Evolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges: passé et avenir, étude comparative entre différents pays

Virginie Chevrier

▶ **To cite this version:**

Virginie Chevrier. Evolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges: passé et avenir, étude comparative entre différents pays. Sciences pharmaceutiques. 2006. hal-01732332

HAL Id: hal-01732332
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732332

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE

DOUBLE

EVOLUTION DE LA PRATIQUE TRANSFUSIONNELLE DES CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES : PASSE ET A VENIR. ETUDE COMPARATIVE ENTRE DIFFERENTS PAYS.

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 mai 2006

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Virginie CHEVRIER
née le 13 Octobre 1979

DB 32721

Membres du Jury

Président : M. Claude VIGNERON, Professeur

Juges : M. Pierre LABRUDE, Professeur
Mme Marie Toussaint-Hacquard, Assistante Hospitalo-universitaire

BU PHARMA-ODONTOL
D 104 070957 6

PPN 103468943

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE

EVOLUTION DE LA PRATIQUE TRANSFUSIONNELLE DES CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES : PASSE ET A VENIR. ETUDE COMPARATIVE ENTRE DIFFERENTS PAYS.

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 mai 2006

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Virginie CHEVRIER
née le 13 Octobre 1979

D8 32728

Membres du Jury

Président : M. Claude VIGNERON, Professeur

Juges : M. Pierre LABRUDE, Professeur
Mme Marie Toussaint-Hacquard, Assistante Hospitalo-universitaire

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY 1**

Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen
Chantal FINANCE
Vice Doyen
Francine PAULUS
Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU
Responsable de la Filière officine
Gérald CATAU
Responsables de la Filière industrie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Isabelle LARTAUD
Responsable de la Filière hôpital
Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. JACQUE Michel
M. LECTARD Pierre
M. LOPPINET Vincent
M. MARTIN Jean-Armand
M. MORTIER François
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger
M. HOFFMAN Maurice
M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude
Mle IMBS Marie-Andrée
M. MONAL Jean-Louis
Mme POCHON Marie-France
Mme ROVEL Anne
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements.

A Monsieur le Professeur ClaudeVigneron, pour la qualité de ses enseignements au cours de mes études mais également pour l'honneur qu'il me fait de présider cette thèse,

A Madame Marie Toussaint-Hacquard, pour son aide dans l'élaboration de ce projet,

A Monsieur le Professeur Pierre Labrude, pour l'intérêt qu'il témoigne à ses étudiants, pour sa présence durant ces années passées à la faculté et aujourd'hui sa présence dans ce jury,

A mes amis, notamment Béa, Marie et Mous,

A ma famille et belle-famille, en particulier Didier pour ton aide,

A mes grands-parents, pour votre gentillesse et votre présence toujours à mes côtés,

A mes parents et à Salva, pour avoir toujours respecté mes choix, je voudrais vous exprimer ici tout mon respect et ma profonde affection,

A mes frères Adrien et Fred, ainsi qu'à Lolo, Elodie et Alice, pour votre soutien, avec toute ma reconnaissance,

A Christophe, pour…tout et avec tout mon amour, je dédie ce travail.

Evolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges : passé et à venir.

Etude comparative entre différents pays.

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Introduction. 1

1. Historique. 2

1.1. La naissance de l'hématologie. 2

1.1.1. Le sang et ses privilèges. 3

1.1.2. La magie, les maladies, les globules. 3

1.1.2.1. La magie, le mythe du sang. 3

1.1.2.2. L'hématologie avant le microscope. 4

1.1.2.3. L'hématologie et le microscope. 5

1.2. Les premiers pas de la transfusion sanguine. 6

1.2.1. Les premières expériences. 6

1.2.2. La découverte des groupes sanguins. 7

1.2.3. La naissance des centres de transfusion. 9

1.2.4. La transfusion moderne, le sang fractionné. 10

2. Composants sanguins disponibles et règles immunologiques de la transfusion sanguine. 12

2.1. Les produits sanguins. 13

2.1.1. Propriétés des produits sanguins. 13

2.1.2. Produits stables – Produits instables. 14

2.1.2.1. Produits stables. 14
2.1.2.2. Produits instables. 15
2.1.3. Les indications des différents produits sanguins. 16
2.1.3.1. Réanimation volémique et/ou oxygénée. 16
2.1.3.2. Correction des troubles de l'hémostase primaire et de la coagulation. 18
2.1.3.3. Correction des déficits ou des perturbations des défenses immunitaires de l'organisme. 19

2.2.Les règles immunologiques de la transfusion. 20

2.2.1. Les globules rouges. 21
2.2.1.1. Prévention de l'accident hémolytique immédiat. 23
2.2.1.2. Prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire. 26
2.2.2. Les plaquettes. 28
2.2.3. Les granulocytes. 28
2.2.4. Le plasma. 28

3. Les différents types de concentrés de globules rouges. 30

3.1.Les différents types de concentrés de globules rouges disponibles. 30
3.1.1. Le sang total. 30
3.1.2. Le concentré de globules rouges. 31
3.1.3. Le concentré de globules rouges d'aphérèse homologue. 31

3.2.Les transformations applicables aux produits érythrocytaires. 31
3.2.1. Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide. 32
3.2.2. Déleucocytation. 33

3.2.2.1. Les intérêts de la déleucocytation. 34
3.2.2.1.1. Déleucocytation et lésions de stockage des globules rouges. 34
3.2.2.1.2. Déleucocytation et réactions d'intolérance-hyperthermie après transfusion de CGR. 34
3.2.2.1.3. Déleucocytation et prévention de la transmission de micro-organismes. 34
3.2.2.1.4. Déleucocytation et réactivation virale. 35
3.2.2.1.5. Déleucocytation et allo-immunisation anti-HLA. 35
3.2.2.1.6. Déleucocytation et effets immunosuppresseurs de la transfusion sanguine. 36
3.2.2.2. Les inconvénients de la déleucocytation. 36
3.2.3. Déplasmatisation. 37
3.2.4. Cryoconservation. 37
3.2.5. Préparation pédiatrique. 38
3.2.6. Réduction de volume. 38
3.2.7. Sang total reconstitué. 38

3.3. Les qualifications applicables aux produits érythrocytaires. 39
3.3.1. Phénotypage. 39
3.3.2. Compatibilité. 40
3.3.3. Qualification « CMV Négatif ». 40

4. Indications de la transfusion de globules rouges. 41

4.1. Réanimation. 41
4.1.1. Contenu et transport artériel en oxygène adaptés aux besoins en cas d'anémie aiguë. 41

4.1.2. Signes cliniques justifiant la transfusion de globules rouges en cas d'anémie aiguë. 43
4.1.3. La correction de l'anémie aiguë par transfusion de globules rouges. 44
4.2.Hémato-oncologie. 46
4.2.1. Les hémopathies malignes. 46
4.2.2. Oncologie. 46
4.2.3. Les allogreffes et autogreffes de cellules hématopoïétiques. 48
4.2.4. Les hémoglobinopathies. 48
4.2.4.1. Les thalassémies. 48
4.2.4.2. La drépanocytose homozygote (ou anémie à hématies falciformes ou hémoglobinose S). 49
4.2.5. Les anémies hémolytiques acquises. 49
4.3.L'anémie chronique. 50
4.3.1. Symptômes d'anémie chronique. 50
4.3.2. Seuils de transfusion des CGR. 51
4.4.Gynécologie / Obstétrique / Néonatalogie. 51
4.4.1. Les règles et indications de la transfusion de globules rouges. 51
4.4.2. Le transport de l'oxygène selon le type d'hémoglobine, fœtale ou adulte. 53
4.4.3. La transfusion de globules rouges homologues en néonatalogie. 54
4.4.4. Transfusion et exsanguino-transfusion chez le fœtus et le nouveau-né. 55
4.4.4.1. Chez le fœtus. 55
4.4.4.2. Chez le nouveau-né. 55

4.4.5. Les différents types de don de GR en néonatalogie. 56
4.4.5.1. Donneur unique. 56
4.4.5.2. Don dirigé. 56
4.4.5.3. Utilisation du sang placentaire autologue. 57

5. Limites de la transfusion. 57

5.1.Les risques. 58
5.1.1. La sécurité transfusionnelle vis-à-vis des maladies transmissibles. 58
5.1.1.1. Le risque viral. 58
5.1.1.2. Le risque bactérien. 61
5.1.1.3. Le risque prion. 63
5.1.1.4. Le risque parasitaire. 63
5.1.2. Les accidents immunologiques. 66
5.1.3. Les accidents de surcharge. 66
5.1.4. Les effets secondaires. 66

5.2.Principe de précaution, sécurité transfusionnelle. 68
5.2.1. Approvisionnement - Le don de sang. 68
5.2.1.1. Le don de sang en France. 68
5.2.1.2. Principes éthiques. 69
5.2.1.3. La transfusion sanguine dans l'Union Européenne. 70
5.2.2. Hémovigilance. et réglementation. 72
5.2.2.1. Définition. 72
5.2.2.2. Organisation. 72
5.2.2.3. Réglementation transfusionnelle. 74
5.2.2.4. Les difficultés. 74
5.2.3. Qualification biologique des dons. 75

5.2.3.1. Bilans pratiqués. 75
5.2.3.2. Résultats. 76
5.2.4. Préparation et fractionnement des produits sanguins labiles. 76
5.2.4.1. La déleucocytation des produits sanguins labiles. 76
5.2.4.2. Atténuation virale et bactérienne. 77
5.2.5. Les éléments clés de la sécurité transfusionnelle. 79

5.3.Les chiffres, la réalité transfusionnelle. 81
5.3.1. Les données chiffrées de la transfusion en 2002. 81
5.3.2. Les difficultés et carences. 83

5.4.Principes de précaution. 85

6. Les alternatives à l'utilisation des concentrés de globules rouges. 86

6.1.Transfusion autologue. 86
6.1.1. Définition 86
6.1.1.1. La TAP séquentielle. 87
6.1.1.2. La TAP par aphérèse des GR ou érythroaphérèse. 87
6.1.2. Evolution. 90
6.1.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications. 92
6.1.3.1. Utilisation actuelle. 92
6.1.3.2. Recommandations. 92
6.1.3.3. Contre-indications. 94
6.1.4. Coût de la transfusion autologue programmée. 96
6.1.5. Bénéfice apporté / risque résiduel. 97
6.1.5.1. Les avantages. 97
6.1.5.2. Le risque résiduel. 98
6.1.6. Limites. 99

6.1.7. La TAP en pratique. 102
6.1.7.1. Règles et prescription. 102
6.1.7.2. Examens pré-transfusionnels. 103
6.1.7.3. Prélèvements. 104
6.1.7.4. Distribution et transport. 105
6.1.7.5. Transfusion. 106

6.2.Récupération péri-opératoire. 107
6.2.1. Définition. 107
6.2.1.1. Transfusion autologue par hémodilution normovolémique intentionnelle. 108
6.2.1.2. Transfusion autologue par récupération peropératoire. 108
6.2.1.3. Transfusion autologue par récupération postopératoire. 109
6.2.1.4. Autotransfusions per et postopératoires : points essentiels. 109
6.2.1.5. Les différents systèmes. 110
6.2.1.5.1. Systèmes d'autotransfusion simples du sang total épanché, sans lavage. 110
6.2.1.5.2. Systèmes d'autotransfusion informatisés avec lavage et concentration. 111
6.2.1.5.2.1. Séquentiels. 111
6.2.1.5.2.2. Continus. 111
6.2.1.5.3. Récupération post-opératoire. 111
6.2.2. Evolution. 112
6.2.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications. 113
6.2.4. Coût de la récupération péri-opératoire. 114
6.2.5. Bénéfice apporté / risque résiduel. 115
6.2.6. Limites. 116

6.3.Erythropoïétine 118
6.3.1. Définition. 118
6.3.2. Evolution. 119
6.3.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications. 120
6.3.3.1. Les indications de la r-HuEpo en milieu chirurgical. 120
6.3.3.1.1. La r-HuEpo pour la TAP. 120
6.3.3.1.2. L'utilisation de la r-HuEpo en péri-chirurgie sans TAP. 121
6.3.3.2. La r-HuEpo pour corriger une anémie. 122
6.3.3.2.1. L'anémie post-opératoire. 122
6.3.3.2.2. L'anémie des maladies chroniques. 122
6.3.3.2.3. Utilisation en néonatalogie. 123
6.3.3.3. Les spécialités actuellement sur le marché. 123
6.3.3.4. Quand et comment utiliser le fer ? 125
6.3.3.5. Les contre-indications à l'utilisation de l'érythropoïétine. 126
6.3.4. Coût. 126
6.3.5. Bénéfice apporté / risque résiduel. 128
6.3.6. Limites. 129

6.4.Substituts érythrocytaires. 130
6.4.1. Définition. 130
6.4.1.1. Les solutions d'hémoglobine. 131
6.4.1.2. Les fluorocarbones. 134
6.4.2. Evolution 135
6.4.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications. 138
6.4.4. Bénéfice apporté /risque résiduel. 139
6.4.5. Limites. 140

6.5.Les alternatives de demain à la transfusion de CGR. 141

6.5.1. La production *ex-vivo* de cellules sanguines. 142

6.5.2. La réduction de l'immunogénicité des PSL et l'obtention d'hématies universelles dans le système ABO. 143

6.5.2.1. L'obtention d'hématies universelles dans le système ABO. 144

6.5.2.2. Perspectives d'atténuation, voire d'abolition, de l'immunogénicité des cellules sanguines. 145

7. La transfusion dans le monde. 146

Conclusion. 154

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

Introduction.

Le sang a toujours intrigué l'homme, d'abord par l'aspect mythique que nos ancêtres lui ont prêté, ensuite par la prise de conscience de l'étendue de sa complexité, tant quantitative, par le nombre d'éléments qui le composent, que qualitative par les rôles et équilibres qu'il remplit et maintient. Pour ma part, le sang me captive. Le sang est la vie, il reflète l'état de santé de chacun, et les progrès réalisés au cours des derniers siècles en hématologie ont permis et laissent entrevoir dans l'avenir pour de nombreux malades l'atténuation et le soulagement de leurs symptômes, voire leur guérison. En fait, ces progrès laissent envisager aux malades un avenir. Voilà comment s'explique mon intérêt pour cette discipline médicale, intérêt qui a suscité le travail qui va suivre, relatif à l'évolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges. Le sujet en est le suivant : "évolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges : passé et à venir. Etude comparative entre différents pays".

Dans un premier temps, nous allons nous pencher sur le passé, avec l'évolution de la perception du sang au cours des siècles, et une démystification progressive parallèle aux progrès de la médecine et à ceux des techniques d'analyse et d'observation. Au fur et à mesure que les descriptions se font de plus en plus complètes, le rôle de chaque élément sanguin se précise, concrétisant l'intervention du médecin dans les maladies hématologiques. La découverte des différents groupes sanguins rend enfin l'acte transfusionnel possible et non aléatoire, et la transfusion sanguine commence alors à prendre son essor.

