

# EFFETS INDESIRABLES DE LA TRANSFUSION

Dr MOULASSERDOUN K. 2020

## **I. INTRODUCTION :**

D'un point de vue immunologique, la transfusion de composants cellulaires ou plasmatiques contenant des cellules constitue une agression. La membrane de toutes les cellules sanguines est constituée de molécules génétiquement déterminées et dont l'extrême diversité rend compte d'une partie importante du polymorphisme humain. Ces molécules peuvent donc être antigéniques et déclencher une réponse immunitaire : allo-immunisation.

Sur le plan conceptuel, il faut distinguer :

- l'antigénocompatibilité : est la situation transfusionnelle dans laquelle le composant sanguin injecté n'apporte pas au receveur d'Ag susceptible d'initier une allo-immunisation. Ceci est impossible à réaliser pour l'ensemble des systèmes sanguins cellulaires, ce qui a peu d'importance dans la mesure où de très nombreuses membranes ne sont pas antigéniques. L'antigénocompatibilité protège du choc transfusionnel et de l'allo-immunisation.
- la sérocompatibilité : est obtenue lorsque les Ac éventuellement présents dans le plasma du receveur sont dépourvus de spécificités dirigés contre des Ag du donneur, de sorte qu'ils ne réagissent pas avec le composé sanguin injecté. Dans ce cas, si le choc transfusionnel est par définition évité, l'allo-immunisation demeure une possibilité par l'apport de cellules dont les membranes sont constituées de molécules génétiquement différentes de celles des cellules du receveur.

L'allo-immunisation est responsable d'hémolyse intratissulaire (très rarement intravasculaire), de diminution de la durée de vie plaquettaire, du syndrome frisson/hyperthermie, et éventuellement d'une défaillance respiratoire aiguë. L'allo-immunisation peut être suscitée par la transfusion d'érythrocytes, de plaquettes, de leucocytes et exceptionnellement par la perfusion de plasma. La perfusion de facteurs antihémophiliques d'origine animale peut, quant à elle, entraîner une hétéro-immunisation.

## **II. ERYTHROCYTES :**

A. Prévention du choc transfusionnel par incompatibilité ABO : Le système ABO, découvert en 1900 par Landsteiner, se définit par ses Ag et par ses Ac.

Groupe	Ag	Ac plasmatiques
A	A	anti-B
B	B	anti-A
O	O	Anti-A et anti-B
AB	A et B	O

#### Ag membranaires et Ac plasmatiques

1. Antigènes: Les 2 Ag du système ABO (A B « zéro », historiquement pour zéro agglutination) sont A et B. Les gènes les conditionnant sont codominants. Un gène O (récessif par rapport à A et B) amorphe explique le groupe O. Il existe de nombreuses variantes ou sous-groupes aux Ag A et B, les AgA<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> pour A et une série dite groupes A et B faibles pour A et B. Dans la pratique courante ces sous-groupes sont d'intérêt mineur.
2. Anticorps: Il en existe 2 types : Ac réguliers « naturels » et Ac immuns.
  - a. Ac naturels: appartiennent soit à la classe des IgM, soit aux classes IgM et IgG. Ils sont peu agressifs sur le plan immunologique car actifs à froid, malgré un titre habituellement compris entre 64 et 128 (le titre correspond approximativement à la concentration plasmatique de l'Ac). On peut observer par ailleurs chez les sujets A<sub>2</sub> (2% des cas) et A<sub>2</sub>B (25% des cas) des Ac anti-A<sub>1</sub>, ce qui n'a pratiquement pas d'importance transfusionnelle.
  - b. Ac immuns: apparaissent à la suite de stimulations antigéniques variées :
    - soit lors d'une allo-immunisation (grossesse ABO incompatible principalement : mère O, enfant A ou B par exemple) ;
    - soit lors d'une hétéro-immunisation, les substances A et B étant très répandues dans la nature. Les Ac immuns anti-A et/ou -B, le plus souvent présents chez des personnes de groupe O (plus de 10% des cas) doivent être connus en transfusion sanguine car ils définissent le donneur universel dangereux. L'activité des Ac immuns (IgG) est telle qu'ils peuvent, lors d'une perfusion de sang total (voire de concentrés érythrocytaires) de groupe O à un receveur de groupe A par exemple, attaquer les hématies de ce dernier et les

détruire, entraînant un accident hémolytique. Ces composants ne doivent donc pas être transfusés à un malade autre que du groupe O.

