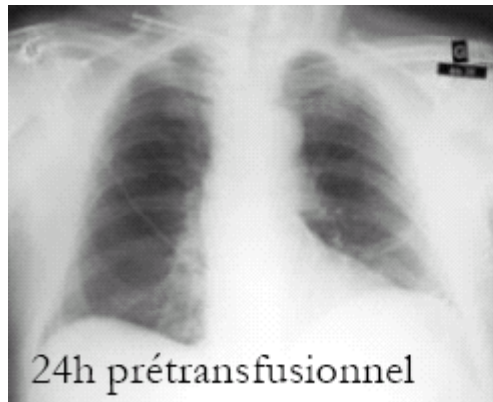
- 1^{er} EIR Pas d'exploration particulière
Surveillance ++ et antihistaminiques (Bénéfice ?)
- 2^{ème} EIR **Dosage IgA** et **Recherche anti-IgA** si déficit
IgA OK : plaquettes en solution de conservation
Anti-IgA +: **déplasmatisation** obligatoire

Grade ≥ 2

- Dosage **Histamine** (< 30') et **Tryptase** (< 2h et à 24h)
- **Déplasmatisation** recommandée (CGR et Plaquettes)
- Si PFC IA : ne plus transfuser ce produit
- Si PFC SD : ne pas transfuser le même lot
- Si PFC Se : ne pas utiliser de produits issus du même donneur

EIR Immédiats Immunologiques

Détresse Respiratoire Post-Transfusionnelle TRALI - Transfusion Related Acute Lung Injury