Ainsi, nous étudierons dans un second chapitre les composants sanguins disponibles, leurs propriétés et leurs indications ce qui nous permettra de nous pencher sur le concept de transfusion sélective. Nous nous intéresserons également aux règles immunologiques de leur transfusion, afin que dans chaque cas où la solution de la transfusion sanguine est retenue, celle-ci soit la plus appropriée à la pathologie et qu'elle se passe dans les meilleures conditions possibles.

Le troisième chapitre nous permettra d'approfondir ces notions plus précisément dans le domaine des concentrés de globules rouges, afin de connaître les différents types de concentrés de globules rouges qui sont disponibles actuellement et quelles sont les transformations et les qualifications qui leur sont applicables, opérations qui vont garantir l'utilisation optimale du produit selon le contexte, respectivement en modifiant ses caractéristiques ou en les précisant.

Nous envisagerons ensuite les différentes indications de la transfusion de globules rouges, dans les domaines essentiels que sont la réanimation, l'hémato-oncologie, le traitement de l'anémie chronique et la gynécologie-obstétrique ainsi que la néonatalogie, en expliquant dans chaque cas l'intérêt de la transfusion de globules rouges, les complications relatives à chaque situation, notamment la difficulté de prendre la décision de transfuser ainsi que celle de pratiquer la transfusion au moment le plus favorable.

Cette difficulté à prendre la décision de transfuser est expliquée dans une cinquième partie par l'étude des risques inhérents à la transfusion de produits sanguins d'origine humaine, avec la possible, et tant redoutée, transmission d'agents pathogènes lors de l'acte transfusionnel, mais aussi les accidents immunologiques et de surcharge qui arrivent encore malheureusement. Nous nous rendrons compte ici qu'en France, tout est organisé afin de minimiser ces risques, notamment par la mise en place d'un dispositif de surveillance et de sécurité transfusionnelle, l'hémovigilance, mais aussi par l'essentiel respect de principes éthiques primordiaux, notamment au moment du recueil de sang.

Ces limites à la transfusion de produits sanguins ont conduit le corps médical à envisager des alternatives à cette transfusion ambivalente, terrifiante et pourtant le plus souvent salvatrice. Plusieurs techniques sont utilisées à l'heure actuelle, telles que la transfusion autologue, la récupération péri-opératoire ou l'utilisation de l'érythropoïétine, tandis que d'autres sont encore en cours d'études, avec notamment les substituts érythrocytaires. Nous étudierons chacune de ces techniques, en soulignant dans chaque cas le bénéfice apporté et le risque résiduel, ainsi que les limites à leur utilisation respective. Nous envisagerons ensuite les alternatives qui seront peut-être celles de demain, avec la culture *ex-vivo* de cellules sanguines et la notion d'hématies universelles, avant de nous pencher dans une dernière partie sur la transfusion dans le monde et les disparités que l'on va retrouver en fonction des pays.

1. Historique.

1.1. La naissance de l'hématologie.

Sur la paroi d'une grotte, un de nos ancêtres, un Aurignacien de l'époque paléolithique, a figuré un mammouth que tue une hémorragie. Pour la première fois, l'homme comprend que le sang est nécessaire à la vie, que la perte d'une grande quantité de sang

entraîne la mort. Tout au moins, c'est la première preuve que nous possédons de l'existence de cette relation. C'est le début de la science du sang, le début de l'hématologie.

1.1.1. Le sang et ses privilèges.

Le sang est un tissu privilégié, par sa facilité de prélèvement tout d'abord, mais aussi par la permanence des caractères sanguins : permanence individuelle, avec les groupes sanguins, les enzymes qui restent les mêmes de la naissance à la mort, et également une permanence héréditaire, avec la transmission de ces caractères de génération en génération. Enfin, le sang est le miroir de l'écologie, puisque vont se refléter dans le sang, et éventuellement l'altérer, les coutumes alimentaires, les mœurs, les modes de vie.

1.1.2. La magie, les maladies, les globules.

Trois périodes successives sont reconnues dans l'histoire de la médecine : le temps des magies, le temps de la raison et le temps de l'observation et de l'expérience. Pour l'hématologie, la magie reste prospère jusqu'à l'époque contemporaine, bien au-delà des limites habituelles. La découverte de la circulation du sang par Harvey dés le XVII^{ème} siècle limite l'influence des métaphysiciens, mais la science du sang a du attendre le progrès des méthodes microscopiques pour se voir enfin fondée sur des données objectives et prendre son essor.

1.1.2.1. La magie, le mythe du sang.

Le sang est la vie, symbole de pureté qui définit l'homme, exprime la force et le courage. Ce mythe religieux et magique qu'est le sang repose alors sur le fait que la vie dépend du sang. On sait que la perte de grandes quantités de sang entraîne la mort. Les antiques croyances qui assuraient que *« bon sang ne saurait mentir »* ont été confirmées par la biologie moléculaire dans le sens où le sang est le témoin fidèle de l'hérédité. A cette période, on pensait qu'il existait une inégalité des sangs, une valeur inégale du sang d'hommes différents, une relation étant établie avec les vertus physiques et morales de l'individu. Ce thème, qui nourrissait les rêves des tyrans, à savoir *« A chaque race son sang, aux races supérieures les bons groupes »* a été définitivement ruiné par l'hématologie, qui a montré

qu'il existe entre les hommes non des inégalités mais des différences. Le sang est resté pendant des millénaires l'objet d'une triple alliance : magie, religion et thérapeutique. Alors, le sang du côté droit, bienfaisant, est capable de combattre la maladie et la mort, tandis que les veines, du côté gauche, répandent un poison violent.

C'est dés la préhistoire que l'homme perçoit pour la première fois la relation fondamentale entre le sang et la vie. Par la suite, le symbolisme du sang va revêtir différents aspects selon les civilisations.

Chez les Aztèques, le sang est *« l'eau précieuse »* qui nourrit les Dieux, permettant ainsi au Soleil de trouver la force de continuer son parcours, d'anéantir les ténèbres et d'effacer les étoiles. Pendant plus de mille ans, des sacrifices sont exigés par le rituel de l'Ancien Mexique ; le sang est ici synonyme de cruauté.

Le sang des épopées grecques est celui des héros. L'homme grec est viril à la mesure du sang qu'il répand, alors que le sang des tragédies reste lié à la vengeance, à la souillure. Durant cette période, le sang est interdit dans la Cité : le verser serait menacer l'ordre social. On empoisonne, mais on ne fait pas saigner. Dans la civilisation grecque, à côté de ces deux aspects, le sang est étudié par Hippocrate : sang rouge et sang noir sont en équilibre, qui est réglé selon les jours et les saisons. L'état de santé est fonction du maintien de cet équilibre ; celui-ci pourra être corrigé par la saignée ou la boisson, le jeûne ou la nourriture. Galien reprendra par la suite la littérature hippocratique et les principes de ces deux génies seront longtemps suivis et repris durant les siècles qui suivront.

Pour les Romains, l'âme des morts doit se nourrir du sang des étrangers à la Cité, pour ne plus rôder dans le monde des vivants et rejoindre celui des morts. Le premier objectif de l'amphithéâtre romain n'est donc pas d'offrir au peuple un spectacle sauvage mais d'assurer aux citoyens la paix de leurs morts.

1.1.2.2. L'hématologie avant le microscope.

Face aux conflits qui opposent magiciens et philosophes, les médecins observent patiemment. Depuis une période très ancienne, les médecins ont reconnu certains périls et proposé des mesures qui peuvent les limiter. Ainsi, on connaît la séquence traumatisme-hémorragie-mort. Les hémorragies retiennent l'attention de longue date, avec la description des symptômes qui y sont associés. On note un amaigrissement, une faiblesse, un essoufflement, une pâleur. Ne sont pas décrites les seules hémorragies traumatiques, mais

également les hémorragies répétées, survenant dans certaines familles, notamment les hémorragies fréquentes des petits garçons, observations semblant concerner l'hémophilie.

Avant le microscope, trois caractères anatomiques du sang sont connus : sa couleur rouge, son état liquide lors de la saignée et sa tendance, lorsqu'il est recueilli hors du corps humain dans un vase, à former trois couches superposées : une couche inférieure rouge sombre, une couche rose ou rouge clair et une couche tout à fait liquide, jaune.

Dés 1628, William Harvey décrit la circulation du sang ; il explique que le système sanguin est un système clos ; il montre pour la première fois les vrais chemins du sang et la vraie fonction du cœur. Sa théorie, bien qu'avérée exacte par la suite, est très mal perçue à une époque où l'on est convaincu que les artères transportent l'air et que les veines transportent le sang.

Toutefois, malgré toutes les observations qui ont pu être faites, l'hématologie reste un mystère, et les descriptions des maladies du sang ne peuvent qu'être imparfaites avant l'avènement du microscope.

1.1.2.3. L'hématologie et le microscope.

A partir du XVII^{ème} siècle, l'histoire de l'hématologie et celle du microscope sont étroitement liées. Les simples lentilles permettent dés 1674 la description remarquable des globules rouges par Leeuwenhoek. Celui-ci entrevoit les globules blancs, mais il faudra attendre le milieu du XVIII^{ème} siècle pour avoir une description précise des globules blancs par William Hewson, qui utilisera un microscope composé. Vers 1835, les premières lentilles achromatiques permettent la découverte et la description par Alfred Donné des « *globulins* », « troisième » élément du sang que l'on appellera par la suite les plaquettes.

Au XIX^{ème} siècle, on assiste à une explosion de l'hématologie : les mesures des éléments du sang sont couramment utilisées, avec le perfectionnement constant des pipettes calibrées et des chambres de numération par Welcher, Gulliver, Malassez ; la physiologie du sang est abordée : le globule rouge est un organe respiratoire, un transporteur d'oxygène dont le rôle apparaît clairement, notamment après la description de l'hémoglobine par Funke en 1851. On explique le rôle du fer, alors que celui-ci est utilisé en thérapeutique depuis la plus haute antiquité. Les globules blancs sont rendus responsables de la défense de l'organisme. Les plaquettes, longtemps considérées comme étant des poussières, sont reconnues responsables du maintien d'un équilibre essentiel à la vie, celui de la fluidité du sang.

A la fin du XIX^{ème} siècle, Paul Ehrlich, avec la mise au point de méthodes de coloration des cellules, permet la découverte des divers constituants de la cellule, le classement et la définition des différents globules blancs mais aussi la description des anomalies qualitatives observées au cours de maladies.

C'est la découverte, au début du XX^{ème} siècle, des groupes sanguins par Karl Landsteiner qui va expliquer les accidents rencontrés lors des transfusions sanguines tentées jusqu'alors, et permettre le développement rationnel de la transfusion. [1]

1.2.Les premiers pas de la transfusion sanguine.

1.2.1. Les premières expériences.

La transfusion sanguine est somme toute un acte médical très récent, puisqu'il faudra attendre la fin du XVII^{ème} siècle, en 1665, pour assister à la première transfusion, de chien à chien par Richard Lower, qui avait réussi à démontrer précédemment que le sang devenait rouge après son passage dans les poumons. Quelques années plus tard, en 1667, Jean-Baptiste Denis, professeur de philosophie et de mathématiques à Montpellier et l'un des médecins de Louis XIV, tente la première transfusion de sang d'un animal à un homme : il transfuse du sang de veau à l'un des ses patients, Antoine Mauroy, croyant que le sang de l'animal véhiculerait son essence. Il pensait que le sang d'un veau, animal au caractère doux, docile, pourrait calmer les délires de son patient. Après une deuxième transfusion, son état, il est vrai, s'améliora. L'expérience est ainsi apparue comme plutôt efficace et satisfaisante, et a été rapidement imitée par d'autres, notamment Richard Lower, en Angleterre, qui transfusa à son tour du sang de veau à un patient. Si ces travaux n'étaient pas scientifiquement validés, ils ont permis de rompre avec cette perception mystique que l'homme avait du sang depuis des millénaires, selon laquelle ce précieux liquide nourrirait les dieux ou protégerait l'âme des morts. L'homme peut intervenir au niveau du sang. C'était seulement quelques dizaines d'années plus tôt que William Harvey avait démontré que le système sanguin était un système clos, et déjà, J-B Denis et ses confrères, malgré une conception quelque peu erronée, faisaient progresser ses travaux en affirmant que le sang pouvait être utilisé pour soigner. Mais suite au décès du patient de Denis, même si certains affirmèrent par la suite que Mauroy était mort en réalité d'un empoisonnement à l'arsenic, les expériences effectuées par Denis avec du sang animal déclenchèrent une violente controverse en France. En 1670, le Parlement interdit les

transfusions, suivi peu après par le Parlement anglais et même par le pape. La transfusion sanguine tomba alors dans un oubli de plus de 150 ans. [2]

Ce n'est pas avant le début du XIX^{ème} siècle, en 1818, que James Blundell, obstétricien à Londres, renouvellera l'expérience, avec toutefois une modification technique essentielle : il ne transfusait que du sang humain, et ce dans un but totalement autre qu'une quelconque thérapie psychique, tout « simplement » pour procéder à un remplacement du sang du patient. Il était motivé dans sa recherche sur la transfusion par les nombreuses hémorragies du post-partum qu'il avait pu observer. Les succès qu'il rencontra pour sauver des chiens souffrant d'hémorragies lui firent découvrir tout d'abord que le sang veineux était aussi efficace que le sang artériel en matière de transfusion, et d'autre part, que les chiens mouraient invariablement s'il leur transfusait du sang humain, alors qu'ils survivaient s'ils recevaient du sang de leurs congénères. Aussi décida-t-il de tenter les premières transfusions d'homme à homme. Le fait que la moitié des dix personnes qu'il transfusa survécurent tient du miracle, puisque personne à ce moment là, n'avait la moindre connaissance en matière de compatibilité ou la plus petite notion dans le domaine de l'asepsie et de la stérilité. [3]

1.2.2. La découverte des groupes sanguins.

Suite à la démonstration de Landois qui soulignait, en 1875, le problème d'incompatibilité entre les sangs de différentes espèces en s'appuyant sur la lyse des cellules sanguines d'un animal lorsqu'elles étaient mélangées au sérum d'un autre animal, Karl Landsteiner, en 1901, montrera les différences qu'il existe au sein d'une même espèce. Celui-ci a observé que le sérum de certains sujets agglutinait les hématies d'autres sujets. Il a ainsi identifié deux antigènes qu'il a appelés A et B, et les hématies non agglutinées par les anticorps correspondants sont appelées 0 (zéro). L'année suivante, ses élèves, Decastello et Stürli, ont décrit le phénotype AB. Cette découverte fondamentale de Landsteiner sera rapidement confirmée par le travail d'autres équipes de recherche ; elle vaudra à son auteur d'être reconnu par ses pairs et un Prix Nobel de Médecine lui sera décerné en 1930. Il est à noter que la différence de répartition des groupes sanguins entre les ethnies sera rapidement constatée, et les tyrans de ce monde feront à nouveau du sang un outil de ségrégation : ainsi, en Allemagne, dans les années 1930, le groupe B sera identifié comme étant celui des Juifs et des Slaves tandis que le groupe A, associé à l'intelligence, est celui des Ariens. Il sera d'ailleurs le seul autorisé par l'armée allemande lors des dons pendant la seconde guerre

mondiale. En Louisiane, en 1950, a même été passée une loi selon laquelle le sang de donneur noir ne pouvait être transfusé à un blanc sans l'accord préalable de celui-ci.