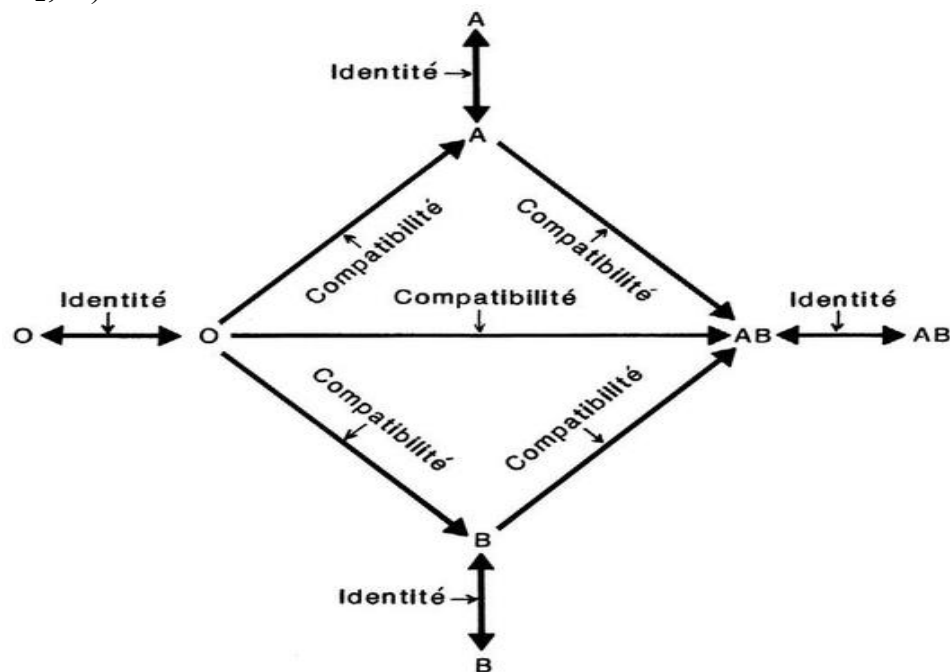
De plus, la mention de la présence d'Ac immuns doit figurer très lisiblement sur l'étiquette du conteneur.

Il est possible d'identifier des Ac immuns anti-B chez des sujets A et des Ac immuns anti-A chez des sujets B.

Ceci n'a d'intérêt que si les sangs A ou B sont destinés à la transfusion de personnes AB.

3. Groupage sanguin dans le système ABO : Ce groupage repose sur les techniques de :

- l'épreuve de Beth-Vincent (mise en évidence des Ag) utilisant des sérums-tests spécifiques anti-A, anti-B, anti-AB
- et sur l'épreuve de Simonin (mise en évidence des Ac), qui est une contre épreuve à l'aide de globules tests (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B).



Règles transfusionnelles de la compatibilité ABO

## B. Prévention de l'allo-immunisation érythrocytaire :

1. Systèmes de groupes érythrocytaires : Environ 20 systèmes de groupes sanguins érythrocytaires sont identifiés: systèmes ABO, MN, P, Rhésus, Lutheran, Kell, Kidd, Duffy, Diego, Cartwright, Auberger, Dombrock, Colton, Scianna, Sid, Lewis, Xg, etc.

Parmi les 20 systèmes, quelques-uns sont impérativement à connaître dans la mesure où 1 ou plusieurs de leurs Ag sont fortement immunisants et peuvent conduire à une allo-immunisation.

La quasi-totalité de ces systèmes sont dépourvus d'Ac naturels réguliers et ne peuvent, par voie de conséquence, déclencher une hémolyse transfusionnelle immédiate.

Toutefois, certains d'entre eux possèdent des Ac naturels dits irréguliers, potentiellement dangereux, mais ne l'étant qu'exceptionnellement dans la réalité. Il s'agit presque exclusivement des systèmes P et Lewis.

### 2. Système Rh :

a. Ag : Système dont il faut impérativement se protéger, essentiellement du fait de la grande immunogénicité de son Ag majeur : D. Les Ag connus du système Rh sont actuellement plus de 40. Néanmoins, en pratique courante, 5 sont à connaître : D, C (70%), E (26%), c (80%) et (99% ).

b. Ac anti-Rh : Il n'existe pratiquement pas d'Ac naturels dans le système Rhésus et les Ac identifiés sont dans la totalité des cas des Ac immuns. Ces Ac sont des IgG, peu agglutinants en solution saline, de sorte que leur mise en évidence et leur détection au laboratoire requièrent des méthodes d'agglutination artificielle. Ils sont actifs à 37 °C.

L'allo-immunisation peut être :

- transfusionnelle, et incombe le plus souvent à l'AgD (une seule transfusion non identique de sang D injecté à un receveur D - comporte environ 60 % de risque d'immunisation), mais également aux antigènes E, c, e, plus exceptionnellement C

- fœtomaternelle, les mêmes Ag étant fréquemment en cause.

c. Groupage sanguin dans le système Rh: Il se réalise sur du sang total recueilli sur anticoagulant et à 37 °C (Rhésuscope<sup>®</sup>) à l'aide de réactifs (2 lots différents).