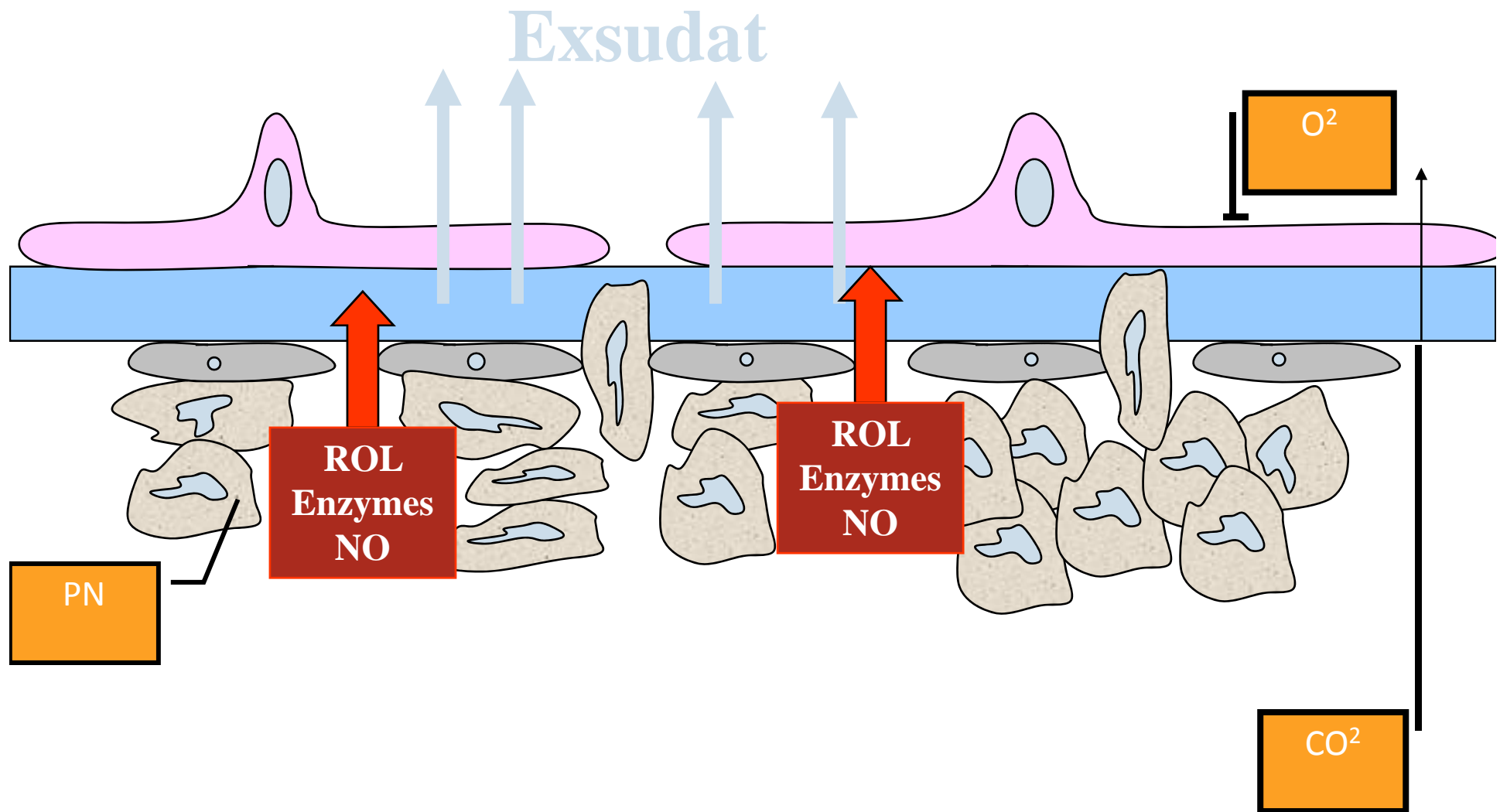
EIR Immédiats Immunologiques

TRALI - Clinique

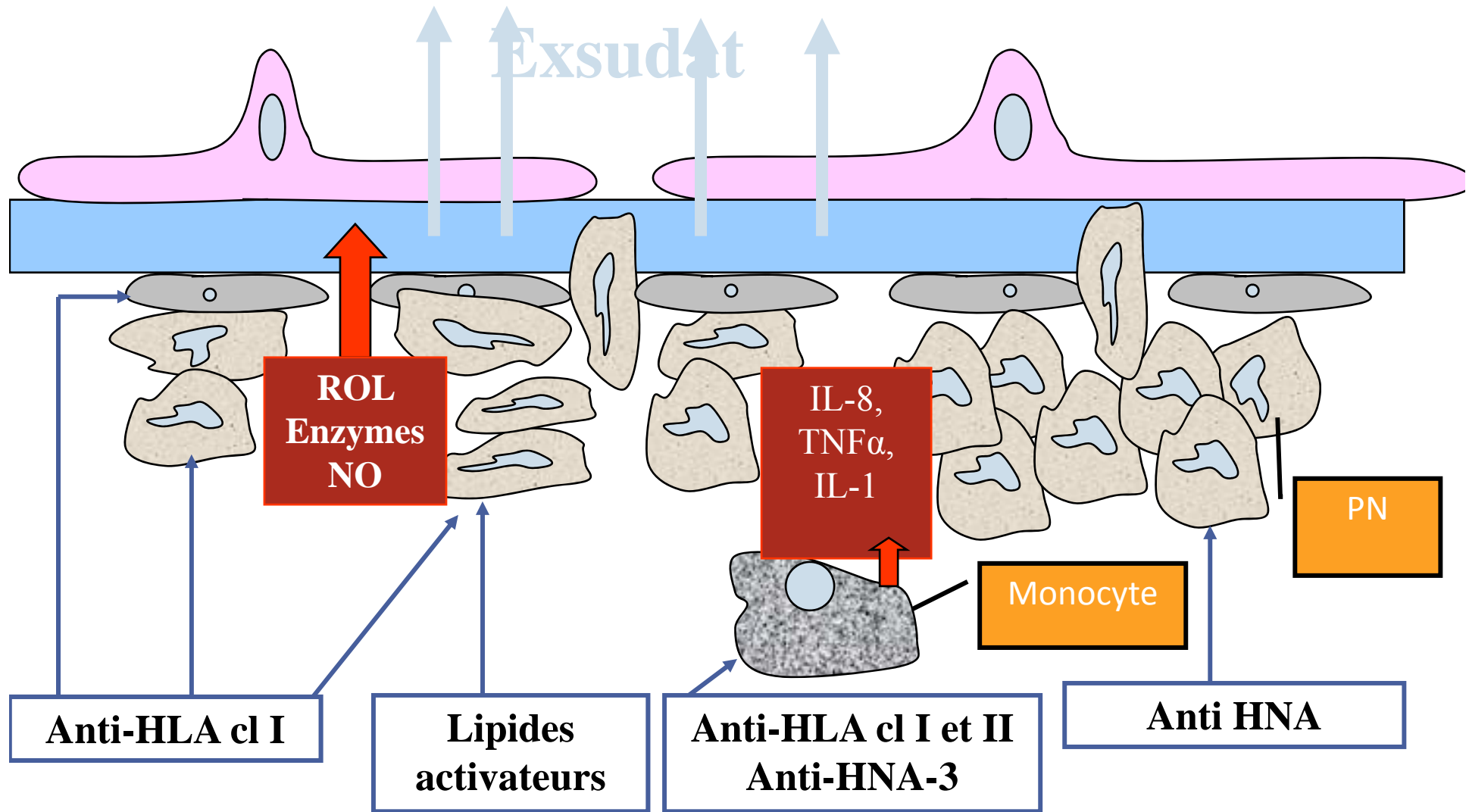
- Survenue brutale
- Signes respiratoires: Dyspnée, cyanose, toux, expectoration mousseuse
- Auscultation : râles crépitant diffus bilatéraux
- Hypoxie
- Sans insuffisance cardiaque congestive
- Fièvre $>1^{\circ}$

