

Réactions post-transfusionnelles : étude à propos de 121 cas

J. GARGOURI,
H. MNIF,
H. REKIK

Centre régional de transfusion
sanguine - Sfax

Resumé : Malgré toutes les actions sécuritaires, la transfusion de produits sanguins labiles ne peut être totalement dénuée de danger. Nous avons étudié les réactions transfusionnelles de 121 patients en vue d'en faire le diagnostic étiologique. Au cours de la période d'étude, soit 6 ans (1995-2000), 25803 actes transfusionnels ont été réalisés pour 5161 patients. Ce qui fait un taux de réactions transfusionnelles à 0,47% transfusions et à 2,34 % patients.

Du point de vue symptomatique, il s'agissait essentiellement de signes cliniques et/ou biologiques d'hémolyse (73,55%) et de réactions à type de frissons hyperthermie (16,53%). Les autres signes totalisent le reste, soit 9,92%. Biologiquement, chacun des 121 patients a bénéficié d'un test de Coombs direct (technique en tube) avec élution à l'éther et d'une recherche d'agglutinines irrégulières grâce à un panel (dépistage puis identification) comportant les 20 antigènes réglementaires. Enfin, un contrôle de groupe sanguin a été réalisé pour les patients et les poches de sang transfusées ainsi qu'une épreuve de compatibilité en Coombs indirect entre le sérum des patients et les hématies transfusées.

Les tests de Coombs et les épreuves d'élution ont été négatifs. Les contrôles de groupe sanguin et les épreuves de compatibilité n'ont montré aucune discordance et la RAI a mis en évidence 4 anticorps (Ac) anti-érythrocytes : anti-P1, anti-S, anti-K, et un Ac dépisté mais non identifié.

Mots clés : Réactions transfusionnelles, Hémovigilance, Ac anti-érythrocytes

Introduction

Quoique incontournable dans plusieurs situations médicales ou chirurgicales, la transfusion sanguine n'est pas dénuée de danger, en dépit des efforts sans cesse croissants de renforcement de la sécurité transfusionnelle. Les complications potentielles sont nombreuses. Qu'elles soient immuno-hématologiques, infectieuses ou autres, elles ne sont pas toujours diagnostiquées car rarement recherchées. C'est alors que le protocole d'hémovigilance prend toute sa valeur dans la mesure où il oblige à rechercher de façon systématique tout incident ou accident qui serait en relation avec la transfusion de produits sanguins labiles.

Notre étude s'est donnée pour objectif de faire le diagnostic étiologique de toute réaction transfusionnelle aiguë.

Matériel et Méthodes

Matériel

L'étude a porté sur 125 prélèvements appartenant à 121

patients (47 masculins et 74 féminins) hospitalisés dans la région de Sfax et ayant présenté des réactions transfusionnelles à la suite de transfusion de concentrés globulaires (CGR). Il s'agit de CGR standards compatibilisés en salin pour les transfusions ponctuelles ou en coombs indirect chez les polytransfusés. Des CGR phénotypés et compatibilisés en coombs indirect sont utilisés chez les patients ayant développé une allo-immunisation anti-érythrocytaire. Enfin, des CGR déleucocytés sont utilisés chez les patients ayant présenté une réaction type frissons-hyperthermie. Pendant la période d'étude, soit 6 ans (1995-2000), 25803 transfusions de CGR ont été réalisées chez 5161 patients, soit 4,99/patient.

Méthodes

● Pour tous les patients transfusés, les services cliniques sont priés de signaler tout incident ou accident per ou post transfusionnel et d'adresser, au CRTS, les prélèvements nécessaires au diagnostic.

Réactions post-transfusionnelles : étude à propos de 121 cas

● Sur chacun des 125 prélèvements (provenant des 121 patients), nous avons immédiatement effectué un test de coombs direct (TCD) avec élution, suivi d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), 7 à 21 jours après. Nous avons également effectué un contrôle de groupe sanguin chez les patients et sur les poches de CGR qui leur ont été transfusés. Nous avons enfin procédé à un test de compatibilité, en coombs indirect, entre le sérum des patients (après incident ou accident) et les hématies des CGR transfusés.

- Le TCD a été réalisé par la technique en tube, utilisant une antiglobuline polyvalente (1)

- L'élution a été effectuée par la technique à l'éther (1)

- La RAI a été réalisée en 2 étapes :

○ La première est le dépistage qui est fait grâce à un panel composé de 2 à 4 hématies de groupe O. Les antigènes présents sont officiellement définis et correspondent aux antigènes suivants : D, C, c, E, e, K, k, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, Le^a, Le^b, M, N, S, s, P1, Lu^a, Lu^b. (2,3)

○ La deuxième est l'identification qui fait suite à tout dépistage positif. Pour cette étape, le panel d'identification est composé de 8 à 14 hématies de groupe O et comportant les mêmes antigènes que précédemment. Concernant les techniques d'exécution, le dépistage et l'identification ont été effectués par 2 méthodes conjointes : test de coombs indirect en basse force ionique (BFI) et test enzymatique (papaine) au moyen de cartes en gel filtration (diamed) (4).