Le groupe sanguin Rhésus D (et éventuellement CcEe) ne sera considéré légalement comme définitif qu'après 2 déterminations successives réalisées à partir de deux prélèvements distincts.

- d. Règles transfusionnelles dans le système Rh : Les règles transfusionnelles d'identité et de compatibilité Rh découlent des notions qui précèdent. Dans la pratique, il est interdit de transfuser du sang dont les hématies possèdent l'AgD à des receveurs ne le possédant pas, le risque d'allo-immunisation étant remarquablement élevé. Le respect de cette règle doit être d'autant plus absolu que l'allo-immunisation peut avoir des conséquences non seulement sur le devenir transfusionnel du malade mais également sur le devenir obstétrical des patientes.

Une éventuelle erreur transfusionnelle de ce type doit être le plus rapidement possible corrigée par l'injection d'Ig anti-D. L'apport d'Ig anti-D s'impose aussi en cas de transfusion de plaquettes d'un donneur Rh<sup>+</sup> à un receveur Rh<sup>-</sup>.

- e. Systèmes immunogènes autres que le système Rh : En dehors du système Rh, d'autres systèmes érythrocytaires : Kell, Duffy, Kidd et MNSs doivent être connus car certains de leurs Ag sont fortement immunisants.

-Système Kell/Cellano (K, kk, Kpa, Kpb) : Il est composé par 4 Ag dont l'un -K- a une importance transfusionnelle. On note une fréquence assez élevée de l'Ac anti-K (elle vient immédiatement après l'Ac anti-D du système Rh). Par contre l'immunisation contre l'Ag kk est rare.

- Système Duffy : a 2 Ag, Fya et Fyb. L'Ag Fya) est fortement immunogène, venant par la fréquence des immunisations immédiatement après D, K, c et E. L'allo-immunisation par l'Ag Fya produit un Ac de classe IgG actif à 37 °C, responsable d'accident transfusionnel et de maladies hémolytiques du nouveau-né (AHNN). La prévention de l'allo-immunisation n'est pas toujours possible à cause de la rareté des réactifs empêchant le phénotypage systématique.

Par contre, chez un malade immunisé, la prévention de l'accident transfusionnel doit être systématique par la sélection des unités de sang à injecter.

- Système Kidd : Il s'agit du dernier système réputé fortement immunisant, il est composé de deux Ag, Jka et Jkb. Seul l'Ag Jka est incriminé. L'Ac produit est souvent difficile à mettre en évidence, il est néanmoins responsable d'accident transfusionnel et de MHNN.
- Système MNSs : Il réputé immunogène à cause des antigènes S (+++) et s (+), bien qu'ils soient exceptionnels. Les Ag M et N n'ont pratiquement aucune influence transfusionnelle. Les Ac anti-S et anti-s sont actifs à 37 °C (allo-immunisation post- transfusionnelle ou incompatibilités foetomaternelles). Les Ac anti-M et N sont naturels et actifs à 4 °C.

### C. Prévention des accidents transfusionnels et de l'alloimmunisation :

#### 1. Groupage sanguin :

- a. Prélèvement : Il doit être assuré selon des règles bien précises. La personne ayant effectué le prélèvement porte sur l'étiquette les indications suivantes, concernant le sujet prélevé : nom (complété s'il y a lieu par le nom marital), prénoms, le sexe, la date et le lieu de naissance, la date de prélèvement, et si possible le lieu. La vérification directe d'identité doit être réalisée par la personne effectuant le prélèvement.

Si l'on prélève du sang à plusieurs personnes comme c'est souvent le cas en milieu hospitalier, les étiquettes ne doivent jamais être fixées d'avance sur les flacons ou les tubes. C'est immédiatement après chaque prélèvement, et après contrôle de l'identité que l'étiquette doit être remplie (en interrogeant l'intéressé et non pas seulement en se fiant à une pièce du dossier présenté), puis placée sur le flacon ou le tube.