Délai: en général dans les 30 mn et jusqu'à 6h après la transfusion

Activation des polynucléaires neutrophiles



Mode d'action des activateurs



EIR Immédiats Immunologiques

TRALI - Explorations biologiques

- Chute PAO2
- BNP < 250pg/ml
- NT Pro BNP < 1000pg/ml

- Le diagnostic immunologique du TRALI repose sur la mise en évidence d'un conflit antigène anticorps entre les leucocytes du receveur et le sérum du donneur ou vice versa (TRALI inverse)

- Allo anticorps
 - Anti HLA (Human Leukocyte I) classe I (IgG et/ou IgM)

 - Anti HLA (Human Leukocyte II) classe II (IgG, IgM?)
 - Anti HNA (Human Neutrophil Antigen)

EIR Immédiats Immunologiques

Suspicion de TRALI - Conduite à tenir

Prévenir sans délai l'EFS de la suspicion de TRALI

- Radio du thorax, ECG, Echocardiographie, Gazométrie et Pro BNP

Exploration HLA et PN :

- Patient : Recherche Ac HLA I et II et PN

Conservation lymphocytes congelés et/ou ADN

Si présence d'Ac chez le(s) donneurs : Typage HLA I, II ou PN +/- cross match

- Donneurs féminins :

Recherche Ac HLA I et II et PN

- Donneurs féminins et masculins :

Si présence d'Ac chez le receveur : Typage HLA I, II ou PN +/- cross match

Diagnostic différentiel des dyspnées et détresses cardio-respiratoires

- TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury)
- OAP de surcharge
- Réaction anaphylactique
- EIR bactérien
- Incompatibilité ABO
- Syndrome de dyspnée respiratoire aigue (SDRA) non transfusionnel
 - inhalation de liquide toxique
 - inhalation de liquide gastrique
 - infection pulmonaire ou sévère
 - traumatisme pulmonaire
 - CIVD
 - état de choc
 - embolie graisseuse