Un quart de siècle va s'écouler avant que d'autres systèmes de groupes sanguins ne soient découverts. Levine, l'un des premiers étudiants de Landsteiner, et Stenton constatent, en 1939, la présence chez une parturiente d'un allo-anticorps agglutinant les hématies de l'enfant et du père, mais aussi celles de 85 % des échantillons d'individus de race blanche de la région de New York ; ainsi a été défini un nouvel antigène érythrocytaire. L'appellation d'antigène Rhésus lui a été donné à la suite des travaux de Landsteiner et Wiener, lesquels, en injectant des hématies de singe Macacus Rhésus à un lapin, ont obtenu un hétéro-anticorps agglutinant les hématies de singe et aussi, convenablement diluées, celles de 85 % des échantillons de race blanche de la région de New York. Ultérieurement, il a été démontré qu'il existe en réalité sur les globules rouges humains deux types d'antigènes différents :

- l'antigène Rhésus : c'est l'antigène défini par l'allo-anticorps existant chez les femmes dont l'enfant est atteint de maladie hémolytique néonatale ;
- l'antigène LW (Landsteiner-Wiener) défini par l'hétéro-anticorps produit avec les hématies de Macacus Rhésus et présent sur toutes les hématies humaines, mais de façon beaucoup plus abondante sur les hématies Rhésus positif que sur les hématies Rhésus négatif.

On conclut rapidement que le système Rhésus était un système complexe, avec différents allèles. Le généticien anglais Ronald Fisher proposa en 1944 la nomenclature actuelle, avec trois séries d'allèles : c et C, d et D, e et E. Ce travail stimula beaucoup de recherches dans ce domaine, qui révélèrent dans les années qui suivirent de nombreux autres antigènes, identifications facilitées par la mise au point du test de Coombs mais aussi par la découverte que l'incubation d'érythrocytes avec des enzymes telles que la trypsine augmente l'expression de certains antigènes. Le système Kell fut identifié en 1946 par Coombs lui-même, suite à la découverte d'un anticorps dans le sérum d'une femme, madame Kell, ayant mis au monde un enfant ictérique. En 1950, on découvre un autre système chez un patient hémophile polytransfusé, M. Duffy. En 1951, dans le sérum de madame Kidd, dont l'enfant nouveau-né était atteint d'une maladie hémolytique, on découvre un anticorps de spécificité inconnue. Furent décrits en 1946 le système Luthéran, en 1961 l'antigène Auberger, en 1955 le système Diego, en 1956 le système Cartwright, en 1965 le système Dombrock, en 1967 le système Colton…

1.2.3. La naissance des centres de transfusion.

Dés la découverte des différents groupes sanguins et la compréhension des problèmes d'incompatibilité entre les différents groupes, la transfusion sanguine connaît un essor important, avec notamment la première transfusion sanguine de bras à bras en France, en 1914, à Biarritz. Mais l'inévitable et rapide coagulation du sang impose des limites naturelles, le sang prélevé allant directement de l'artère ou de la veine du donneur à la veine du receveur. Cette approche implique que le donneur soit disponible au bon moment. D'autre part, il n'était alors pas aisé, dans ces conditions, d'évaluer exactement la quantité de sang transfusée, si bien que le donneur se retrouvait souvent en état d'hypotension ou le receveur montrait des signes de surcharge circulatoire. Une autre approche classique était d'utiliser du sang défibriné : le sang était récolté puis agité jusqu'à la formation d'un caillot que l'on pouvait ensuite retirer, obtenant ainsi une solution que l'on pouvait utiliser pour la transfusion. Toutefois, les réactions fébriles n'étaient pas rares et il devint nécessaire de trouver un anticoagulant stable mais non toxique, qui permettrait de stocker le sang. Lewinsohn, en 1915, montre qu'une solution de citrate de sodium à 0.2 % s'avère être efficace et non toxique ; puis on ajoute à la solution du dextrose : on peut ainsi conserver le sang pendant deux semaines ; enfin, on adoptera une solution de Citrate-Phosphate-Dextrose (CPD), qui semble être un anticoagulant de choix.

Le premier service de don de sang au monde fut créé à Londres par Percy Oliver en 1921. Il établit une liste de donneurs potentiels, qui pouvaient être appelés à donner leur sang dans des délais très brefs. Chaque donneur volontaire fut d'abord examiné cliniquement, et des tests sérologiques sont effectués afin de déterminer le groupe sanguin et d'exclure toute personne atteinte de syphilis. Le financement était assuré par des œuvres de bienfaisance, et les donneurs, qui étaient en droit de se faire rembourser leurs notes de frais, choisirent pour la plupart de ne pas le faire. Oliver n'avait donc pas de problème d'intendance, il pouvait ainsi fournir à tout moment les hôpitaux en sang frais, mais les médecins étaient encore réticents à l'idée d'utiliser toute forme d'anticoagulants, aussi préféraient-ils le don direct de bras à bras. En 1922, on ne fera appel à ce service que 13 fois. Mais beaucoup d'hôpitaux ne sont alors pas encore capables d'établir avec certitude le groupe sanguin. De nombreux décès furent à déplorer suite à une incompatibilité entre le donneur et le receveur dans le système ABO. Certains hôpitaux eurent l'idée de n'accepter que le sang de donneur du groupe O, afin d'éviter les problèmes de compatibilité, tout en n'ayant pas à effectuer le groupage du

receveur. Ils furent rapidement bloqués par le nombre trop limité de donneurs. C'est pourquoi le service de Oliver finit par connaître un franc succès, et l'année 1925 verra 428 recours à cette première banque du sang. Des organisations similaires furent également adoptées dans les autres pays, avec notamment parmi les premiers la France, l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique.

En 1937, à Chicago, est créée le première banque du sang où le précieux liquide est récolté en flacon et conservé au réfrigérateur jusqu'à 10 jours.

La pénurie de donneurs de sang entraîna, dans les années 1930, le développement de techniques visant à prélever le sang de cadavres ; on pouvait ainsi obtenir 2 à 4 litres de sang à partir de chaque cadavre. D'autres groupes s'essayèrent à la transfusion de sang placentaire, rapidement abandonnée du fait des contaminations bactériennes fréquentes rencontrées dans ces conditions.

La transfusion et la guerre.

Au cours de la guerre, de nombreux soldats blessés furent transfusés. Auparavant, en raison de la coagulation rapide du sang, il aurait été pratiquement impossible d'en transporter sur les champs de bataille. Mais, au début du siècle, le docteur Richard Lewisohn, du Mount Sinai Hospital (New York), avait expérimenté avec succès un anticoagulant, le citrate de sodium. Ce progrès remarquable fut accueilli par certains médecins comme un miracle. « C'était un peu comme si on avait réussi à arrêter le soleil », a écrit le docteur Bertram Bernheim, un médecin renommé. Pendant la Seconde Guerre mondiale, les besoins en sang augmentèrent fortement. On voyait partout des affiches portant des slogans tels que «Donnez votre sang», «Votre sang peut le sauver» ou «Il a donné son sang. Donnerez-vous le vôtre ?» La population répondit avec enthousiasme à ces appels. Aux États-Unis, les dons faits pendant la guerre s'élevèrent à 13 millions d'unités. À Londres, plus de 300 000 litres de sang furent collectés et distribués. [4]

1.2.4. La transfusion moderne, le sang fractionné.

Durant la seconde Guerre Mondiale, on prend rapidement conscience qu'il sera impossible de transporter tout le sang nécessaire des zones civiles, où se trouvent les donneurs, aux champs de bataille, un peu partout autour du monde. L'intérêt du plasma fut rapidement reconnu, mais la difficulté d'administration restait la même, sur les champs de bataille. Une découverte capitale dans le domaine de la transfusion sanguine émana d'un

Américain, Edwin Cohn, qui isola les différentes fractions de protéines plasmatiques en utilisant l'ajout d'alcool éthylique dans diverses conditions (variation de la concentration en sel, du pH, de la température), la fraction I contenant le fibrinogène, les fractions II et III surtout des globulines et la fraction V essentiellement de l'albumine. Des études cliniques limitées aux volontaires et aux victimes d'accidents montrèrent que la fraction V, riche en albumine, restaurait les symptômes circulatoires des personnes qui avaient perdu beaucoup de sang, sans être accompagné d'effets secondaires notables. L'attaque de Pearl Harbour en 1941 va donner rapidement à l'albumine sa réputation de sauveur.

Les immunoglobulines provenant des fractions II et III se révélèrent efficaces dans la prévention de diverses maladies infectieuses. Une des premières études cliniques montra que l'administration d'une dose d'immunoglobulines apportait une protection temporaire contre la rougeole. Une autre application clinique importante fut la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né, en empêchant l'immunisation de la mère Rhésus négatif contre l'antigène D. Le développement de la production de sang fractionné a transformé la vie de quantité de patients hémophiles. Autrefois, l'espérance de vie des jeunes hommes atteints de cette maladie hémorragique héréditaire était très faible, et peu d'entre eux survivaient à l'adolescence, malgré le fait que nombre de médecins renommés s'étaient penchés sur le problème, d'autant plus que plusieurs familles royales européennes étaient porteuses du gène responsable de la maladie. Les conséquences sociales et physiques de cette maladie non traitée étaient très lourdes. Les patients n'étaient pas toujours reconnus en tant que tels, nombreuses étant les personnes estimant que l'hémophilie n'était pas une maladie perpétuelle, mais seulement ponctuelle, lors de la manifestation de saignements. Dans les années 1950, fut utilisé pour la première fois du plasma d'origine bovine et d'origine porcine pour le traitement de l'hémophilie. Le plasma d'origine animale était disponible sans limite à partir des abattoirs et il contenait des quantités appréciables de facteur VIII. Mais les expositions répétées à ce traitement entraînèrent de fréquentes et sévères réactions allergiques. Puis, le développement de lyophilisats concentrés de dérivés du plasma, notamment des deux facteurs VIII et IX, fut un progrès supplémentaire, étant donné que la production pourrait ainsi être emmagasinée commodément dans des réfrigérateurs domestiques, et administrée facilement, sans avoir à considérer le groupe sanguin. Cependant, les quantités limitées produites initialement ne permettaient d'être traité que dans une poignée de centres spécialisés. En 1964, Judith Pool constata que la fraction qui restait insoluble après que du plasma frais congelé soit décongelé à 4°C contenait une grande quantité de ce qui fut appelé la « globuline antihémophilique » (le facteur VIII). Ce cryoprécipité transforma la vie de nombreux patients hémophiles en leur

permettant un traitement commode et véritablement efficace pour la toute première fois. Malheureusement, les hémophiles se sont avérés être une population particulièrement vulnérable aux risques transfusionnels : nombre d'entre eux ont été contaminés de cette manière par les virus de l'hépatite et de l'immunodéficience humaine. Les facteurs VIII et IX recombinants sont désormais disponibles (depuis 1994 et 1998 respectivement), mais les concentrés dérivés du plasma seront encore indispensables pour de nombreuses années à venir.

La valeur et l'intérêt des différents éléments sanguins furent rapidement établis. Le premier séparateur de cellules sera développé en 1951 par l'équipe d'Edwin Cohn, il est basé sur la rotation rapide d'un récipient conique dans lequel le sang est aspiré, séparant ainsi les différents éléments du sang en couches distinctes. Le premier séparateur de cellules à flux continu sera proposé en 1978 (IBM DIDECO). En 1962, on démontre que la filtration du sang a une certaine efficacité pour lever le problème des réactions fébriles rencontrées et imputées à la présence des leucocytes. La conservation du sang à l'état congelé a permis la préservation de sangs de groupes rares pour de longues périodes, les capacités du glycérol à protéger les cellules congelées ayant été établies dés 1949. A partir de cette période, on parle de transfusions sélectives, qui apportent au malade uniquement l'élément du sang dont il a besoin. Les progrès du fractionnement permettent la préparation de protéines du plasma : albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines. Les mesures de sécurité deviennent de plus en plus nombreuses, avec dés 1952 une première loi relative à l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de leurs dérivés. Des structures sont mises en place afin d'encadrer de manière optimale les produits sanguins, avec la création de l'Agence Française du Sang en 1992, celle de groupements d'intérêt public en 1995 : Etablissement de Transfusion (ETS), Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS), Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), et en 2000, création de l'Etablissement Français du Sang. [5]

2. Composants sanguins disponibles et règles immunologiques de la transfusion sanguine.

La transfusion sanguine repose sur un principe originel simple : lorsqu'un malade manque de sang, seul le sang prélevé chez une autre personne peut compenser le déficit. Ce

principe est connu depuis fort longtemps, comme nous avons pu le constater dans une première partie. Si cet énoncé reposant sur le bon sens semble évident, il a toutefois fallu attendre les découvertes fondamentales de Karl Landsteiner au début du XXème siècle (définition des groupes sanguins du système ABO) pour que l'application de ce principe en médecine devienne réalité. Depuis, la place de la transfusion en thérapeutique n'a cessé de se conforter, tout en changeant d'aspect. Le sang est un tissu complexe, avec une phase cellulaire quantitativement et qualitativement importante, et une phase plasmatique non moins riche en molécules fonctionnelles. Or, il n'est pas toujours vrai qu'un malade ait besoin de l'ensemble des composants du sang. De cette constatation est né le concept à priori rationnel de transfusion sélective, la transfusion apportant alors au malade le seul (ou les seuls) composant(s) dont il a besoin. A ce moment, la transfusion est devenue la thérapeutique transfusionnelle, et le « transfuseur » peut maintenant disposer d'un grand nombre de produits sanguins en tant qu'arsenal thérapeutique (concentrés érythrocytaires, leucocytaires, plaquettaires, plasma...). Mais pour que les éléments sanguins ainsi transfusés gardent toute leur efficacité et soient bien tolérés, il est fondamental que la compatibilité immunologique entre donneur et receveur soit aussi bonne que possible, afin d'éviter des conséquences qui peuvent être dramatiques. Chaque produit sanguin présentant sa particularité sur le plan de l'immunologie transfusionnelle, il est donc indispensable de bien connaître les règles immunologiques avant de pratiquer toute transfusion. Nous allons étudier dans ce chapitre les composants sanguins actuellement disponibles, leurs indications principales et les règles immunologiques de leur transfusion. [6]

2.1.Les produits sanguins.

2.1.1. Propriétés des produits sanguins.

Si le terme de principe actif est rarement retenu dans le domaine de la transfusion, l'analogie avec le médicament au sens classique du terme semble finalement évidente : le sang et ses composants vont agir sur tel symptôme de la maladie, pallier telle carence, avoir des effets bénéfiques et des effets secondaires chez le malade. Cette perspective va permettre d'établir la classification des différents produits en fonction de leurs propriétés thérapeutiques.