Il convient de joindre au flacon étiqueté une fiche d'accompagnement, sur laquelle figureront, outre les mentions déjà portées sur l'étiquette :

- la nature de l'examen demandé;
- le nom, la qualité et la signature de la personne ayant effectué le prélèvement;
- s'il y a lieu, des renseignements cliniques succincts : ictères, hémorragies, anémies, maladies par auto-Ac ou autres affections hématologiques, maladies virales transmissibles, voire toutes autres indications pouvant avoir des répercussions sur la détermination des épreuves à réaliser. Si le malade a déjà reçu des transfusions,

il importe de le rappeler en précisant le nombre et les dates.

c. Groupage sanguin :

- Groupage ABO : 2 épreuves doivent obligatoirement être réalisées. Epreuve de Beth-Vincent ou épreuve globulaire et épreuve de Simonin ou épreuve sérique.
- Détermination du phénotype Rh standard (D) : Cet examen est réalisé au moyen de 2 réactifs anti-D. En même temps que la réaction sera réalisée une épreuve témoin, à l'aide d'un réactif «témoin» de constitution identique aux réactifs anti-D et dépourvue de toute activité spécifique.
- Transcription des résultats : (transcription interne) Le plus grand soin sera apporté à l'exactitude de la transcription des résultats de la détermination des groupes, d'une part sur les registres du laboratoire qui a pratiqué les examens, d'autre part sur les documents délivrés aux intéressés. Cette responsabilité doit être confiée à 2 personnes, l'une contrôlant l'autre. Elles doivent veiller à ce que les résultats cosignés soient bien ceux obtenus à partir du prélèvement de la personne dont l'identité figure sur l'étiquette apposée sur le tube ou le flacon.

2. Dépistage simple des Ac irréguliers : (DSAI)

3. Recherche des Ac irréguliers anti-érythrocytaires: (RAI) à l'exclusion des Ac dirigés contre les Ag A et B

- a. Indications : Les Ac irréguliers anti-érythrocytaires sont actuellement encore responsables d'accidents transfusionnel ou foetomaternels, qui sont d'autant plus regrettables qu'une bonne organisation de détection de ces Ac a montré que ces accidents pouvaient être évités.

La recherche d'Ac irréguliers est indiquée chez :

- tout patient susceptible à court terme d'être transfusé;
- les patients polytransfusés, en bonne place au cours des séries de transfusion;
- la femme enceinte (examens médicaux pré- et post-natals). Cette recherche est systématique chez les femmes enceintes de phénotype Rh<sup>-</sup> au moins à quatre reprises : avant la fin du troisième mois (premier examen prénatal); au cours du sixième mois (deuxième examen prénatal) ; dans les quinze jours du huitième mois (troisième examen prénatal) ; à l'accouchement ou dans les huit semaines suivantes ; systématique au moins

une fois chez les femmes enceintes de phénotype Rh<sup>+</sup>, à l'occasion du deuxième ou troisième examen prénatal. En cas de présence d'Ac susceptibles d'entraîner des accidents d'incompatibilité foetomaternelle, une nouvelle programmation des examens est possible et des titrages doivent être effectués à périodes rapprochées ;

- les patients transplantés et dans certains cas rares.

- b. Réalisation : La RAI est un examen de réalisation difficile et d'interprétation souvent complexe. Cet examen, réalisé dans de bonnes conditions, est la base de la sécurité immunologique des transfusions, de la prévention et de la détection des accidents d'allo-immunisation foetomaternelle. Les modalités de prélèvement pour l'exécution de cet examen doivent répondre aux mêmes règles que celles observées pour la détermination du groupe sanguin. La RAI se déroule toujours en deux temps : le dépistage et l'identification.
4. L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire : (EDC) Il s'agit d'un test personnalisé qui permet de mettre en réaction le sérum du patient et les globules rouges qui doivent être transfusés. Les modalités de prélèvement répondent aux mêmes règles décrites ci-dessus. Ce test doit au minimum comporter deux épreuves, dont un test à l'antiglobuline, et de préférence être réalisé selon les mêmes techniques que celles utilisées pour la RAI. Les réactifs doivent répondre aux mêmes conditions que pour la RAI. RAI et épreuve directe de compatibilité au laboratoire sont en fait 2 épreuves complémentaires qui ne s'excluent en aucun cas.
5. Détermination des phénotypes érythrocytaires : En dehors de la détermination des phénotypes ABO et Rh standard (D), le laboratoire peut, dans certains cas, devoir réaliser la détermination du phénotypage dans les systèmes de groupes sanguins Rhésus (C, c, Cw, E,e) et Kell (K). D'autres phénotypes peuvent dans certains cas être pratiqués : système Duffy (Fya Fyb), système Kidd (Jka Jkb), système MNSs (S,s), système Lewis (Lea Leb).
6. Vérification ultime au lit du malade : La transfusion sanguine est un acte médical qui engage la responsabilité du médecin qui la prescrit, de celui qui l'effectue et des personnes agissant sous leur direction. La vérification des compatibilités au lit du malade est effectuée sous la responsabilité directe du médecin qui réalise la transfusion.
7. Les documents correspondant aux examens : Les résultats de ces examens doivent être cosignés selon les cas sur plusieurs types de documents : carte de groupes sanguins ; compte rendu des résultats des RAI et fiche transfusionnelle.