EIR Immédiats Surcharge Volémique

Œdème Pulmonaire post-transfusionnel

Surcharge volémique aiguë favorisée par une insuffisance ventriculaire gauche

45% des EIR graves - Une des premières causes de mortalité

Signes en faveur d'un OAP de surcharge

- Dyspnée aiguë au cours ou décours immédiat de la transfusion
- Cyanose, pression systolique augmentée, râles crépitants aux bases pulmonaires
- ECG et/ou Echographie cardiaque : insuffisance ventriculaire gauche
- **Augmentation du Pro-BNP(sensibilité 89%)>1000pg/ml**
- Réponse au traitement vasodilatateur et diurétique
- ATCD d'insuffisance cardio-vasculaire ou rénale
- Age

**Intérêt ++ de la prémédication par Furosémide
chez les patients à risque.**

EIR Immédiats Bactériens

IBTT - Infection Bactérienne Transmise par Transfusion

Rare mais grave - Plaquettes +++ - Accumulation d'endotoxines

Tableau clinique évocateur survenant en général dans les 90 minutes qui suivent le début de la transfusion, parfois jusqu'à 24 h.

Ce tableau comprend un ou plusieurs signes tels que :

- Température $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ou augmentation de la température basale $\geq 2^{\circ}\text{C}$,
- Frissons, Tachycardie ≥ 120 /min ou augmentation de la fréquence cardiaque ≥ 40 / min,
- Baisse de la pression artérielle systolique ≥ 30 mm de Hg,
- Choc septique pouvant entraîner le décès.

EIR Immédiats Bactériens

Suspicion IBTT - Prélèvements et Explorations Biologiques

Chez le patient :

- **Deux paires hémocultures** à 1 heure d'intervalle réalisées à partir d'un abord veineux différent de celui sur lequel a eu lieu la transfusion.
- **Autres prélèvements** à visée étiologique : culture du cathéter, recherche d'infection de site, ECBU, etc.

Sur le PSL :

- Débrancher le produit de façon à éviter une contamination rétrograde.
- Envoi du PSL au laboratoire référent (conservation 4°C) qui réalisera les prélèvements pour
 - **examen direct du PSL**
 - **mise en culture du PSL selon la procédure ANSM**

Donneur : Examen clinique, bactério (hémocultures, ECBU, ...)

En cas de positivité des hémocultures et de la bactério du produit, effectuer une **comparaison génotypique des souches** (laboratoire référent ou laboratoire national)

EIR Immédiats Bactériens

Cas clinique - IBTT

Enfant 11 ans - LAL bon pronostic, fin de traitement

15 avril 18h45 - 1 partition de CPA

19h - tremblements, vomissements

Arrêt transfusion

20h10 - Hypotension, réanimation, intubation

Hémocultures négatives

Déclaration. Blocage des produits (2^{ème} poche)

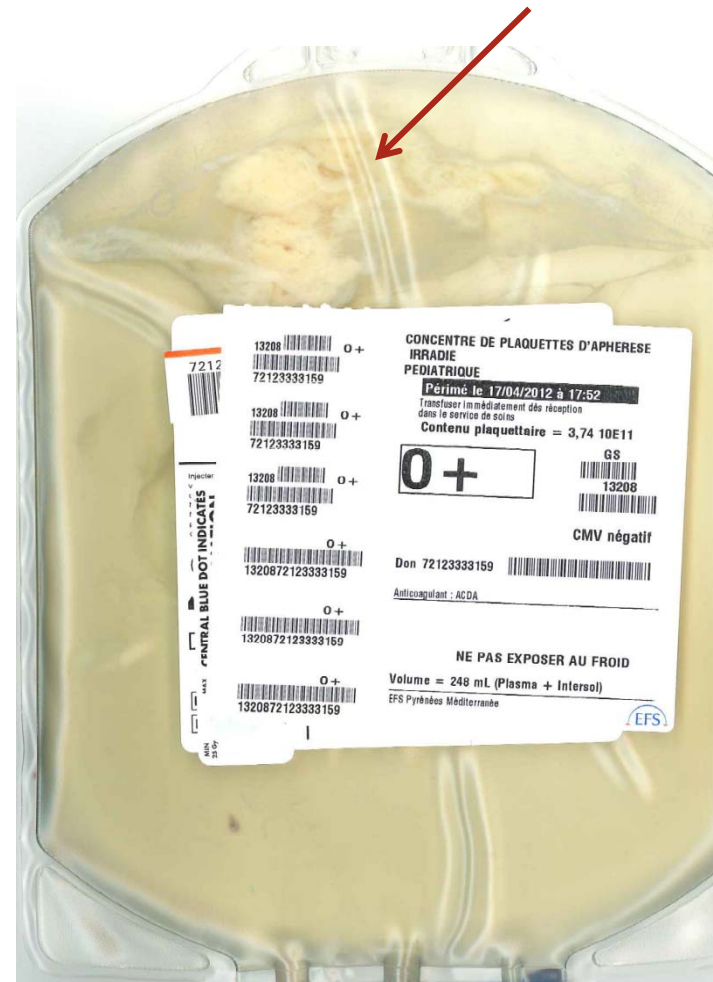
16 avril - aspect floclulé de la 2^{ème} poche