Principes actifs	Propriétés thérapeutiques
Globules rouges	Transport et délivrance de l'oxygène
Granulocytes	Défense anti-microbienne
Lymphocytes	Reconstitution de l'immunité à médiation cellulaire
Plaquettes	Hémostase primaire
Albumine	Rétablissement du pouvoir oncotique
Fibrinogène	Coagulation (Facteur I)
Facteur VIII	Coagulation (Facteur anti-hémophilique A)
Facteur IX	Coagulation (Facteur anti-hémophilique B)
Immunoglobulines polyvalentes	Reconstitution de l'immunité humorale
Immunoglobulines spécifiques	Action spécifique vis-à-vis d'un germe donné
Anti-thrombine III	Cofacteur de l'héparine

2.1.2. Produits stables – Produits instables.

Il s'agit d'une classification initialement établie en se basant sur la conservation dans le temps des différents produits sanguins, et par le fait sur leur mode de préparation.

2.1.2.1. Produits stables.

Ils sont obtenus par fractionnement physicochimique et/ou chromatographique du plasma veineux. Il s'agit de :

- l'albumine
- le fibrinogène
- le facteur VII concentré
- le facteur VIII concentré
- le facteur IX concentré
- l'anti-thrombine III
- les immunoglobulines polyvalentes et spécifiques (anti-rubéole, anti-zona-varicelle, anti-varicelle, anti-coqueluche, anti-oreillons, antitétaniques, anti-HBs, anti-allergiques, anti-rabiques, anti-D).

Certains peuvent être obtenus à partir du sang placentaire : l'albumine et les immunoglobulines polyvalentes.

2.1.2.2. Produits instables.

Ce sont des produits cellulaires ou plasmatiques dont la valeur fonctionnelle varie pendant la conservation. Il est vrai que des globules rouges, mêmes conservés à 4°C, restent dotés d'un métabolisme, celui-ci faisant que leur valeur fonctionnelle respective à J0 (jour de prélèvement chez le donneur de sang) et à J35 (dernier jour légal d'emploi des globules rouges prélevés sur une solution d'adénine) n'ont strictement rien à voir.

Les produits instables sont les suivants :

- le sang total
- les concentrés érythrocytaires
    - standards
    - appauvris en leucocytes
    - déleucocytés
    - déplasmatisés
- les concentrés plaquettaires
    - standards
    - unitaires
- les concentrés unitaires de granulocytes
- le plasma
    - frais congelé
    - dépourvu de cryoprotéines
- les cryoprécipités congelés

Les produits instables laissent entrevoir les difficultés qu'il existe à envisager les produits sanguins comme on envisage les thérapeutiques classiques. En effet, si la notion de principe actif s'adapte bien aux produits sanguins, même si on l'utilise finalement assez peu, les règles de la pharmacopée ne s'appliquent dans ce domaine que difficilement. En effet, si on peut considérer un comprimé ou un soluté comme représentatif d'un lot, il est peu aisé

d'en faire de même pour un concentré de globules rouges (ou de plaquettes), qui constitue à lui seul un lot.

2.1.3. Les indications des différents produits sanguins.

Les indications des différents produits sanguins découlent des propriétés des principes actifs cités précédemment. On relève trois indications essentielles : la réanimation volémique et oxygénée, la correction des troubles de l'hémostase primaire et de la coagulation, la correction des déficits ou des perturbations des défenses immunitaires de l'organisme, en n'oubliant jamais le principe selon lequel le malade ne doit recevoir que le produit dont il a besoin.

2.1.3.1. Réanimation volémique et/ou oxygénée.

Celle-ci est assurée par le sang total, les concentrés érythrocytaires, le plasma frais congelé, le plasma dépourvu de cryoprotéines et l'albumine (principe actif oncotique contenu dans les trois dernières préparations).

× ***Le sang total :*** sang recueilli à partir d'un don unique, dans une poche en plastique contenant la solution anticoagulante et conservatrice. Il se conserve à 4°C pendant 35 jours. Ses indications sont de plus en plus limitées, il ne devrait plus être utilisé, à la rigueur, que pour remplacer le sang dans les premières heures d'une hémorragie brutale importante avec choc hypovolémique où il rétablit le volume sanguin perdu afin d'obtenir une tension artérielle satisfaisante, et où il répare une anémie profonde par apport de globules rouges. Dans les autres cas, seul le composant cellulaire et /ou plasmatique faisant défaut doit être prescrit.

× ***Le concentré érythrocytaire :*** il provient d'un prélèvement de sang total dont le plasma a été enlevé par centrifugation. C'est le composant sanguin de loin le plus utilisé ; il trouve ses indications dans le domaine chirurgical en pré-, per- et post-opératoire, mais aussi dans le domaine médical. Il apporte un certain volume (250mL), il fournit des globules rouges dont la fonction est le transport et la délivrance de l'oxygène chez le malade anémié. Deux composés chimiques lui sont indispensables : l'ATP (adénosine triphosphate) qui lui donne sa

déformabilité, lui permettant ainsi de circuler à travers des vaisseaux de diamètre inférieur à celui d'une hématie, et le 2-3 DPG (diphosphoglycérate) qui permet la délivrance de l'oxygène aux tissus en se fixant sur le tétramère d'hémoglobine. Lors du stockage des concentrés érythrocytaires, il est donc essentiel de maintenir ces deux composés à des taux satisfaisants, c'est le rôle des solutions de conservation, qui permettent une conservation à 4°C de 21 jours (sans adjonction d'adénine, précurseur de l'ATP) et de 35 jours avec adjonction d'adénine. Ces concentrés sont indiqués dans toutes les anémies importantes, où la masse globulaire est diminuée et le volume plasmatique augmenté par rapport à la normale : dans ce cas seules les hématies sont nécessaires pour restituer la capacité de transport de l'oxygène. Nous envisagerons par la suite les différentes variantes de concentrés érythrocytaires qui existent.

× ***Le plasma frais congelé :*** il provient d'un seul donneur, il est séparé des constituants cellulaires dans les 6 heures qui suivent le prélèvement par centrifugation, il est congelé immédiatement et conservé à -30°C. Son indication est principalement la correction des troubles de la coagulation, par l'apport de facteurs plasmatiques.

× ***Le plasma dépourvu de cryoprotéines :*** il est séparé à partir d'un plasma frais congelé, dans certaines conditions de température, de façon à précipiter certaines protéines (facteur VIII et fibrinogène). Le surnageant est alors recongelé : c'est le plasma dépourvu de cryoprotéines. Il est indiqué dans la restauration du volume plasmatique et de la pression oncotique.

× ***L'albumine :*** principale protéine plasmatique (40 à 50 g/L), elle assure 80 % du pouvoir oncotique du plasma en retenant l'eau dans le milieu intravasculaire. L'apport d'1 g d'albumine permet d'augmenter le volume circulatoire de 17 mL. Elle est obtenue par fractionnement du plasma humain à l'éthanol, elle est chauffée à 60°C pendant 10 heures, ce qui élimine tout risque de transmission de maladie virale. Ses principales indications sont les états d'hypovolémie aiguë que l'on rencontre dans les brûlures étendues et les états de déficit oncotique aigu se traduisant par des oedèmes dus à la fuite des liquides intravasculaires.

2.1.3.2. Correction des troubles de l'hémostase primaire et de la coagulation.

Ces troubles résultent de déficits plaquettaires, congénitaux ou acquis, quantitatifs ou qualitatifs, et de déficits en facteurs de la coagulation. Leur correction fait appel à l'utilisation des concentrés plaquettaires, de plasma frais congelé, de cryoprécipité congelé, de concentrés de facteur VIII, de facteur VII, de facteur IX et d'antithrombine III.

× ***Le concentré de plaquettes :*** utilisé dans le cas de thrombopénie par défaut de production (ce que l'on rencontre dans les leucémies), dans certaines thrombopénies par consommation et de façon plus générale en traitement préventif ou curatif des saignements par déficit plaquettaire. Il existe deux types de concentrés de plaquettes : le concentré standard (suspension de plaquettes obtenue à partir d'une unité de sang total et contenant 6.10^{10} plaquettes par unité, chaque transfusion nécessitant l'emploi de plusieurs unités provenant de donneurs différents, donc aucune compatibilité concernant les antigènes HLA et/ou les antigènes spécifiques des plaquettes n'est possible) et le concentré unitaire (suspension de plaquettes obtenue par cytaphérèse à partir du sang circulant d'un seul donneur et contenant en moyenne 5.10^{11} plaquettes).

× ***Le plasma frais congelé :*** il peut servir au rétablissement des fonctions coagulantes (voir ci-dessus).

× ***Le fibrinogène :*** produit sanguin constitué de la fraction de plasma contenant du fibrinogène ; sa concentration est d'au moins 10 g/L. Il est indiqué dans les syndromes de défibrination.

× ***Le cryoprécipité congelé :*** fraction de protéines plasmatiques restant insoluble après décongélation d'un plasma préalablement congelé à une température inférieure à -30°C et qui contient le fibrinogène et le facteur VIII (anti-hémophilique A). Indiqué dans les déficits acquis ou congénitaux en fibrinogène, ce cryoprécipité était utilisé dans la prévention et le traitement des hémorragies chirurgicales ou traumatiques de l'hémophilie A et de la maladie de Willebrand, mais les hémophiles l'ont réfuté en raison des risques de transmission de virus qu'il représente.

× ***Le concentré de facteur VIII :*** fraction de plasma contenant au moins 25 U/mL de facteur VIII coagulant qui se présente sous forme lyophilisée ; des préparations chauffées ou traitées par des solvants détergents, de très haute qualité sont désormais mises à la disposition des hémophiles. Il a les mêmes indications que le cryoprécipité congelé, mais sous un plus faible volume et ayant une conservation plus facile (à +4°C), il convient mieux au traitement des hémophiles.

× ***Le concentré de facteur VII :*** fraction de plasma contenant le facteur VII à une concentration minimale de 25 U/mL, indiqué dans le traitement des accidents hémorragiques liés au déficit en proconvertine.

× ***Le concentré de facteur IX ou PPSB :*** fraction de plasma contenant le facteur IX à une concentration de 20 U/mL et les facteurs II, X et VII à des concentrations variables. Il est indiqué dans le traitement des accidents hémorragiques de l'hémophilie B et ceux occasionnés par une surcharge en AVK (anti-vitaminiques K : anticoagulant), et plus rarement dans l'insuffisance hépatocellulaire grave.

× ***L'antithrombine III :*** c'est le co-facteur de l'héparine ; utilisée pour pallier un déficit en ce composé, situation qui augmente pour le malade le risque thrombo-embolique.

2.1.3.3. Correction des déficits ou des perturbations des défenses immunitaires de l'organisme.

Ces déficits concernent le domaine cellulaire avec un déficit acquis des polynucléaires neutrophiles, le domaine humoral par un déficit acquis ou héréditaire des immunoglobulines, le domaine de la défense anti-virale dont la correction de certains troubles est possible par l'injection d'interféron (d'origine leucocytaire). Trois produits sanguins sont concernés.

× ***Le concentré unitaire de granulocytes :*** il est préparé par cytaphérèse à partir d'un seul donneur, contient en moyenne $2{,}5.10^{10}$ leucocytes par unité et est utilisé dans les neutropénies avec ou sans infection reconnue (leucémie, chimiothérapies lourdes), pour éviter

les risques de choc infectieux, hautement probable si le taux de polynucléaires est inférieur à 500/mm^3 (taux normal : 3 000 à 7 500 /mm^3).

× ***Les immunoglobulines :*** elles sont préparées lors du fractionnement du plasma en différents composants. Elles peuvent être spécifiques si elles sont préparées à partir du plasma de donneurs immunisés contre tel ou tel antigène, indiquées alors dans la prophylaxie ou l'atténuation des formes sévères de maladies virales ou infectieuses : anti-rubéole pour la prévention des atteintes fœtales chez la femme enceinte, anti-oreillons dans la prévention de la maladie chez l'adolescent, anti-D dans la prévention de l'allo-immunisation, anti-varicelle-zona dans la prévention de la varicelle, anti-HBs dans la prévention de l'hépatite virale B, anti-tétanique,etc. Elles sont dites polyvalentes lorsqu'elles sont préparées à partir du plasma d'au moins 1 000 donneurs, ce qui permet d'avoir une gamme étendue de spécificités anticorporales dans la préparation ; elles sont alors utilisées dans les déficits immunitaires dus à un défaut d'immunoglobulines, déficits constitutionnels ou acquis (choc hémorragique, hémopathie maligne).

× ***Le facteur de transfert :*** c'est la substance contenue dans les leucocytes humains qui est susceptible de transférer l'hypersensibilité retardée (immunité à médiation cellulaire) manifestée vis-à-vis de certains antigènes par le donneur de leucocytes à un receveur de leucocytes qui ne présente pas de réaction retardée à ces mêmes antigènes. Cet immunomodulateur est utilisé dans la sclérose en plaques. Il est peu utilisé.

2.2.Les règles immunologiques de la transfusion.

Puisque les groupes sanguins démontrent que nous sommes tous différents, la transfusion du sang d'un individu à un autre apparaît comme un défi à la nature. Il va donc falloir contourner cet obstacle du polymorphisme.

La transfusion consiste à transfuser le sang, ou l'un de ses composants, d'un sujet sain, appelé le donneur, à un sujet malade ou blessé, un patient appelé le receveur. Naguère, on transfusait le sang entier ou total. Désormais, on ne transfuse que les composants du sang. Il peut s'agir de cellules (globules rouges, plaquettes, globules blancs). Il peut aussi s'agir des protéines du plasma (albumine, immunoglobulines, anticorps, protéines de la coagulation). On apporte ainsi au patient ce dont il a besoin. Les groupes sanguins sont évidemment à la base

de la sélection des donneurs, comme nous avons pu le constater dans une première partie où nous avons étudié l'histoire de la transfusion sanguine, transfusion dont l'essor a été permis suite à la découverte fondamentale de Karl Landsteiner au début du XX^{ème} siècle [7].

Nous allons énoncer dans ce chapitre les règles immunologiques de la transfusion de produits dits instables, dont on a cité la liste précédemment. Pour les produits stables, aucune indication de groupes sanguins n'est requise, et la sécurité transfusionnelle immunologique de ces produits est un domaine qui concerne les centres de fractionnement et l'industrie biologique transfusionnelle. Pour les produits instables, l'existence de groupes sanguins, c'est-à-dire de molécules génétiquement induites à la surface des cellules sanguines et différents d'un individu à l'autre, dicte des règles transfusionnelles très précises. Ces règles immunologiques ne sont pas les mêmes dans le système érythrocytaire que dans le domaine plaquettaire et leucocytaire ou dans le domaine plasmatique.

La règle de compatibilité est simple, c'est une règle d'or : il ne faut pas qu'un antigène du donneur rencontre son anticorps chez le receveur. L'anticorps dangereux est donc celui du receveur.