- Enfin, pour les cas d'états de choc signalés par les services cliniques, nous avons effectué, en plus des exa-

mens précédents, une recherche de contamination bactérienne des poches transfusées (hémoculture) et de déficit en IgA du patient (immunoélectrophorèse).

Résultats

Parmi les 25803 actes de transfusion de CGR effectués chez 5161 patients, 121 patients ont présenté au cours ou au décours d'une transfusion une réaction à type d'incident ou d'accident transfusionnels (IAT), soit 0,47 IAT pour 100 actes transfusionnels ou 2,34 IAT pour 100 patients transfusés. Pour les 121 patients, nous avons effectué 125 RAI, soit 1,03 RAI par patient (extrêmes 1-3).

Les réactions transfusionnelles constatées sont très variables. Le nombre de patients masculins ou féminins, ayant présenté une réaction transfusionnelle telle que définie par les services cliniques, est résumé dans le tableau I.

Les RAI effectuées chez ces patients n'ont permis de relever que 4 cas d'immunisation, soit 3,30% :

- Un anticorps anti-P1 isolé chez un patient ayant présenté des signes cliniques et biologiques d'hémolyse.

- Un anticorps anti-S et un anticorps anti-K isolés séparément chez 2 patientes ayant présenté des réactions à type de frissons-hyperthermie.

- Un anticorps dépisté mais non identifié chez un patient ayant présenté une réaction allergique à type d'urticaire.

Il est à noter que le test de coombs direct a été négatif pour les 121 patients. Il en est de même pour l'épreuve d'élution et le test de compatibilité en coombs indirect entre le sérum des patients et les hématies des CGR

Tableau I : Réactions transfusionnelles

Nature de la réaction transfusionnelle	Masculin	Féminin	Total	%
Signes cliniques et/ou biologiques d'hémolyse	39	50	89	73,55
Réactions de frissons et/ou hyperthermie	5	15	20	16,53
Etat de choc	1	5	6	4,95
Réactions allergiques à type d'urticaire	1	3	4	3,31
Malaises	0	1	1	0,83
Episodes de dyspnée	1	0	1	0,83
Total	47	74	121	100,00

transfusés. Enfin, le contrôle de groupe sanguin des patients et des CGR transfusés n'a montré aucune erreur de groupage ni de transcription des résultats.

Discussion

Il s'agit de 121 patients qui ont présenté au cours ou au décours d'une transfusion une réaction transfusionnelle à type d'incident ou accident.

Les réactions transfusionnelles telles que rapportées par les services cliniques étaient essentiellement à type de signes cliniques et/ou biologiques d'hémolyse (environ 3 cas sur 4), suivies de réactions à type de frissons et /ou hyperthermie (environ 1 cas sur 6). Quelques cas d'état de choc ont été rapportés (environ 5 cas sur 100) ainsi que des réactions allergiques à type d'urticaire (3 cas sur 100).

Pour chaque patient, il a été effectué une RAI (1,03 RAI par patient), un test de coombs direct, suivi d'une élution, un contrôle de groupe sanguin et un test de compatibilité. Cependant, ces RAI effectuées après les réactions transfusionnelles, n'ont pu mettre en évidence que 4 cas d'immunisation anti-érythrocytaire.

Concernant les patients ayant présenté des signes cliniques et/ou biologiques d'hémolyse, il a été possible d'isoler un seul anticorps (anti-P1). Pour les autres cas, il est difficile de penser à l'existence d'un anticorps de faible taux, suffisamment adsorbé sur les hématies transfusées pour donner une RAI négative. En effet, les tests de coombs directs ainsi que les épreuves d'élution ont tous été négatifs. Il existe manifestement une grande disproportion entre les signes cliniques rapportés et le nombre de cas d'immunisation mis en évidence. Cette situation peut être expliquée par des demandes de RAI devant tout signe d'hémolyse. En effet, des signes cliniques et biologiques d'hémolyse sans état de choc peuvent se voir sans aucune incompatibilité dès lors que l'on transfuse plus que 4 CGR chez un adulte. L'hémolyse physiologique du sang transfusé estimée à 30% des globules rouges transfusés durant les 24 heures suivant la transfusion pourrait en être l'explication. (5) Dans 20 cas, il nous a été signalé des réactions à type de frissons et/ou hyperthermie, mais nous avons noté la présence d'uniquement 2 anticorps chez 2 patients

parmi les 20. Or, il est connu que ces réactions seraient peut être liées à la présence d'anticorps anti-HLA que nous n'avons pu mettre en évidence faute de moyens techniques (6). La mise en évidence de ces 2 anticorps anti-érythrocytaires a été le fruit du hasard dans la mesure où il n'a donc été noté aucun signe clinique et/ou biologique d'hémolyse. Il peut s'agir d'anticorps présents avant même la transfusion en question et tout a fait compatibles avec les hématies transfusées (compatibilité en coombs indirect).