Donneuse régulière, NFS normale, hémoculture et ECBU négatifs

Don : pas de problème particulier

Bactério PSL : **Citrobacter koseri** (entérobactérie)

Patiente sort de réanimation sans séquelles ...



EIR Immédiats - Réaction Fébrile Non Hémolytique

RFNH - EIR le + fréquent après l'allo-immunisation

Accumulation de cytokines dans le produit (essentiellement CGR et Plaquettes), par involution des leucocytes durant le stockage

Tableau clinique mineur, pendant la transfusion ou dans les 4 h :

- température d'au moins 38°C **avec** une augmentation d'au moins 1°C de la valeur pré-transfusionnelle, ± frissons, céphalée, nausée

Diagnostic d'exclusion :

- Éliminer une incompatibilité érythrocytaire ou plaquettaire (ABO-RH-K, RAI, TDA, Hémolyse, anti-HLA-HPA)

- Éliminer une infection bactérienne (Hémoculture, bactériologie du produit)

EIR Retardés

Allo-Immunsation isolée

Découverte d'allo-anticorps chez un patient transfusé, précédemment absent
(Fréquence : 3,9 / 1000 patients).

Absence de signes cliniques ou biologique de destruction des cellule cibles

Ac anti-érythrocytaires essentiellement, découverts sur la RAI post-TRF, à condition que la RAI pré-TRF ait été négative.

RH (31%), JK (19%),KEL (19%), FY (11%), LU (10%), MNS (6%), HLA (1%), autres (2%)

- Sous déclaration importante, car beaucoup de patient échappent à la RAI post-TRF, pourtant obligatoire.