2.2.1. Les globules rouges.

Lors de la transfusion de globules rouges, les précautions immunologiques à respecter ont deux objectifs distincts : la prévention d'un accident hémolytique immédiat, et la prévention de l'allo-immunisation. Les échecs du premier objectif peuvent être liés à une erreur technique (mauvaise exécution d'un examen) ou administrative (erreur d'identification ou de transcription). Ceux du deuxième objectif sont liés à la capacité de réponse immunitaire du receveur aux allo-antigènes érythrocytaires et à l'absence de sélection du produit sanguin sur le plan antigénique. (Voir en annexe 1).

Les diverses étapes du circuit Donneur – Produit sanguin – Receveur
aboutissant à la transfusion érythrocytaire.

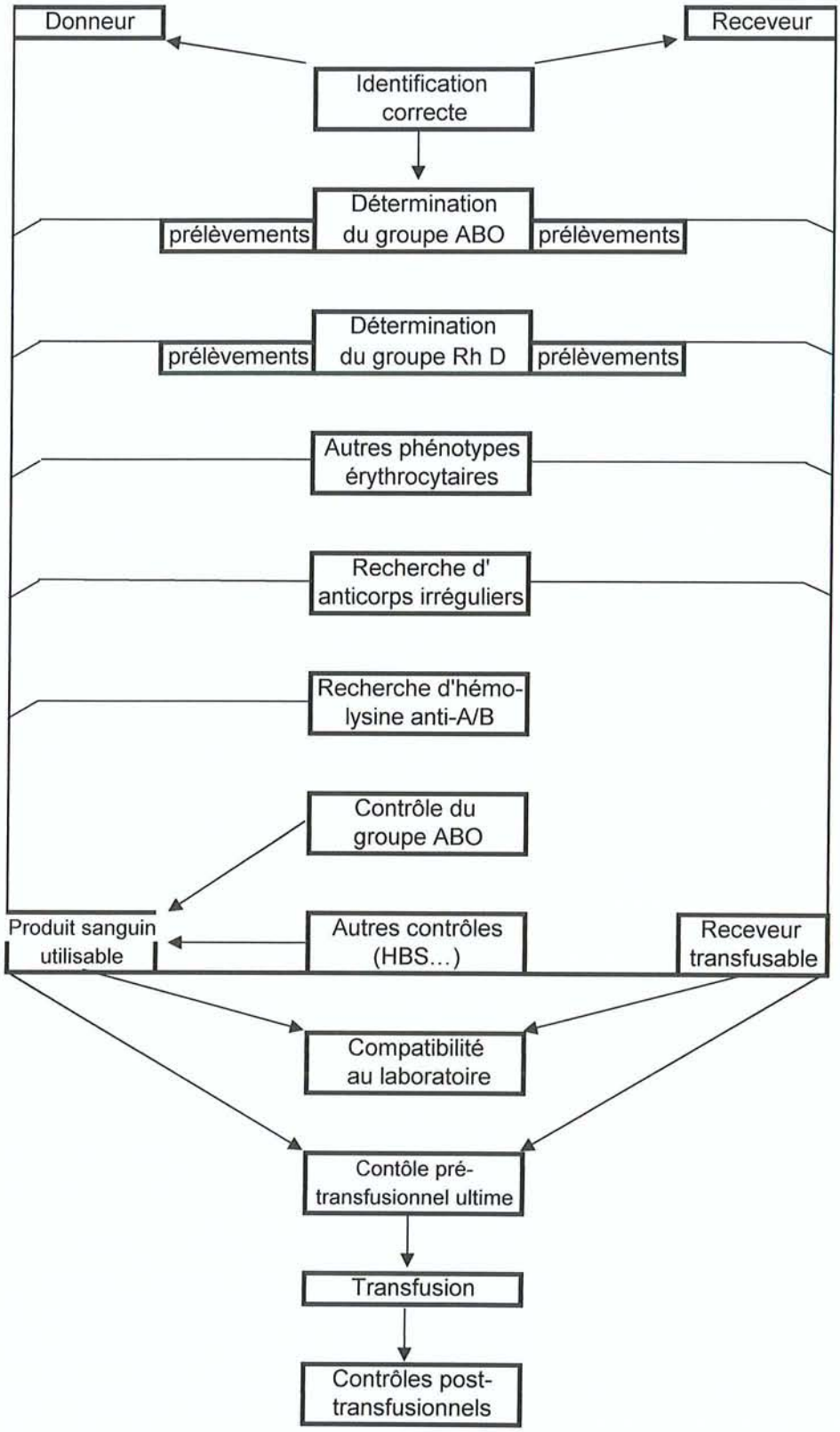


tableau emprunté à B.GENETET, G.ANDREUX, J-M BIDET - Aide mémoire de transfusion - Flammarion - Med, Scienc.p.169

Annexe 1

2.2.1.1. Prévention de l'accident hémolytique immédiat.

× Mécanismes de l'accident.

Les anticorps en cause sont des anticorps existant chez le receveur et mis en présence de globules rouges qui portent l'antigène contre lequel sont dirigés ces anticorps. Deux mécanismes immunologiques variant selon la nature de l'anticorps donnent lieu à deux types d'accidents :

- hémolyse intravasculaire : un anticorps de type IgM se fixe sur les globules rouges transfusés, ce qui entraîne la fixation d'une protéine plasmatique, le complément, et provoque des lésions membranaires des hématies, aboutissant à leur destruction dans la circulation sanguine, donnant lieu à une hémolyse intravasculaire brutale. Dans 75 % des cas, cette hémolyse est le fait des anticorps du système ABO.

- hémolyse extravasculaire : des anticorps de type IgG sont fixés sur les globules rouges qui sont dits sensibilisés. Ils seront phagocytés au niveau du système des phagocytes mononucléés du foie ou de la rate et disparaîtront de la circulation.

× Prévention.

Il est impératif de respecter l'antigénocompatibilité dans le système ABO afin d'éviter un accident hémolytique immédiat, qui peut être mortel. Il importe donc que la transfusion soit :

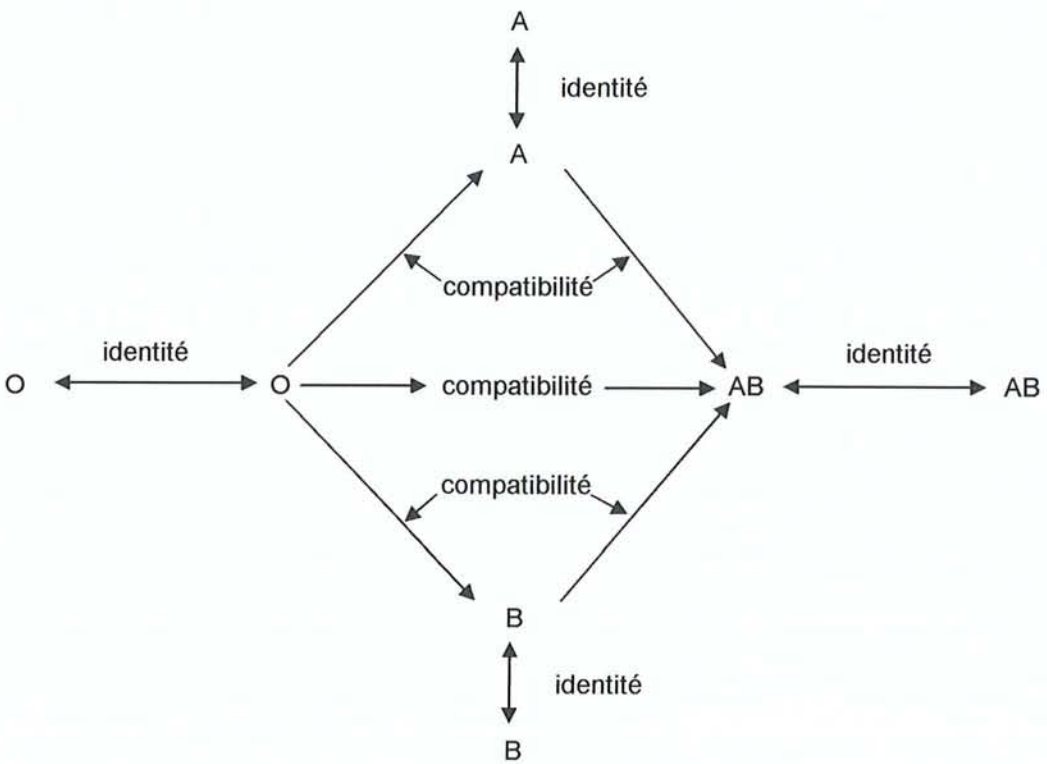
- identique, c'est-à-dire que :
  - → le malade O reçoive du sang O
  - → le malade A reçoive du sang A
  - → le malade B reçoive du sang B
  - → le malade AB reçoive du sang AB
- ou compatible, c'est-à-dire que :
  - → du sang O soit transfusé en cas de besoin à des receveurs A, B ou AB
  - → du sang A soit transfusé en cas de besoin à des receveurs AB
  - → du sang B soit transfusé en cas de besoin à des receveurs AB

Ces notions sont résumées dans le schéma « Sécurité transfusionnelle dans le système ABO » en annexe 2. L'anticorps du receveur est essentiel : dans le cas d'incompatibilité ABO, Mollison a montré que plus de 90 % des hématies incompatibles transfusées sont détruites

Antigénocompatibilité dans le système ABO.

Sécurité transfusionnelle.

La transfusion érythrocytaire.



Annexe 2

dans les deux minutes suivant leur injection. Les anticorps du donneur sont en principe sans danger pour les hématies du receveur car partiellement adsorbés sur les antigènes tissulaires A ou B de la paroi vasculaire et dilués dans le plasma. Mais il n'en est pas toujours ainsi, notamment lors de transfusions massives et dans le cas de « donneurs dangereux ». Le « donneur dangereux » est un sujet de groupe O ou B, plus exceptionnellement A, qui possède, outre ses anticorps naturels – c'est-à-dire préexistants à toute stimulation antigénique par transfusion ou grossesse -anti-A et/ou anti-B, des anticorps anti-A et/ou anti-B d'origine immune appelés hémolysines, non neutralisables par les substances solubles de groupes sanguins. La transfusion d'un tel sang O à des receveurs A (ou B) peut provoquer un accident hémolytique sévère. Donc, en pratique, si pour une raison de pénurie au niveau des stocks, on se trouve dans la nécessité de transfuser du sang O à un malade A ou B, il faut tout d'abord s'assurer de l'absence d'hémolysines chez le donneur. Puis différents problèmes se posent selon le volume transfusé (transfusion massive ou quelques unités de sang) et selon la nature du produit injecté : sang total, concentrés érythrocytaires prélevés sur solutions classiques ou contenant une solution additive (SAG, SAG Mannitol, ADSOL). Le contenu en plasma varie pour ces trois produits, il est respectivement de 200 mL pour le sang total, 60 mL pour le second cas et de 30 mL pour le dernier. L'apport d'anti-A et d'anti-B lors de la transfusion massive de sang O à un receveur A ou B constituant un danger, il est recommandé d'utiliser des concentrés érythrocytaires contenant le moins possible de plasma, voire de neutraliser les anticorps naturels avec des substances solubles de groupe sanguin dites de Witebsky (10 mL de substance sont suffisants pour neutraliser les anticorps contenus dans 200 mL de plasma).

Le respect d'antigéno-compatibilité ABO est donc assuré par les examens suivants :

- détermination des groupes sanguins ABO du donneur, du receveur et du produit sanguin.

- recherche d'éventuelles hémolysines anti-A et/ou anti-B dans le plasma du donneur.

- contrôle pré-transfusionnel ultime : vérification qui se pratique au lit du malade (concordance entre l'identité du malade et les renseignements portés sur la carte de groupe sanguin, entre le groupe mentionné sur cette carte et l'étiquette de l'unité de sang à transfuser).

Toutefois des anticorps, naturels ou immuns, différents des anticorps du système ABO peuvent être à l'origine d'accidents de transfusion de gravité variable. Afin de prévenir de tels accidents, deux examens de laboratoires s'imposent : dans un premier temps la recherche d'anticorps irréguliers, où on va mettre en présence le sérum du receveur susceptible de contenir des anticorps avec un panel d'hématies phénotypées dans les différents systèmes

érythrocytaires et rassemblant les différentes possibilités antigéniques. Cette recherche peut se faire par différentes techniques (emploi d'enzymes protéolytiques telles que la trypsine, la papaïne qui vont libérer des fragments polypeptidiques appartenant aux glycoprotéines membranaires ce qui favorise le rapprochement des hématies par diminution de leur charge électrique ; technique d'immuno-hématologie avec le test de Coombs : test à l'antiglobuline qui permet de révéler la présence d'un anticorps spécifique fixé sur l'antigène correspondant à la surface de l'hématie). Un ou plusieurs anticorps irréguliers peuvent ainsi être identifiés dans le sérum du malade et il conviendra de n'apporter à ce malade que du sang dépourvu du (des) antigène(s) correspondant(s). Dans un deuxième temps, on pratiquera une épreuve de compatibilité, plus personnalisée puisqu'elle consiste à mettre en présence le sérum du malade avec les globules rouges qu'il va éventuellement recevoir : toute agglutination ou hémolyse observée avec un échantillon fera rejeter la poche correspondante pour la transfusion.

2.2.1.2. Prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

- Définition, circonstances d'apparition et conséquences.

L'allo-immunisation correspond à la formation d'anticorps chez un individu d'une espèce donnée contre un antigène d'un autre individu de la même espèce et qu'il ne possède pas. Le polymorphisme génétique ainsi que l'immunogénicité de certains antigènes érythrocytaires sont les causes de l'allo-immunisation. Lorsqu'un patient reçoit, par transfusions, les globules rouges d'un autre individu, il est mis en présence d'antigènes qu'il ne possède pas, et son système immunitaire, en face de ces cellules étrangères, aura tendance à défendre l'organisme contre cette intrusion et à fabriquer des anticorps (réponse immunitaire à médiation humorale). L'allo-immunisation chez l'homme s'observe dans deux situations que sont les transfusions et les grossesses, sachant qu'il est possible de provoquer une allo-immunisation par transplantation du fait de l'existence de certains antigènes érythrocytaires sur les tissus. Donc, en théorie, l'allo-immunisation se produit quand il y a eu introduction d'antigènes étrangers dans l'organisme ; mais heureusement, il ne s'agit pas là d'une règle, d'abord parce qu'il existe un conditionnement génétique de la réponse immune, c'est-à-dire que les aptitudes à s'immuniser contre tel ou tel antigène sont variables d'un individu à l'autre : on peut être bon ou mauvais répondeur. D'autre part, l'existence d'une allo-immunisation est fonction du pouvoir des antigènes de groupes sanguins à faire fabriquer des anticorps par l'organisme, c'est leur immunogénicité, les antigènes les plus immunogènes

étant D, Kell, E, etc. Mais d'autres facteurs peuvent favoriser la survenue d'une allo-immunisation : le sexe (la femme s'immunise deux fois plus que l'homme, en écartant le rôle des grossesses bien sûr), certaines maladies entraînant un dysfonctionnement immunitaire telles que la cirrhose, le nombre de transfusions qui multiplie le nombre de stimulations antigéniques et l'existence préalable d'allo-anticorps.