### **III. PLAQUETTES :**

Indépendamment des Ag HLA, la membrane plaquettaire exprime des molécules antigéniques propres et regroupées en systèmes. Actuellement 5 systèmes génétiques sont décrits, HPA<sub>1</sub>, HPA<sub>2</sub>, HPA<sub>3</sub>, HPA<sub>4</sub>, HPA<sub>5</sub> (Human Platelets Antigen). Chaque système est constitué de 2 gènes codant pour 2 Ag.

L'allo-immunisation antiplaquettaire est souvent due à l'Ag HPA<sub>-1a</sub>, responsable notamment du purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel (PTAPT). La prévention de l'allo-immunisation ou des accidents transfusionnels est possible par le phénotypage HLA des plaquettes, mais plus difficilement dans le système HPA. La recherche systématique d'Ac chez les polytransfusés est également un moyen d'éviter les incidents qui vont de l'inefficacité transfusionnel au PTAPT.

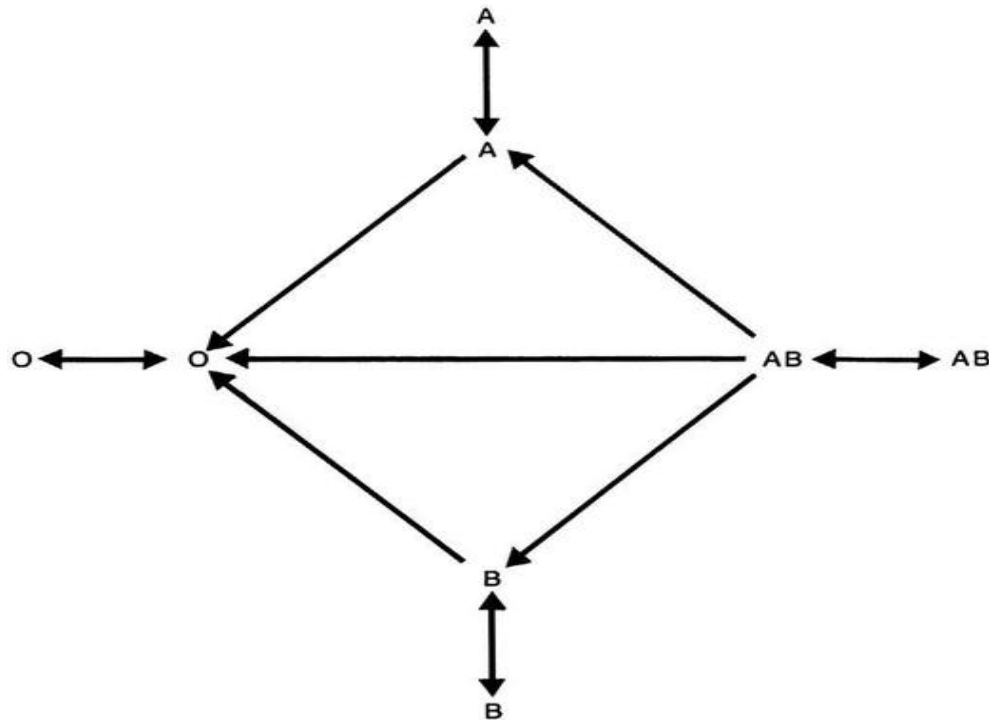
### **IV. LEUCOCYTES :**

Les leucocytes expriment tous les molécules du système HLA, système dont on sait qu'il traduit l'extrême diversité du polymorphisme humain. Les granulocytes possèdent en outre des Ag propres. Les uns comme les autres peuvent être responsables d'incidents ou d'accidents transfusionnels.

Les Ag du système HLA sont extrêmement nombreux et l'allo-immunisation est souvent le fait des Ag dits de classe I. Les Ag propres aux granulocytes (notamment neutrophiles) sont regroupés en plusieurs systèmes NA, NB, NC, ND, G, etc. La prévention de l'allo-immunisation anti-HLA repose sur les phénotypages des concentrés de granulocytes, celle des accidents liés à ces Ac sur la détection systématique de ceux-ci. Quant aux Ac antigranulocytes, leur mise en évidence n'est possible que dans quelques laboratoires spécialisés.

### **V. PLASMA ET COMPOSANTS PLASMATIQUES :**

Dans la règle, tout plasma à usage transfusionnel doit être dépourvu d'Ac irréguliers et d'Ac anti-A/B de titre élevé ou hémolysants. Les règles théoriques sont celles de la transfusion de globules rouges mais inversées.