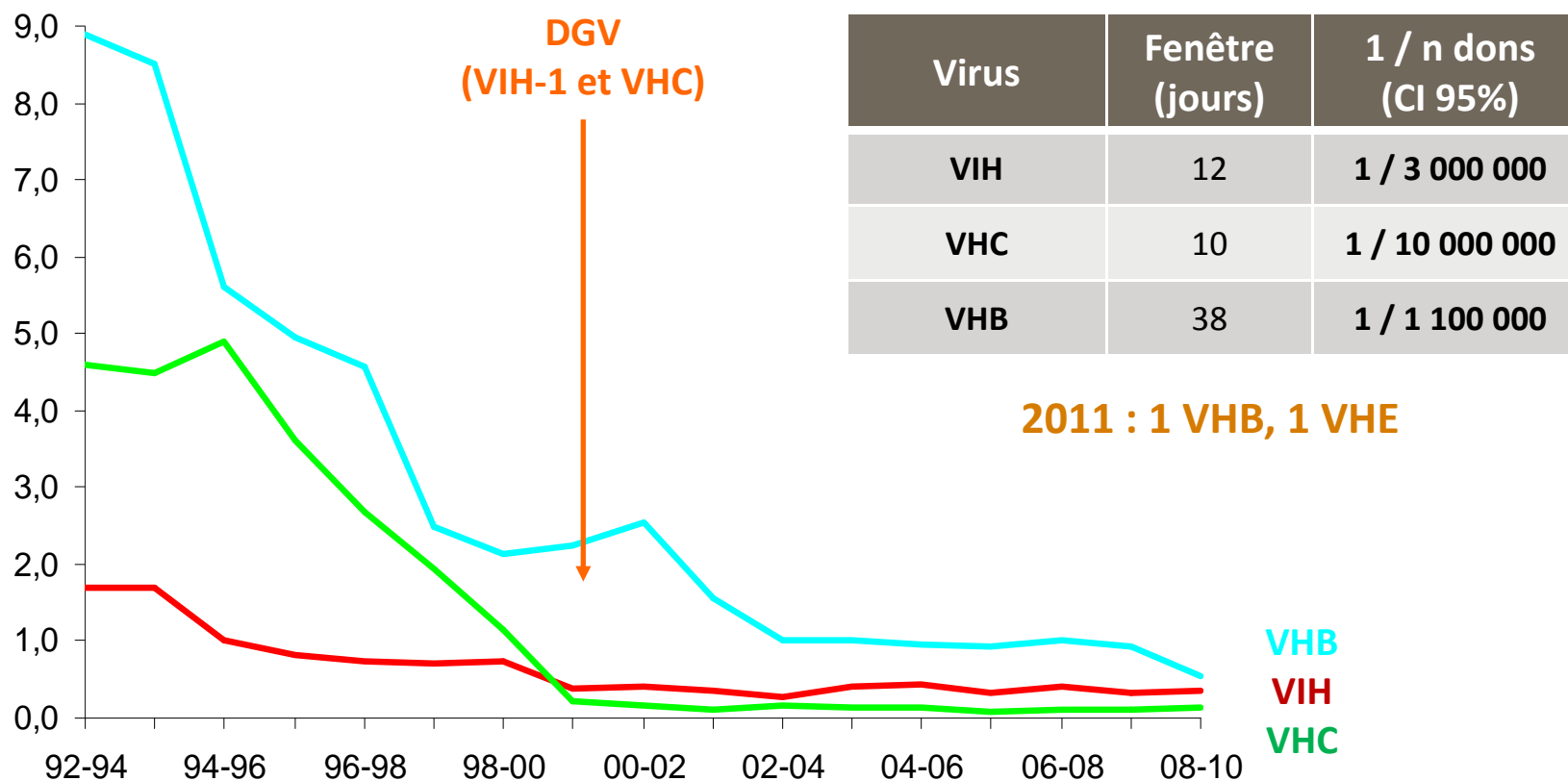
- Immunisation possible par TRF de Plaquettes (MCP > CPA) par GR résiduels

Ac anti-HLA ou anti-HPA : ne sont recherchés en pratique que dans les situations d'inefficacité transfusionnelle. Ces cas sont donc classé en EIR Immunologiques.

EIR Retardés

Infections Virales Transmises par Transfusion

Risque résiduel pour 1 million de don



Source : InVS, INTS, EFS, CTSA - 1992 - 2010

EIR Retardés

Autres Diagnostics Rares

2011 - Imputabilité 1 à 3

- 2 Purpura post-transfusionnels
- 6 Hémolyses drépanocytaires
- 1 Candidose

Prescription médicale des examens



Examens systématiques



Examens réalisés après concertation

Responsabilité :