En pratique, les conséquences d'une allo-immunisation peuvent compromettre l'avenir transfusionnel du patient (risque d'aboutir à une véritable impasse transfusionnelle tant les anticorps sont nombreux, réduisant d'autant les donneurs compatibles) mais également l'avenir obstétrical de la patiente qui pourra craindre pour sa descendance la survenue d'une maladie hémolytique néonatale si le ou les anticorps qu'elle possède sont dirigés contre des antigènes portés par le fœtus. Notons également que les anticorps ne seront plus détectables sérologiquement, mais qu'ils peuvent se réactiver très vite et donner lieu à une hémolyse retardée des hématies incompatibles transfusées, d'où l'intérêt de tenir à jour une fiche transfusionnelle où seront notées les transfusions antérieures et les résultats des recherches d'anticorps effectuées à ce moment là.

× Prévention de l'allo-immunisation.

Dans le but de prévenir l'allo-immunisation, il serait souhaitable de respecter la compatibilité antigénique entre donneur et receveur dans les systèmes Rhésus, Kell, voire Duffy, Kidd. Cette politique transfusionnelle s'impose lorsqu'il s'agit de sujets jeunes, de transfusés chroniques, de femmes en période d'activité génitale et quand le patient possède déjà un anticorps d'immunisation (dans ce dernier cas, il convient non seulement d'apporter un sang dépourvu de l'antigène en cause, mais aussi dépourvu des antigènes les plus immunogènes).

Dans le domaine érythrocytaire, la sécurité transfusionnelle peut être obtenue au prix du respect de certaines règles immunologiques à appliquer avant toute transfusion :

- groupage correct du sang du receveur et du donneur.
- contrôle immunologique ultime au lit du malade.
- recherche systématique des anticorps irréguliers chez le receveur.
- épreuve de compatibilité croisée.
- sélection immunologique du produit à transfuser (phénotypage).
- sélection des donneurs de groupe O dont le plasma contient des anticorps hémolysants (hémolysines, anti-A et anti-B)

Il peut être utile d'appliquer certains principes afin d'éviter certaines erreurs :

- jamais de transmission téléphonique de résultat de groupe sanguin.

- minimum de transcription des résultats de laboratoire.

- minimum de documents transfusionnels en circulation : l'utilisation d'un dossier unique est vivement recommandée.

- maximum de contrôles des résultats d'examens de laboratoires.

2.2.2. Les plaquettes.

Les deux types de produits sanguins plaquettaires (concentré plaquettaire standard et concentré unitaire de plaquettes) ont les mêmes contaminants : plasma, leucocytes et hématies. La compatibilité antigénique dans le système ABO est conseillée, cependant le non-respect de cette compatibilité est possible, à condition que le volume d'hématies soit faible (<5mL) afin d'éviter un risque d'accident transfusionnel et que le receveur ne possède pas d'anticorps immuns anti-A et anti-B, ce qui rendrait la transfusion de plaquettes inefficace. Dans le cas où la recherche d'anticorps immuns anti-A et anti-B serait positive, seules les plaquettes ABO compatibles seront utilisées. Dans la mesure où les plaquettes sont injectées avec une quantité plus ou moins importante de plasma, il convient également de s'assurer de l'absence d'anticorps anti-A et/ou anti-B chez le donneur, toujours dans le cas d'une transfusion de plaquettes ABO incompatible. La compatibilité Rhésus (D) doit en principe être respectée pour éviter une allo-immunisation anti-D. Dans le cadre d'une obligation de transfuser des plaquettes Rhésus positif à des patents Rhésus négatif, une prévention de cette allo-immunisation s'impose par injection d'une dose standard d'immunoglobulines anti-D.

2.2.3. Les granulocytes.

Le concentré unitaire de granulocytes humains connaît les mêmes règles immunologiques de transfusion que les plaquettes.

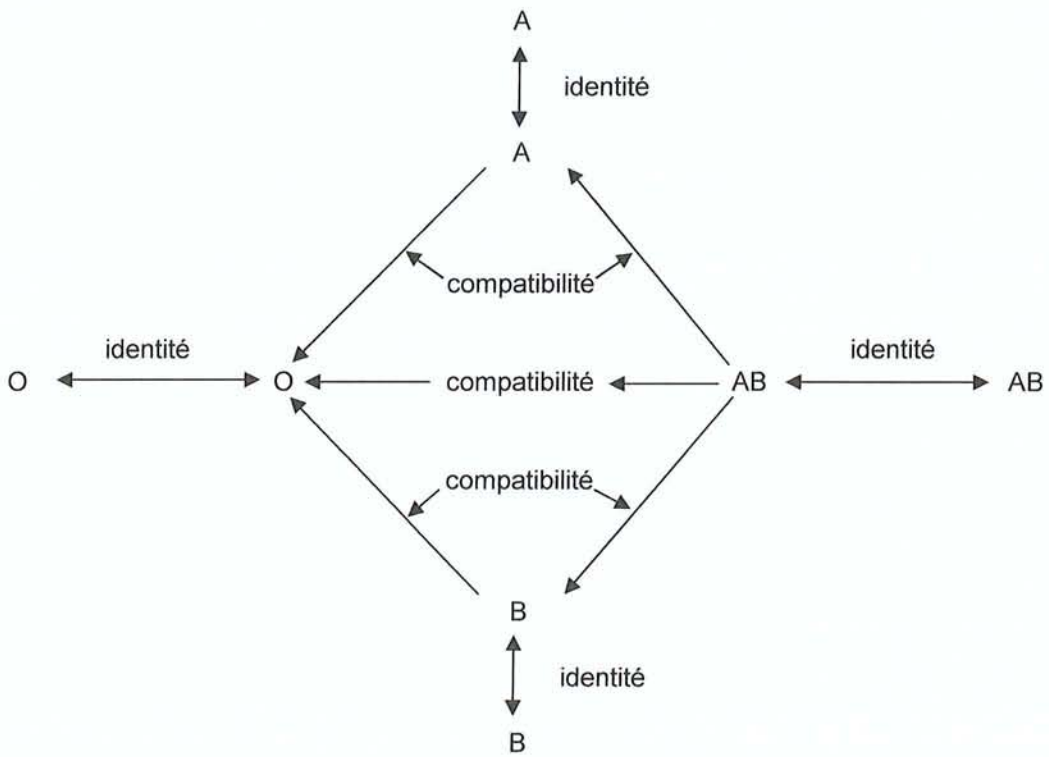
2.2.4. Le plasma.

Les règles théoriques de compatibilité dans le système ABO sont inverses des règles de la transfusion érythrocytaire (voir en annexe 3). En pratique, la compatibilité ABO est dans la plupart des cas respectée : cependant s'il s'agit d'une transfusion de faible volume, l'emploi

Antigénocompatibilité dans le système ABO.

Sécurité transfusionnelle.

La transfusion de plasma.



Annexe 3

de plasma ABO incompatible ne posera pas de problème. Dans le cas de transfusion massive ou dans le cas de transfusion du nouveau-né, cette compatibilité doit être respectée.

Les préparations de plasma sont contaminées par des taux très faibles de globules rouges (Hb < 0.05 g/L). Certains centres préconisent la compatibilité Rhésus en tenant compte d'éventuelles préparations de plasma qui dépassent parfois ce taux, afin de prévenir une immunisation anti-D chez le jeune enfant et chez la femme en période d'activité génitale. On ne pratique aucune sélection immunologique pour les autres systèmes de groupes sanguins, compte tenu de la quasi-inexistence de globules rouges ou autres cellules dans la préparation.

3. Les différents types de concentrés de globules rouges.

3.1. Les différents types de concentrés de globules rouges disponibles.

3.1.1. Le sang total.

Il s'agit d'un produit qui a été très majoritairement utilisé, mais dont les indications sont aujourd'hui très limitées, notamment pour des raisons liées à la qualité et à la disponibilité du produit. Au cours de la conservation du sang total, les lésions dues au stockage des constituants plasmatiques et cellulaires (globules rouges, plaquettes) sont considérablement plus importantes que lors de la conservation des produits correspondants (concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes, plasma frais congelé), préparés à partir du don du sang. Ces lésions de stockage sont responsables d'une diminution de l'efficacité thérapeutique du produit transfusé : diminution de la recirculation des globules rouges et des plaquettes, diminution de la concentration des facteurs de la coagulation. Pour avoir la même efficacité thérapeutique que l'association d'un concentré de globules rouges et d'un plasma frais congelé, il faudrait avoir recours à du sang total conservé moins de 24 heures après le don, délai irréaliste du fait des analyses effectuées sur chaque don de sang : groupage ABO et RH1 (Rh D), phénotypage RH(Rh) et KELL, dépistage viral (pour les virus VIH et VHC), éventuellement bilan parasitaire.

3.1.2. Le concentré de globules rouges.

Il s'agit d'une suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total. Un CGR contient une quantité résiduelle de plasma, de plaquettes ainsi que de leucocytes ($\leq 5.10^9$). Ce produit n'est plus utilisé en France actuellement que dans des programmes spécifiques de transfusion pré-greffe d'organe (effet immunomodulateur lié à la présence de leucocytes).

3.1.3. Le concentré de globules rouges d'aphérèse homologue.

Il est obtenu par séparation des globules rouges et du plasma à l'aide d'un séparateur de cellules. On peut par ce moyen obtenir deux CGR issus d'un même donneur (sous réserves du respect de critères restrictifs d'éligibilité au don : poids supérieur à 65 kg, taille supérieure à 1.65 m et concentration d'hémoglobine supérieure ou égale à 13.5 g/dL), ce qui permet de réduire l'exposition de patients transfusés itératifs (cas des patients porteurs d'une thalassémie majeure). Ce CGR est systématiquement transformé avant utilisation par déleucocytation et ajout d'une solution supplémentaire de conservation.[8]

Avant leur distribution, les produits érythrocytaires peuvent subir une ou plusieurs transformation(s) ou recevoir une ou plusieurs qualification(s).

3.2.Les transformations applicables aux produits érythrocytaires.

Une transformation est une opération qui modifie en quantité (nombre de cellules, volume, milieu de suspension) ou en qualité (déplasmatisation, déleucocytation, etc.) les caractéristiques du produit. Une transformation peut modifier la durée de conservation du produit avant utilisation. Les transformations sont associables entre elles, et cumulables aux qualifications.

Liste des transformations et qualifications applicables aux produits érythrocytaires.[9]

TRANSFORMATIONS	QUALIFICATIONS
Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide	Phénotypé
Déleucocytation	Compatibilisé
Déplasmatisation	CMV négatif
Cryoconservation	
Préparation pédiatrique	
Réduction de volume	
Sang total reconstitué	

3.2.1. Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide.

Il est de règle d'ajouter une solution supplémentaire de conservation en phase liquide à la préparation des CGR, permettant ainsi d'allonger leur durée de conservation, la réalisation systématique de cette transformation étant justifiée par de nombreuses études menées entre 1960 et 1984. La solution SAGM (Saline Adénine Glucose Mannitol), actuellement la plus utilisée, permet après 42 jours de conservation une recirculation moyenne des globules rouges après 24 heures de 77.4 ± 4.7 %.[10].

La principale crainte à l'emploi de cette solution était la précipitation théoriquement possible dans les tubules rénaux de métabolites peu solubles de l'adénine. Cette toxicité n'a en fait jamais été observée en pratique clinique. La seule situation clinique où certaines craintes persistent à l'usage de ces solutions supplémentaires de conservation est la période néonatale dans les cas de transfusion massive (≥ 1 masse sanguine), ce qui conduit du fait d'un accord professionnel, à recommander dans ce contexte des produits dits « frais », c'est-à-dire conservés 3 à 7 jours au maximum. [11]

Le CGR avec solution supplémentaire de conservation en phase liquide (« CGR SAGM ») doit donc être considéré comme le produit érythrocytaire de base, utilisable dans quasiment toutes les situations cliniques. On parle de CGR standard.

3.2.2. Déleucocytation.

La déleucocytation des CGR est obtenue par filtration soit du sang total, soit du CGR après séparation du plasma. En France, la déleucocytation est toujours réallisée au cours du processus de préparation du CGR et non au lit du malade transfusé. Elle a donc toujours lieu avant la période de stockage du CGR. Cette méthode permet d'assurer une déleucocytation plus efficace et une régularité des performances beaucoup plus grande que la déleucocytation au lit du malade. Si les valeurs « seuil » du nombre de leucocytes résiduels sont difficiles à définir, il est clair que les bénéfices cliniques attendus en dépendent.

Les CGR standards contiennent 2 000 à 5 000.10^6 leucocytes. Les CGR déleucocytés en contenaient moins de 5.10^6 en 1990 et moins de 1.10^6 en 1992. Cette dernière exigence est actuellement appliquée dans la réglementation française[12], la médiane des leucocytes résiduels se situant autour de 0,04.10^6 par CGR.

La présence de leucocytes dans les CGR peut interférer avec les lésions de conservation des globules rouges. Sur le plan clinique, les leucocytes peuvent être à l'origine de nombreux autres effets secondaires [13]:

- réactions d'intolérance immédiate à type de frissons-hyperthermie,
- transmission directe de micro-organismes variés (virus, bactéries),
- réactivation virale chez le receveur,
- stimulation allogénique dans les systèmes de groupes sanguins portés par les leucocytes,
- réaction du greffon contre l'hôte aiguë chez les receveurs immuno-incompétents,
- état d'immuno-suppression post-transfusionnelle.