Règles de la compatibilité transfusionnelle ABO pour le plasma

#### **VI. ACCIDENTS ET INCIDENTS IMMUNOLOGIQUES :**

Les risques immunologiques graves et mortels de la transfusion, désormais parfaitement connus, sont devenus rares grâce au respect de quelques règles simples qui permettent d'éviter l'incompatibilité érythrocytaire dans le système ABO (risque le plus grave). L'épreuve ultime au lit du malade (ou en salle d'opération), obligatoire, constitue à ce point de vue une sécurité pratiquement absolue, dans la mesure où elle est réalisée avec attention.

Les possibilités d'accidents et d'incidents demeurent cependant une réalité et doivent être connues du thérapeute. Les expressions du conflit immunitaire sont diverses et de gravité différente, allant de l'hémolyse aiguë à la réaction du greffon contre l'hôte, en passant par l'hémolyse retardée, le syndrome frisson/hyperthermie, la transfusion inefficace.

En matière de transfusion de composants cellulaires toute réaction suspecte ou anormale, notamment du type suivant : sensation de malaise s'amplifiant, douleur thoracique ou abdominale, hypotension, nausées, bouffées de chaleur, dyspnée, saignements aux points d'injection impose :

- l'arrêt immédiat de la perfusion ;
- le maintien perméable du trajet de perfusion ;
- le retour du composant sanguin au CTS, afin d'identifier au plus vite l'origine de l'intolérance bactériologique, biochimique ou immunologique.

A. Composés érythrocytaires : Un conflit Ag-Ac peut conduire à une hémolyse par l'activation du complément, aboutissant à la destruction soit dans les vaisseaux (hémolyse intravasculaire), soit dans les cellules du système des phagocytes mononucléés (hémolyse intratissulaire) des hématies du donneur.

1. Hémolyse aiguë intravasculaire : Elle est la conséquence dans 90 % des cas d'une incompatibilité ABO majeure (receveur O, donneur A très souvent). Hors cette situation, le conflit est dû à la présence chez le receveur d'Ac « naturels » irréguliers : anti-P, anti-Lewis. Les donneurs, dits universels dangereux sont également quelquefois responsables d'accidents hémolytiques aigus. Certains Ac anti-Rhésus à titre élevé ont été également incriminés.

Les signes de début, les plus fréquents, apparaissent très rapidement. Ce sont les frissons avec malaise, et le signe important, qui doit être connu et interprété, est la douleur lombaire qui précède les signes du choc cardiovasculaire.

Chez le malade sous anesthésie, les signes de défaillance cardiovasculaire s'accompagnent d'une manifestation quasi pathognomonique : le saignement diffus (traduisant une CIVD) au niveau du champ opératoire et aux points d'injection de drogues ou de prélèvements sanguins.

Ces signes imposent, avant même la confirmation du diagnostic au laboratoire, en tout état de cause l'arrêt de la transfusion. Le diagnostic biologique confirme l'hémolyse : plasma surnageant rose ou rouge (devenant brun 12 à 14 heures après l'accident), urines porto (sauf en cas d'anurie précoce). L'hémolyse immunologique peut être affirmée le plus souvent par la simple comparaison des groupes sanguins des protagonistes (donneur et receveur), montrant l'incompatibilité ABO. S'il s'agit d'une incompatibilité autre, le diagnostic sera acquis grâce à des tests plus élaborés, mais dont la finalité est de détecter et d'identifier un ou plusieurs Ac préexistants chez le receveur (d'où la nécessité impérative de conserver du sérum des malades au laboratoire).

Le traitement comporte : la mise en place d'une voie veineuse de bonne qualité qui permet d'assurer la réanimation « oxygénée » du malade d'une part par la perfusion de concentrés érythrocytaires compatibles et fonctionnels, d'autre part grâce au « remplissage » vasculaire, soit par les substituts du plasma (excluant les dextrans), soit par le plasma frais congelé (PFC si possible viro-inactivé).

Il faut maintenir la diurèse, l'hémolyse intravasculaire conduisant dans la quasi-totalité des cas à l'insuffisance rénale aiguë avec oligoanurie puis anurie. Il importe de maintenir une diurèse supérieure à 100 ml/h par l'injection de furosémide (120 à 250 mg, soit 3 mg/kg, avec une dose maximale de 1 000 mg/jour). L'installation d'une insuffisance rénale aiguë conduit à l'épuration extrarénale.

Le traitement de l'éventuelle coagulopathie de consommation requiert la perfusion de PFC si possible viro-inactivé (20 ml/kg/12 h) et de concentrés standard de plaquettes (1 concentré/5-10 kg/12 h). En l'absence de saignement, certains préconisent l'injection d'héparine (1 mg/kg/24 h) et de PFC si possible viro-inactivé (20 ml/kg/24 h).