Enfin, le dernier anticorps a été trouvé chez une patiente ayant présenté une réaction allergique à type d'urticaire. Là aussi, ce type de réaction se voit plutôt avec les anticorps anti-leucoplaquettaires ou anti-protéiques (5,6). Mais il est connu, comme d'ailleurs pour les cas précédents de frissons et/ou hyperthermie, que les patients qui ont un terrain d'immunisation s'immunisent d'abord aux antigènes les plus immunogènes comme le système HLA puis aux antigènes des systèmes érythrocytaires (3).

Au total et concernant l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, des Ac ont été mis en évidence sans aucun signe clinique d'hémolyse alors que, dans d'autres cas, une hémolyse patente ne s'est pas toujours accompagnée de la présence d'Ac anti-érythrocytes. C'est dire l'importance de recherche de tels Ac chaque fois que l'on suspecte un incident ou accident post-transfusionnel, qu'il y ait des signes d'hémolyse ou non. De plus, il apparaît nécessaire d'effectuer, à chaque fois et en plus du test de coombs direct avec élution, une RAI puisqu'il s'est avéré que le coombs direct et même l'élution peuvent être négatifs malgré la présence d'un Ac. (1,3)

Par ailleurs, si les cas de malaise ou de dyspnée peuvent se voir en dehors de toute allo-immunisation anti-érythrocytaire, il est clair que les 6 états de choc rapportés ne peuvent l'être en réalité, dans la mesure où il n'a été mis en évidence aucune de leurs causes : incompatibilité érythrocytaire, choc anaphylactique par réaction IgA anti-IgA ou présence d'endotoxine dans le produit transfusé. Il est logique de penser alors à une dramatisation des signes cliniques constatés. (5,6,7)

D'une façon générale, la surveillance des patients au cours ou au décours des transfusions est une étape fondamentale

Réactions post-transfusionnelles : étude à propos de 121 cas

de l'hémovigilance. A ce propos, l'Agence Française du Sang (AFS) a proposé une classification des incidents et accidents transfusionnels en 4 grades ; le grade 1 étant de loin le plus fréquent (> 95%) (fig.1). Dans ce cadre, plusieurs études ont été faites ces dernières années et ont pour la plupart rapporté des signes à type de frissons-hyperthermie. Ainsi Waller C., dans une analyse des fiches d'incidents transfusionnels enregistrés dans 15 ETS (Etablissement de Transfusion Sanguine) français, trouve

47% de réactions à type de frissons-hyperthermie, 24% de signes allergiques et 10% de signes hémodynamiques. Les signes d'hémolyse n'ont été rapportés que dans 5% des cas (8). De son côté, Loyi V. trouve 33% de réactions à type de frissons-hyperthermie et 26% de réactions allergiques (9). Tissier AM., dans une étude du CNRGS français, trouve environ 24% de réactions type frissons-hyperthermie et 17% de signes cliniques et/ou biologiques d'hémolyse. (10) La prédominance des signes cliniques et/ou biologiques

FICHE D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL		Numéro de la fiche	
PATIENT			
Date de naissance :/...../.....	Sexe	M _	F _
Antécédents	Oui _	Non _	Inconnu _
Grossesses(s), fausse couche (s), I.V.G	Oui _	Non _	Inconnu _
Antécédents transfusionnels	Oui _	Non _	Inconnu _
Antécédents chirurgicaux	Oui _	Non _	Inconnu _
Immunodépression	Oui _	Non _	Inconnu _
INCIDENT TRANSFUSIONNEL			
DATE DE SURVENUE :/...../....		DECLARATION AU CORRESPONDANT : .../.../....	
GRAVITE DE L'INCIDENT TRANSFUSIONNEL : (*)			
1 _	2 _	3 _	4 _ (*) grades
		1 : absence de menace vitale immédiate à long terme	
		2 : morbidité à long terme	
		3 : menace vitale immédiate	
		4 : décès	
INCIDENTS POUVANT IMPLIQUER D'AUTRES RECEVEURS :			
	Oui _	Non _	Inconnu _
MANIFESTATION CLINIQUE	Oui _	Non _	Inconnu _
Si oui préciser.			
Frissons	-	fièvre	-
Nausées/vomissement	-	angoisse	-
Douleur	-	dyspnée	-
		Œdème aigu du poumon	-
Préciser	-	hypo TA	-
Choc	-	hémoglobinurie	-
Oligoanurie ictère			
Syndrome hémorragique diffus	-	urticaire	-
Autre manifestation	-	préciser	-