Les avantages attendus de cette transformation ont conduit, en 1996, le Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle à recommander la pratique systématique de la déleucocytation. Il s'agit d'une obligation réglementaire en France depuis le 1er avril 1998.[14]

3.2.2.1. Les intérêts de la déleucocytation.

3.2.2.1.1. Déleucocytation et lésions de stockage des globules rouges.

La déleucocytation, à condition d'être pratiquée précocement après le prélèvement de sang du donneur, permet de diminuer les lésions de stockage, du fait de la présence d'enzymes d'origine leucocytaire ayant un effet délétère sur les globules rouges car à l'origine d'une hémolyse au cours de la conservation.[15]

3.2.2.1.2. Déleucocytation et réactions d'intolérance-hyperthermie après transfusion de CGR.

Le syndrome frissons-hyperthermie, ou réaction fébrile non hémolytique, est défini comme une élévation thermique de 1°C ou plus, survenant en même temps que la transfusion ou à son décours immédiat, après exclusion des autres causes de fièvre. Des études décrivant une corrélation entre la quantité de leucocytes transfusés et l'élévation thermique post-transfusionnelle ont été menées dans les années 50. Les résultats de ces travaux ont été généralisés à tort par la suite, sans tenir compte de leur fragilité eu égard aux effectifs réduits de patients étudiés (une étude était basée sur les travaux menés sur 8 personnes...) et aux conclusions hâtives qui en étaient tirées (seulement 65 % des patients d'une étude ayant présenté des réactions fébriles post-transfusionnelles étaient porteurs d'anticorps dirigés contre les leucocytes). D'autres études ont été menées, notamment des études rétrospectives qui ont permis de mener à la conclusion suivante : l'effet de la déleucocytation systématique des CGR avant stockage sur les réactions de frissons-hyperthermie chez les patients transfusés montre une réduction sensible (d'un facteur 4) de la fréquence de ces réactions.[16]

3.2.2.1.3. Déleucocytation et prévention de la transmission de micro-organismes.

La transmission de virus par transfusion peut se faire soit par le plasma (virémie plasmatique), soit par des cellules infectées (leucocytes principalement) selon la phase de

l'infection et la répartition des virus dans le sang. Il est établi que la déleucocytation est efficace dans la prévention de la transmission des virus intraleucocytaires stricts, tels que le CMV (infectant les granulocytes et les monocytes) et probablement les virus HTLV (infectant les lymphocytes T). Mais il est possible qu'elle puisse aussi contribuer à améliorer la sécurité vis-à-vis des virus à la fois intra- et extracellulaires (virus des hépatites, VIH) en diminuant la charge virale. Elle pourrait alors contribuer à diminuer les risques de transmission virale liés d'une part à la phase de séroconversion non détectée par les tests de dépistage sur les dons, et d'autre part, à l'absence de tests de dépistage.[17]

3.2.2.1.4. Déleucocytation et réactivation virale.

De nombreuses études suggèrent fortement l'existence d'une réactivation virale liée à la transfusion de CGR, sans toutefois démontrer que les leucocytes en sont effectivement responsables.[18]

3.2.2.1.5. Déleucocytation et allo-immunisation anti-HLA

L'allo-immunisation contre les antigènes leucocytaires est définie comme la formation d'anticorps contre les antigènes HLA de classe 1 présents sur les cellules nucléées et les plaquettes. La fréquence de l'immunisation anti-HLA est difficile à évaluer parce que la susceptibilité à développer une allo-immunisation est liée à de multiples facteurs (nombre de leucocytes transfusés, antécédents transfusionnels et de grossesses, âge, pathologies associées, etc.).

Les conséquences de l'allo-immunisation sont la survenue de réactions fébriles non hémolytiques et d'un état réfractaire aux transfusions de plaquettes.

De nombreuses études montrent un effet favorable de la déleucocytation pour la prévention de l'allo-immunisation anti-HLA et de l'état réfractaire aux transfusions de plaquettes. Cette prévention est cependant incomplète.[19]

3.2.2.1.6. Déleucocytation et effets immunosuppresseurs de la transfusion sanguine.

Les effets immunosuppresseurs de la transfusion, bénéfiques pour la survie des greffons rénaux, sont connus depuis prés de 20 ans. A l'inverse, de nombreux auteurs ont étudié les effets délétères des transfusions homologues sur la rechute des cancers, coliques en particulier, sur la fréquence des infections post-opératoires et l'activation de virus latents.[20]

× Incidence sur la récidive des tumeurs solides : la majorité des études rétrospectives retrouvent une corrélation positive entre l'incidence des récidives du cancer et les transfusions péri-opératoires. Toutefois, la véritable question est de déterminer s'il s'agit d'une relation de cause à effet ou si l'association est indirecte, la transfusion n'étant que le témoin d'un ensemble de variables associées à un mauvais pronostic. Dans certains modèles animaux étudiés (souris et lapins), la déleucocytation des CGR avant leur stockage annule l'effet des CGR sur la croissance tumorale (la déleucocytation n'est pas efficace si elle a lieu après le stockage). Des études cliniques devront confirmer ces résultats.[21]

× Diminution de l'incidence des infections post-opératoires : de nombreuses études suggèrent que la transfusion de CGR standard majore le risque d'infection post-opératoire, cependant les différences observées au cours d'études rétrospectives peuvent être imputables à de multiples facteurs confondants. La nécessité de transfuser des CGR peut être elle-même un marqueur de sévérité de la maladie et de plus grand risque d'infection. Des études ont été menées en comparant les effets de produits déleucocytés à ceux des produits standards : les infections post-opératoires semblent plus fréquentes chez ce dernier groupe.[22]

3.2.2.2. Les inconvénients de la déleucocytation.

La perte en hémoglobine est le facteur limitant le plus important. Les établissements de transfusion sanguine doivent assurer un contenu minimum des CGR déleucocytés de 40 g d'hémoglobine contre 43 g pour les CGR appauvris en leucocytes et 45 g pour les CGR standard. Cette perte ne devrait pas dépasser 10 % pour 90 % des CGR. Des pertes supérieures à 20 % peuvent survenir et entraîner l'augmentation du nombre de CGR

transfusés et l'exposition des receveurs à des produits provenant d'un plus grand nombre de donneurs.[23]

3.2.3. Déplasmatisation.

Les CGR déplasmatisés sont des concentrés contenant moins de 0,5 $g.L^{-1}$ de protéines plasmatiques. Ils sont indiqués chez les sujets intolérants aux protéines plasmatiques. Les réactions cliniques d'expression allergique sont beaucoup plus fréquemment observées avec les produits contenant une grande quantité de plasma (plasma frais congelé ou concentré de plaquettes) qu'avec les CGR : 3,7 % contre 0,5 % dans une analyse rétrospective.

En règle générale, à la suite de la transfusion de CGR, les réactions de type allergique sont mineures (urticaire, rash cutané) et isolées. Elles justifient un simple traitement symptomatique. Beaucoup plus rarement, des réactions anaphylactiques majeures (urticaire étendu, bronchospasme et œdème de Quincke, choc anaphylactique) sont observées, justifiant dés la transfusion suivante l'utilisation de CGR déplasmatisés.[24]

3.2.4. Cryoconservation.

La cryopréservation permet la conservation à long terme de globules rouges viables et fonctionnels. Selon la température de conservation (-30°C, -80°C, -130°C), la durée de stockage est de 4 mois à plus de 20 ans. Après décongélation et déglycérolisation, le CGR doit être transfusé dans les 24 heures. Si la décongélation et la déglycérolisation sont réalisées à l'aide d'un système fonctionnellement clos avec addition d'une solution supplémentaire de conservation, le délai maximal entre la décongélation et l'utilisation du CGR est de 7 jours.

Des réserves de sang de groupes rares peuvent ainsi être constituées afin de pouvoir transfuser des sujets de phénotypes exceptionnels ou des patients ayant développé un grand nombre d'allo-anticorps anti-érythrocytes nécessitant une sélection complexe de CGR compatibles dans de nombreux groupes sanguins.

D'autres avantages sont directement liés aux procédés de préparation par action combinée de la glycérolisation, la congélation-décongélation et le lavage :

- les suspensions ainsi obtenues ont une concentration de protéines réduite (< 0,5 $g.l^{-1}$), analogue à celle des CGR déplasmatisés.

- il y a un faible taux résiduel de plaquettes et de leucocytes ($<10^6$).

Cette amélioration qualitative du produit est certainement à l'origine des observations rapportant une prévention des infections post-transfusionnelles dues au CMV.

La cryoconservation pourrait donc théoriquement permettre la sécurisation des CGR. Les trois principaux obstacles de l'utilisation à grande échelle de cette technique de sécurisation sont le coût du stockage des produits et les difficultés de distribution en urgence et de fidélisation des donneurs de sang. Outre le fait qu'elle n'est absolument pas opérationnelle à grande échelle, il faut rappeler que la sécurisation ne permet de contrôler que les agents infectieux connus.[25]

3.2.5. Préparation pédiatrique.

La transformation « Préparation pédiatrique » consiste à diviser aseptiquement un CGR en plusieurs unités qui peuvent être transfusées successivement, en cas de besoin, à un même receveur. Elle permet une diminution du nombre de donneurs nécessaires à la transfusion des nouveaux-nés.

3.2.6. Réduction de volume.

La « Réduction de volume » consiste à éliminer aseptiquement une partie du milieu de suspension d'un CGR par centrifugation. L'hématocrite est compris entre 70 et 85 %. Cette transformation est parfois utilisée en néonatalogie : lorsque le contrôle des volumes injectés doit être rigoureusement respecté, ou en cas de transfusion massive, lorsque l'on désire éliminer la majeure partie de la solution de conservation en phase liquide.

3.2.7. Sang total reconstitué.

La reconstitution de sang total, réalisée par le site transfusionnel, consiste à mélanger aseptiquement un CGR, soit avec de l'albumine à 4 %, soit avec un plasma frais congelé sécurisé ou viro-atténué après décongélation. Elle est essentiellement indiquée pour la réalisation d'exsanguino-transfusion et d'assistance respiratoire extra-corporelle chez le nouveau-né.

3.3.Les qualifications applicables aux produits érythrocytaires.

Une qualification est liée aux caractéristiques du donneur lui-même. Elle ne modifie ni le contenu ni la date de péremption du produit. Comme nous l'avons vu précédemment, les qualifications sont cumulables aux transformations.

3.3.1. Phénotypage.

La qualification phénotypé s'applique à toutes les préparations thérapeutiques de globules rouges pour lesquelles cinq antigènes sont déterminés systématiquement (RH2, RH3, RH4, RH5 du système RH et KEL1 du système KELL) et qui sont antigéno-compatibles avec le receveur pour ces cinq antigènes, sans préjuger de la détermination d'autres antigènes. Le phénotypage est dit « étendu » lorsqu'il prend en compte les antigènes des autres systèmes (Duffy, Kidd, MNS, Lewis, etc.) et qu'ils sont antigéno-compatibles avec le receveur.

L'indication de la qualification phénotypé répond à deux objectifs :

- la prévention des accidents hémolytiques transfusionnels chez les receveurs ayant ou ayant eu des anticorps anti-érythrocytaires.

- la prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les receveurs à risque.

Les anticorps anti-érythrocytaires peuvent être naturels : ils sont indépendants de toute stimulation foeto-maternelle ou transfusionnelle et sont présents dans le sérum de 2 à 3 % de la population. Les plus fréquents sont actifs *in vitro*, mais ne sont pas responsables d'accidents hémolytiques car ils ont un optimum thermique d'activité inférieur à 37°C. Certains anticorps, actifs à 37°C, sont dangereux et nécessitent une sélection phénotypique du sang à transfuser dés la première transfusion. Ce sont notamment les anti-Lewis, les anti-RH3 et les anti-RH1.

On peut rencontrer un deuxième type d'anticorps : les anticorps immuns : ils apparaissent après stimulation. L'allo-immunisation concerne les patients transfusés, les femmes ayant eu des grossesses et les femmes enceintes. Ils concernent principalement les systèmes RH, KELL, Duffy, Kidd et MNS.

De très rares sujets, dépourvus d'un antigène de grande fréquence dit « antigène public » sont porteurs d'anticorps naturels (ou anticorps anti-publics) dangereux et nécessitent impérativement des globules rouges du même groupe sanguin « public négatif » que le leur.[26]

Les facteurs favorisant l'allo-immunisation anti-érythrocytaire sont, de manière bien établie, les antécédents de grossesse et de transfusion. Il est à noter que les femmes, indépendamment du rôle de la grossesse, s'immunisent deux fois plus vite que les hommes. La prévention de la majorité des maladies hémolytiques du nouveau-né induites par des transfusions antérieures de la mère repose sur le respect des phénotypes RH1 et KELL pour tous les receveurs de sexe féminin jusqu'à la ménopause. L'immunisation est plus fréquente dans certaines maladies, en particulier au cours de cirrhoses.[27]

3.3.2. Compatibilité.

L'épreuve directe de compatibilité (EDC) au laboratoire de CGR phénotypés RH-KELL doit obligatoirement être effectuée pour tout patient à transfuser présentant, ou ayant présenté, ou suspecté de présenter un ou plusieurs allo-anticorps anti-érythrocytaires. Cette disposition est justifiée par la fréquente difficulté d'être certain, lors de la Recherche d'Anticorps Irréguliers (RAI), que l'anticorps présent n'en masque pas un autre, et, par le fait, que le risque d'apparition d'un allo-anticorps supplémentaire n'est pas négligeable. Le délai maximal de validité d'une EDC au laboratoire est de 3 jours, il doit être logiquement ramené à 1 jour en cas de transfusion récente.[28]

A côté de cette indication indiscutable, la réalisation de l'EDC au laboratoire en plus de la RAI relève de choix d'organisation du travail et de protocoles à élaborer par concertation entre les médecins prescripteurs et le site transfusionnel correspondant.

Les CGR « compatibilisés » doivent porter les mentions suivantes : [29]

- identité du receveur : nom patronymique, nom marital, prénom, date de naissance.
- date de réalisation de l'EDC.
- durée de validité de l'EDC.

3.3.3. Qualification « CMV Négatif ».

La qualification CMV négatif s'applique aux PSL cellulaires homologues à usage thérapeutique provenant de donneurs chez lesquels la recherche d'anticorps dirigés contre le CMV est négative au moment du prélèvement. Le but de cette qualification est de prévenir l'infection par le CMV et en particulier la primo-infection, et de réduire la morbidité et la mortalité de l'infection par le CMV dans les groupes à risque.

4. Indications de la transfusion de globules rouges.

4.1. Réanimation.

4.1.1. Contenu et transport artériel en oxygène adaptés aux besoins en cas d'anémie aiguë.

La valeur importante pour l'organisme n'est pas le nombre de globules rouges, mais la quantité d'oxygène (O_2) que ces globules rouges transportent. L'O_2 étant principalement transporté par l'hémoglobine (Hb), l'anémie est définie par la diminution de la concentration en hémoglobine. La seule justification sous-tendant la nécessité de transfusion de globules rouges repose sur le besoin d'augmenter le transport artériel de l'oxygène aux tissus [30].

La concentration en hémoglobine permet une évaluation immédiate de la capacité de fixation de l'O_2 dans le sang artériel. Quand elle est totalement saturée d'O_2, une molécule d'hémoglobine fixe quatre molécules d'O_2 : 1 gramme d'hémoglobine peut transporter 1,39 mL d'O_2. Le transport artériel systémique de l'O_2 est égal au produit du débit cardiaque par la concentration artérielle en O_2, avec la concentration artérielle en O_2 qui correspond à la somme de l'O_2 dissous (= pression artérielle en O_2 x coefficient de solubilité de l'O_2, soit : PaO_2 x a avec a = 0,003 mLO_2/mmHg.10mL) et de l'O_2 combiné à l'hémoglobine (= 1,39 x [Hb] x Saturation en O_2). L' O_2 dissous ne représente que 1,4 % de l'O_2 combiné à l'hémoglobine. La pression partielle d'O_2 nécessaire pour obtenir une saturation en O_2 égale à 50 % s'appelle P50. Chez l'adulte, à pH 7,40, la P50 est de 26 mmHg. La valeur de la P50 peut être modifiée par quatre facteurs : la concentration en ions H^+, la pression partielle en gaz carbonique, la température et la concentration en 2, 3-DPG. Une augmentation de la P50 s'observe lors de l'acidose, de l'hyperthermie et de l'augmentation de la concentration de 2,3-DPG. Elle s'accompagne d'un déplacement de la courbe de dissociation de l'O_2 vers la droite, ce qui correspond à une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2. Cette diminution de l'affinité conduit théoriquement à une meilleure délivrance de l'O_2 aux tissus. [31] Une diminution de la P50 (alcalose, hypothermie, diminution du 2,3-DPG) s'accompagne d'une augmentation de l'affinité et d'une augmentation théorique de l'oxygénation du sang au niveau des capillaires pulmonaires. Chez l'enfant, l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2 se modifie considérablement, notamment au cours de la première année de vie, du fait de la

disparition de l'hémoglobine fœtale et des modifications du contenu érythrocytaire en 2,3-DPG. [32]

Au cours de l'anémie aiguë, le transport artériel en O_2 peut diminuer en raison de la diminution de la concentration en hémoglobine, en raison de la diminution possible du débit cardiaque, soit par perte volémique soit par souffrance myocardique hypoxique et diminution de l'éjection ventriculaire, soit en raison d'une baisse de la saturation en O_2 par altération de la fonction respiratoire et des échanges gazeux.