2. Hémolyse intratissulaire : Cette hémolyse est rarement aiguë. Les Ac responsables sont par ordre décroissant de fréquence, les Ac anti-D, anti-K, anti-c, anti-Jka et anti-Fya. La conduite à tenir devant ce type d'accident consiste en la perfusion de concentrés érythrocytaires compatibles.

3. L'hémolyse retardée : par rapport au moment de la transfusion) est la conséquence de la destruction des hématies du donneur ou du receveur par des Ac transmis ou produits par la transfusion.

Ce type d'hémolyse est pratiquement toujours intratissulaire et s'observe dans plusieurs situations.

Chez des malades ayant a priori des Ac irréguliers de titre faible (voire indétectables par les méthodes classiques), la transfusion « incompatible » déclenche une réponse immunitaire secondaire et les GR du donneur seront détruits de 3 à 7 jours après la transfusion.

Chez des malades allo-immunisés lors de la transfusion, les Ac produits peuvent, au fur et à mesure de leur production, se fixer sur les hématies du donneur et les détruire. La transfusion sera alors inefficace.

Chez des malades recevant du sang (total le plus souvent) de donneurs universels dangereux (donneur O avec hémolysines anti-A, anti-B), on peut observer une destruction des hématies du receveur. L'hémolyse résultante peut être intravasculaire ou intratissulaire.

Le diagnostic biologique des hémolyses retardées est relativement simple : dosage de l'Hb, de la bilirubinémie, RAI, TCD. Quant au traitement, hors celui du choc par hémolyse aiguë, il est souvent réduit, quoique la surveillance du paramètre de la fonction rénale soit nécessaire. La prévention s'impose en revanche lors des transfusions ultérieures.

#### 4. Transfusions inefficaces :

- a. Concentrés érythrocytaires : L'inefficacité transfusionnelle est affirmée par le contrôle post-transfusionnel de l'hémogramme. Elle peut être accompagnée de signes cliniques (ictère), biologiques (haptoglobine effondrée) et immunologiques (présence d'Ac anti-érythrocytaires. Toutefois, dans un nombre important de cas, aucun Ag n'est décelé et l'hypersplénisme peut seul expliquer l'inefficacité transfusionnelle. Hors cette situation, aucun diagnostic immunologique ne peut être porté et l'attitude pratique consiste à transfuser chez ces malades des hématies à forte concentration en 2,3 DPG et ATP (et dont la durée de vie est longue).
- b. Composés plaquettaires : La transfusion de plaquettes incompatibles sur le plan antigénique peut provoquer deux types de réaction.
  - Transfusion inefficace : Affirmée au laboratoire, mais évoquée par le clinicien constatant la médiocrité des effets cliniques de l'apport plaquettaire (notamment la poursuite du saignement), cette inefficacité peut être reliée sur le plan immunologique à des Ac soit anti-HLA, soit anti-HPA. La prévention n'est possible que par des transfusions de concentrés unitaires phénotypés.
  - Purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel : Ce syndrome, rarissime, constitue un drame transfusionnel. Le mécanisme physiopathologique supposé est le suivant : si des plaquettes d'un donneur incompatible dans le système HPA (groupe HPA 1a) avec les plaquettes du receveur sont injectées à ce dernier, il en résulte une allo-immunisation (rapide, de l'ordre de quelques jours après la transfusion) avec production d'Ac. Ceux-ci se fixent alors sur les plaquettes étrangères résiduelles qui ont initié leur synthèse et forment des complexes immuns qui se déposent à leur tour sur les plaquettes du malade. Les protéines du système du complément se fixent alors sur cet ensemble, ce qui aboutit à la destruction immédiate des plaquettes du receveur, d'où la thrombopénie aiguë. On dit classiquement des plaquettes du receveur qu'elles sont les « passagères innocentes », victimes d'un conflit immunologique dont elles ne sont en rien responsables. La thrombopénie est brutale et profonde

(< 10.10<sup>9</sup>/l), mettant en jeu la vie du malade. Le traitement doit être immédiat en milieu spécialisé : échanges plasmatiques, CUP, corticoïdes, voire immunoglobulines polyvalentes. La prévention lors de transfusions ultérieures s'impose et consiste en l'apport de CUP anti-génocompatibles.