Fig 1 : Gravité de l'incident transfusionnel

d'hémolyse rapportés dans notre étude serait plutôt liée à un manque de suivi des patients transfusés malgré la réglementation en vigueur (11). En effet et comme précisé plus haut, des signes d'hémolyse peuvent apparaître après la transfusion de 4 CGR ou plus, en dehors de toute incompatibilité. Ceci est confirmé par l'absence totale de certains signes qui sont pourtant largement rapportés dans la littérature tels que les signes hémodynamiques, quelques signes

respiratoires (toux,...), les signes digestifs, etc.... Le remplissage systématique d'une fiche d'incident transfusionnel aurait certainement été d'une grande utilité (Fig 2 (12)). Il aurait, en outre, mis en évidence un plus fort taux d'incidents ou accidents transfusionnels que celui que nous avons trouvé (13).

Enfin, Il est prévisible que l'on rencontrera dans les années à venir de plus en plus de réactions de type fris-

Incident immédiat (apparu dans les 8 jours)	Incident retardé
- manifestations allergiques (anaphylaxie)	- infection.....
- incompatibilité	- sérologie post-transfusionnelle positive avec sérologie pré-transfusionnelle négative ou inconnue
immunologique	* VHC
* ABO	* VHB
* Rh	* VIH
* autre système	* HTLV I et II
* préciser	* CMV
.....	* autres virus
- Infection bactérienne	préciser
* culture positive	* syphilis
préciser	* paludisme
.....	* parasitaire
* culture positive	préciser
* culture en cours	* bactérienne
.....	préciser
- surcharge volémique	- réaction du greffon contre l'hôte
- inefficacité transfusionnelle	- hémosidérose
- autre	- autre
préciser.....	préciser
.....	- apparition anticorps anti-érythrocytaires irréguliers
- inconnu	

Fig 2 : Fiche d'incident transfusionnel immédiat ou retardé

sons-hyperthermie dans la mesure où les patients sont de plus en plus transfusés mais toujours par des produits non déleucocytés. Ce qui représente un frein potentiel à toute transplantation ou greffe ultérieure.

Références

1- Rouger PH., Salmon Ch.
La pratique de l'agglutination des érythrocytes et du test de coombs. Masson Paris, 1981, 100P.

2- La sécurité transfusionnelle
Circulaire 139/96 du 2 décembre 1996
Ministère de la santé publique de la république tunisienne

3- Rouger Ph., Salmon Ch.
La pratique des allo et auto-anticorps anti-érythrocytes
Masson Paris, 1981, 114p.

4- Diamed ID.
Microtyping system-AG 1785. Cressier sur Morat - Suisse

5- Chassaigne M.
Accidents et incidents transfusionnels. in transfusion pratique, M. Chassaigne. Doin éditeurs, 1984, 167-248.

6- Salmon CH., Jullien A.M.
La transfusion sanguine homologue. in hématologie tome II, A. Najman Ellipses, 1994, 626-672.

7- Renom P., Wibaut B., Savage C., Vannier V., Goudemand J.
Difficultés diagnostiques des incidents transfusionnels par contamination bactérienne : à propos de deux observations
TCB 1999 ; 6 : 124-128

8- Waller et le groupe receveur de la SFTS :
Analyse des fiches d'incidents transfusionnels enregistrés dans 15 ETS depuis la mise en place de l'hémovigilance
II^{ème} congrès de la société française de transfusion sanguine, Grenoble 1996

9- Loyi V., Cossement C., Coupez B., Gruca L.
Déclaration des accidents transfusionnels : expérience du CHRU de Lille en 1995. II^{ème} congrès de la société française de transfusion sanguine, Grenoble 1996

10- Tissier A.M., Le Pennec PY, Hergon E., Rouger PH.
Les accidents immuno-hématologiques transfusionnels : analyses, risques et prévention. TCB 1996, 3 = 167-180

11- Gargouri J., Slama H., Hafsia R., Maamar M., Hassine M., Sdiri M. Manuel des procédures de gestion du sang et de ses dérivés. Editions du ministère de la santé publique de la république tunisienne, 1998, 150p.

12- Guide de remplissage de la fiche d'incident transfusionnel
Conférence nationale des coordonnateurs régionaux de l'hémovigilance - mars 1998
TCB 1999 ; 6 : 201-207

13- Janvier G., Fialon P.
Synthèse du 2^{ème} congrès national de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance
TCB 1999 ; 5 : 189-192