Médecin traitant l'incident

Correspondant d'hémovigilance de l'ES

Correspondant d'hémovigilance de l'EFS



Réactivité du laboratoire

Examens systématiques

Concentré de Globules Rouges	Concentré de Plaquettes	Plasma
<i>Augmentation de la température comprise entre +1°C et +2°C</i>		
Hématologie : NFS Exploration IH (1) Bilan d'hémolyse (2)	Hématologie : Num. Plaquettaire Exploration HLA (3)	Hémostase (4) Exploration IH : ABOD, CD, élution. Contrôle compat. ABO Parient/PFC
SUSPICION D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL BACTERIEN (<i>EIR bactérien</i>) <i>Prévenir sans délai l'EFS</i> <i>Augmentation de la température >2°C ou Fièvre >1°C + delta TA>30mmHg ou delta fréquence cardiaque >40/mn</i>		
Hématologie : NFS Exploration IH (1) Bilan d'hémolyse (2) Bactériologie (5)	Hématologie : Num.plaquettaire Exploration HLA (3) Bactériologie (5)	Hémostase (4) Exploration IH (1) Bactériologie (5)
Signes généraux de gravité <i>Prévenir sans délai l'EFS</i> <i>ETAT DE CHOC, VOMISSEMENTS, DIARRHEE, HEMOGLOBINURIE MACROSCOPIQUE</i>		
Hématologie : NFS plaquettes Exploration IH (1) Bilan d'hémolyse (2) Hémostase (4) Exploration Bactérienne (5)	Hématologie : NFS plaquettes Exploration IH (1) Bilan d'hémolyse (2) Hémostase (4) Exploration Bactérienne (5)	Hématologie : NFS plaquettes Exploration IH (1) Bilan d'hémolyse (2) Hémostase (4) Exploration Bactérienne (5)
Syndrome hémorragique diffus <i>Prévenir sans délai l'EFS</i>		
<i>En plus des examens précédents :</i> Exploration de l'hémostase : Plaquettes, Fibrine, PDF ou D dimères ou monomères de fibrine, complexes solubles.		

Examens réalisés après concertation

Fièvre	
Concentré de Globules rouges Exploration HLA si ATCD transfusionnels ou obstétricaux	Plasma Exploration HLA si ATCD transfusionnels ou obstétricaux
Signes clinique d'allergie mineure Ac anti HLA	
<p style="text-align: center;">Allergie grave : Œdème de Quincke, asthme, urticaire généralisé, choc anaphylactique :</p> Histamine moins de 30 mn après l'incident Tryptase entre 30 mn et 2 h après l'incident, puis 24 h après Faire parvenir les poches incriminées au dépôt de sang	
Syndrome de détresse respiratoire aiguë – OAP/ TRALI	
Surcharge vasculaire	Suspicion de TRALI (Prévenir l'EFS)
Radio du thorax ECG Echocardiographie Gazométrie Pro BNP Troponine	<p>Patient : Rx thorax, ECG, Echocardiographie, Gazométrie, Pro BNP Recherche d'Ac anti HLA I et II, d'Ac anti-PN Conservation lymphocytes congelés et ADN Si présence d'Ac chez le(s) donneurs : Typage HLA I, II ou PN, +/- cross match</p> <p>Donneur(s) de sexe féminin : Recherche d'Ac anti-HLA I et II, d'Ac anti-PN</p> <p>Donneur(s) de sexe féminin ou masculin : Si présence d'Ac chez le receveur : Typage HLA I, II ou PN +/- cross match.</p>

CAT face à un EIR immédiat : les bons principes

- Pas d'exploration pour des augmentations de température isolées $< 1^{\circ}\text{C}$
- La procédure infirmière doit rester la plus homogène possible. Les prélèvements sont systématisés quel que soit le type d'EIR.
- Le correspondant d'hémovigilance de l'ES et le correspondant d'hémovigilance de l'EFS ont la responsabilité de décider des explorations à effectuer.
- Les prélèvements sur lesquels ont été réalisés les examens pré-transfusionnels doivent être systématiquement conservés au moins 7 jours par le laboratoire.
- Les signes cliniques et biologiques peuvent survenir au cours de la transfusion ou dans les 8 jours suivants

Conclusion

La thérapeutique transfusionnelle est une chaîne, le biologiste en est un maillon indispensable : il intervient pour prévenir et dépister des évènements indésirables liés à la transfusion et orienter le diagnostic étiologique des EIR

Le système d'hémovigilance national repose sur une étroite collaboration entre les cliniciens, les biologistes, les correspondants d'hémovigilance des ES et de l'EFS.