- B. Globules blancs : Transfusion inefficace de polynucléaires neutrophiles L'inefficacité est reconnue essentiellement par la clinique, l'effet de la transfusion étant nul sur l'évolution des foyers infectieux et sur la fièvre. Quand elle est immunologique, la cause en est la présence d'Ac anti-HLA ou anti-granulocytes, Ac plus ou moins facilement détectables par les méthodes sérologiques.
- C. Réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) : La RGCH résulte de l'attaque par les lymphocytes T contenus dans un produit sanguin (sang total, concentrés érythrocytaires, plaquettaires ou granulocytaires), de certains tissus du receveur. Il s'agit d'un syndrome post-transfusionnel accessible à une prévention, mais de mauvais pronostic lorsqu'il est constitué. Les cibles de cette réaction immunitaire sont essentiellement la peau, le foie, le tractus digestif. Les différents tableaux cliniques vont de l'éruption intense à l'érythrodermie bulleuse, de l'élévation de la bilirubine à l'ictère clinique, enfin de la diarrhée de faible volume à la diarrhée profuse avec douleurs abdominales, voire hémorragies digestives incoercibles.
- Cette réaction s'observe le plus souvent lors des greffes de moelle hématopoïétique. Son traitement est difficile (cyclosporine A, méthothexate, Ac anti-récepteurs de l'interleukine 2, Ig anti-lymphocytaires).
- En transfusion, la prévention de la RGCH s'obtient facilement par l'irradiation (25 à 45 Gy) systématique des produits sanguins pouvant contenir des leucocytes et prescrits chez des prématurés ou les nouveau-nés de faible poids, en cas de déficit immunitaire induit ou congénital, d'hémopathie maligne grave (maladie de Hodgkin notamment), et plus généralement chez tout sujet présentant un déficit immunitaire profond.
- D. Autres risques :
1. Le syndrome frissons/hyperthermie : Il s'agit d'une réaction transfusionnelle d'intolérance fréquente (1 à 2 % des transfusions), le plus souvent isolée, exceptionnellement associée à un syndrome d'insuffisance pulmonaire (œdème aigu lésionnel), voire à un choc endotoxinique ou anaphylactique. La responsabilité de ce syndrome incombe vraisemblablement à de nombreux facteurs comme les allo-Ac anti-hématies, anti-HLA, anti-protéines (anti-IgA), anti-granulocytes. Il est observé également lors des perfusions d'albumine, voire de solutions de remplissage vasculaire. Sur le plan clinique, on constate une élévation thermique ( $\geq 1$  °C), précédée de frissons, survenant pendant la transfusion et/ou dans les 2 heures qui suivent. L'évolution (en

dehors du cas de l'œdème pulmonaire, qui peut être fatal) est le plus souvent bénigne. Le traitement est d'abord l'arrêt de la transfusion et la prescription d'antithermiques non salicylés. La prévention consiste à injecter chez les malades « sensibles » des produits déleucocytés, déplaquettés (ou, s'il s'agit de concentrés plaquettaires, de plaquettes phénotypées en HLA). Les antihistaminiques et les corticoïdes peuvent être utiles.

2. Incidents allergiques : Ce sont des réactions fréquentes (3 % des transfusions) surtout chez les polytransfusés (10 %). Les mécanismes : hypersensibilité immédiate, activation du système du complément, des kinines, lyse des leucocytes, agrégats d'IgG. Les formes cliniques sont également nombreuses, de l'urticaire à la crise d'asthme en passant par l'hypotension, les frissons accompagnés d'hyperthermie, voire d'oppression thoracique. L'arrêt de la perfusion s'impose, suivi de l'injection d'antihistaminiques (Polaramine<sup>®</sup> en IV, 5 à 10 mg). Cette injection à la même dose peut être préventive. Dans les cas aigus, le recours aux corticoïdes s'avère nécessaire (Hydrocortisone<sup>®</sup>, 40 à 100 mg). La prévention repose sur l'emploi de composants cellulaires déleucocytés.
3. Intolérances au plasma : Elles peuvent s'observer chez des malades déficitaires en IgA et s'immunisant contre cette classe d'Ac. La réinjection de plasma (ou de composants sanguins contenant du plasma) peut conduire à une réaction du type frisson-hyperthermie et son traitement repose sur les mesures évoquées plus haut.
4. Immunisation contre le F VIII : Cette immunisation est observée chez environ 10 % des hémophiles majeurs et constitue une complication redoutable du traitement de l'hémophile, notamment A. L'Ac est en effet inhibiteur (anticoagulant circulant) ce qui, lors d'une perfusion, impose d'abord sa neutralisation par le facteur VIII. L'efficacité transfusionnelle et par voie de conséquence l'arrêt des hémorragies n'est en effet possible qu'après cette neutralisation. L'ensemble du traitement exige alors l'apport de très fortes doses de F VIII (voire de protéines animales ou de fractions activées).