Chez l'homme au repos, les besoins en O_2 sont de l'ordre de 3,5 à 4 mL $O_2.kg^{-1}.min^{-1}$, sauf chez le nouveau-né où la consommation en O_2 est maximale vers la fin du premier mois, de l'ordre de 8 mL $O_2.kg^{-1}.min^{-1}$, des valeurs proches sont retrouvées chez l'enfant. Dans ces conditions, le transport artériel en O_2 est de l'ordre de 14 à 16 mL d'$O_2.kg^{-1}.min^{-1}$. [33].

Des auteurs ont étudié si une diminution normovolémique aiguë de la concentration en hémoglobine à 5 $g.dL^{-1}$ était associée à une fatigue, une tachycardie, une hypotension chez des volontaires sains, jeunes et en bonne santé, et si la transfusion permettait de corriger les modifications éventuelles. Au cours de l'hémodilution aiguë normovolémique, le niveau d'énergie décroît progressivement à partir d'une concentration en hémoglobine de 7 $g.dL^{-1}$ et continue à diminuer significativement jusqu'à une concentration en hémoglobine de 5$g.dL^{-1}$. [34] Les adaptations physiologiques à l'anémie incluent l'augmentation du débit cardiaque et l'augmentation de l'extraction périphérique de l'O_2. L'augmentation du débit cardiaque est le fait de l'augmentation du volume d'éjection systolique, qui est liée à une augmentation du retour veineux (par augmentation du tonus veineux), à une augmentation de la contraction ventriculaire (par stimulation neuro-adrénergique) et à une diminution de la post-charge ventriculaire gauche (par diminution de la viscosité sanguine). Nous pouvons donc déduire que face à la baisse de la concentration en hémoglobine, l'adaptation déterminante du débit cardiaque fait du rétablissement d'une volémie élevée une condition indispensable de la tolérance à l'anémie aiguë et du cœur l'organe principal de cette tolérance. La seconde voie d'adaptation à la baisse du transport artériel en O_2 est l'augmentation de l'extraction périphérique en O_2. Celle-ci est le fait d'une redistribution du débit sanguin depuis les organes à haute réserve d'extraction en O_2, tels que le rein ou le foie, vers les organes à faible réserve d'extraction, tels que le cerveau ou le cœur. Elle est également le fait du « recrutement capillaire », c'est-à-dire d'une augmentation de la surface d'échange capillaire, et de la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2. Il est à noter que des études chez l'animal ont montré la responsabilité de certains agents anesthésiques dans la diminution de l'extraction périphérique en O_2, qui peut aussi être induite par certaines situations

pathologiques, notamment l'infection grave, ou une anomalie du recrutement capillaire. [35]. La seule justification de l'indication d'augmenter la quantité de transporteur d'O_2 qu'est l'hémoglobine est la notion que le transport d'O_2 a atteint une valeur critique telle que la demande tissulaire en O_2 n'est plus couverte pour une valeur inférieure de la concentration en hémoglobine. Le paramètre communément mesuré est la concentration en hémoglobine. Ainsi, on fixe un « seuil de sécurité » de transport artériel en O_2 permettant de se situer suffisamment au-dessus d'une valeur critique, la valeur habituellement retenue étant 10 mL d'O_2.kg^{-1}.min^{-1} et on fait des modélisations en fonction des différentes variables, que sont la consommation en O_2, le débit cardiaque, l'extraction périphérique en O_2, la saturation en O_2 et la concentration en hémoglobine. On ne retient pas tous ces paramètres, on envisage les variations réciproques de la concentration en hémoglobine et du débit cardiaque. Les conférences de consensus et recommandations proposent souvent d'accepter une diminution de la concentration en hémoglobine jusqu'à 7g.dL^{-1} chez les sujets sans antécédents cardio-vasculaires. L'acceptation de cette valeur est cependant conditionnée par une consommation en O_2 normale et l'aptitude du sujet à doubler son débit cardiaque. Pour les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, il existe une discussion entre 7 et 10 g.dL^{-1}. [36].

4.1.2. Signes cliniques justifiant la transfusion de globules rouges en cas d'anémie aiguë.

Le terme d'anémie aiguë recouvre les anémies se constituant en moins de 48 heures (essentiellement les hémorragies), et par extension les situations post-opératoires où l'anémie se constitue en quelques jours à 3 semaines. La concentration en hémoglobine est un marqueur fiable des capacités de transport en O_2 du sang, mais peut être pris en défaut dans certains cas d'hémorragies massives. En pratique, c'est dans la fourchette de 10 à 7 g.dL^{-1} d'hémoglobine que se pose habituellement le problème de tolérance et de l'indication transfusionnelle. Au-dessus de ce seuil, la transfusion est rarement nécessaire. En dessous, elle est fréquemment réalisée sans autres justificatifs, bien que des survies aient été rapportées pour des concentrations en hémoglobine très basses, notamment chez des sujets refusant toute transfusion (cas des témoins de Jéhovah).[30] La décision de transfusion repose essentiellement sur la concentration en hémoglobine.

Le tableau suivant fournit une corrélation approximative entre la symptomatologie et les pertes sanguines chez le sujet éveillé.

Perte sanguine (mL)	750	800-1 500	1 500-2 000	> 2 000
PA systolique	Inchangée	Normale	Diminuée	Très basse
PA diastolique	Inchangée	Augmentée	Diminuée	Très basse
Pouls (min^{-1})	Tachycardie modérée	100-120	> 120 (faible)	> 120 (très faible)
Recoloration capillaire	Normale	Lente (> 2s)	Lente (> 2s)	Indétectable
Fréquence respiratoire	Normale	Normale	Tachypnée (>20 min^{-1})	Tachypnée (>20 min^{-1})
Débit urinaire ($mL.h^{-1}$)	> 30	20-30	10-20	0-10
Extrémités	Normales	Pâles	Pâles	Pâles et froides
Coloration	Normale	Pâle	Pâle	Grise
Conscience	Normale	Anxiété / Agressivité	Anxiété / Agressivité / Conscience altérée	Altérée ou coma

D'autres auteurs retiennent comme symptômes associés à une déplétion volémique et/ou en globules rouges : syncope, dyspnée, tachycardie, angor, hypotension posturale, accident ischémique transitoire. Le remplissage vasculaire est la première étape thérapeutique et permet de faire la part de ce qui revient à l'anémie.

Que le patient soit transfusé ou surveillé, la recherche de signes de mauvaise tolérance, de la persistance ou de la récidive du saignement sera répétée.

4.1.3. La correction de l'anémie aiguë par transfusion de globules rouges.

Le nombre de concentrés de globules rouges à transfuser dépend de la quantité d'hémoglobine présente dans chaque concentré de globules rouges, du volume sanguin total du patient, de sa concentration en hémoglobine initiale et de la concentration en hémoglobine finale désirée. On peut calculer le nombre de concentrés de globules rouges à transfuser au moyen de la formule suivante :

$$\mathbf{N_{CGR} = (VST / 100)\ (Hb_d - Hb_i) / QHb_{CG}}$$

$\mathbf{N_{CGR}}$ = nombre de CGR à transfuser.

VST = volume sanguin total (en mL).

$\mathbf{Hb_d}$ = concentration en hémoglobine désirée (en $g.dL^{-1}$).

$\mathbf{Hb_i}$ = concentration en hémoglobine initiale (en $g.dL^{-1}$).

$\mathbf{QHb_{CG}}$ = quantité d'hémoglobine du concentré globulaire.

Le volume sanguin total est calculé à l'aide d'abaques prenant en compte le poids et la taille, ou par la règle des 5 de Gilcher.[37]

Règle des 5 de Gilcher permettant de calculer le VST.

Femme	Obèse : 60 $mL.kg^{-1}$. Normale : 70 $mL.kg^{-1}$. Maigre : 65 $mL.kg^{-1}$. Athlétique : 75 $mL.kg^{-1}$.
Homme	VST de la femme + 5 $mL.kg^{-1}$.
Enfant de plus de 1 an	70 $mL.kg^{-1}$.
Nourrisson de moins de 1 an	70 – 75 $mL.kg^{-1}$.
Nouveau-né	75 – 85 $mL.kg^{-1}$

L'efficacité sera appréciée à la fois sur la disparition des signes cliniques de mauvaise tolérance et par les contrôles biologiques post-transfusionnels.

Différentes conférences amènent à conclure qu'aucune mesure simple ne remplace un bon jugement clinique comme base des décisions concernant la transfusion péri-opératoire, en tenant compte de l'adaptation physiologique à l'anémie, de la tolérance de l'homme aux basses concentrations en hémoglobine. En fait, la pratique transfusionnelle est très variable d'un praticien à l'autre, en raison d'opinions différentes sur son caractère approprié. Il est essentiel de prendre en considération les complications qui peuvent justifier la transfusion, notamment une fatigue de nature à empêcher la déambulation, l'infection (surtout en cas de fièvre et de frissons) et les complications respiratoires compromettant un niveau de saturation de l'oxyhémoglobine à 95%.

On peut tirer les conclusions suivantes :

- La transfusion ne doit pas être dictée par un seul seuil d'hémoglobine, mais doit plutôt être basée sur le risque de développement de complications d'une oxygénation inadéquate.

- La transfusion est rarement indiquée lorsque la concentration en hémoglobine est supérieure à 10 $g.dL^{-1}$ et est pratiquement toujours nécessaire lorsque la concentration en hémoglobine est inférieure à 6 $g.dL^{-1}$. [38]

Il est à noter que l'anémie chronique améliore la tolérance à l'anémie, ce qui doit être pris en considération dans les seuils décrits de tolérance.

4.2.Hémato-oncologie.

4.2.1. Les hémopathies malignes.

Les causes de l'anémie dans les hémopathies malignes sont souvent multifactorielles et le plus souvent associées. Les causes centrales sont les plus fréquentes, avec un envahissement médullaire lié à la maladie hématologique, une toxicité médullaire secondaire au traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, une incapacité de la moelle à augmenter suffisamment la production érythroïde du fait de la rétention du fer dans le système macrophagique, de la production inappropriée d'EPO et de la diminution de la réponse médullaire à la stimulation par l'EPO. Parmi les causes centrales, on relève également des carences martiales ou vitaminiques, dans un contexte de saignement au long cours, de dénutrition importante et/ou d'entéropathie exsudative. D'autres causes, plus rares sont systématiquement recherchées en vue d'un traitement plus spécifique ; c'est le cas de saignements aigus et des causes périphériques telles que l'hémolyse ou l'hypersplénisme.

Les transfusions de globules rouges, pour augmenter le transport artériel de l'oxygène aux tissus sont indiquées si la réparation spontanée à court terme de l'anémie ne peut être espérée. Le seuil critique d'hémoglobine se situe alors à 8 $g.dL^{-1}$. [39] Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 $g.dL^{-1}$ dans toutes les circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d'O_2, telles que les infections sévères, les complications broncho-pulmonaires, les complications cardiaques ou chez le sujet âgé. Chez le patient en fin de vie, la finalité de la transfusion est de participer au maintien optimal d'un certain degré de qualité de vie.

Les CGR transfusés doivent être phénotypés RH-KELL chez la femme en période procréatrice et chez les patients porteurs d'allo-anticorps anti-érythrocytaires pour prévenir les accidents transfusionnels hémolytiques et l'apparition de nouveaux allo-anticorps. Les CGR doivent parfois être irradiés.

4.2.2. Oncologie.

L'anémie chronique est une complication habituelle chez les patients cancéreux, surtout en phase avancée ou après des chimiothérapies agressives, avec sa symptomatologie habituelle : asthénie, vertiges, anorexie, ralentissement cérébral, troubles de l'humeur,

dyspnée, problèmes cardiovasculaires. Elle est également accompagnée de manifestations en rapport avec les localisations cancéreuses avec une accentuation des douleurs, des troubles métaboliques et une aggravation des effets secondaires des chimiothérapies : nausées, vomissements, perte du goût et de l'appétit, myalgies...L'anémie concerne la très grande majorité des patients atteints d'une tumeur solide et traités par chimiothérapie. Les transfusions sont souvent considérées alors comme un traitement symptomatique, au même titre qu'une réhydratation, un supplément calorique ou une antibiothérapie. Les anémies sont multifactorielles et peuvent être dues à une hypoproduction ou une hyperdestruction de globules rouges. La radiothérapie peut entraîner une anémie de façon retardée si les champs d'irradiation ont comporté une zone importante de moelle osseuse productrice. Le plus fréquemment, l'anémie est chimio-induite, soit par toxicité directe sur les progéniteurs médullaires (la plupart des antimitotiques), soit par déficit en EPO (lié à l'insuffisance rénale induite par le cisplatinium).

Il est à noter que les transfusions de globules rouges s'adressent le plus souvent à des patients métastatiques dont le pronostic est souvent fatal à court terme. Différents facteurs vont intervenir dans la décision de transfuser des CGR dans ces conditions :

- une concentration en hémoglobine inférieure à 8 $g.dL^{-1}$,
- le type de cancer : les cancers du poumon entraînent une insuffisance respiratoire, requérant des transfusions plus fréquentes que les autres cancers, à des concentrations en hémoglobine supérieures.
- l'âge : au-delà de 65 ans, l'anémie est moins bien supportée.
- le protocole de chimiothérapie envisagé : l'utilisation de cisplatinium entraîne un recours plus fréquent aux transfusions.
- le terrain (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire) et le pronostic du patient.

L'intérêt d'une concentration normale en hémoglobine est double : à la fois thérapeutique puisqu'il apparaît selon plusieurs études récentes que l'anémie compromet l'efficacité de la radiothérapie mais aussi par rapport au retentissement clinique de l'anémie et l'altération de la qualité de vie du patient qui en découle.

En pédiatrie, le support transfusionnel est systématique chez tout enfant atteint d'hémopathie maligne ou de tumeur solide, en dehors de situations rares (leucémie myéloïde chronique de type adulte).[40]

4.2.3. Les alllogreffes et autogreffes de cellules hématopoïétiques.

Dans ce type de greffe, l'anémie est toujours de cause centrale, liée à une insuffisance de production cellulaire, résultat du conditionnement de greffe intense associant chimiothérapie à très fortes doses et souvent une irradiation corporelle totale. Les transfusions de globules rouges ont pour objectif de maintenir la concentration en hémoglobine au dessus du seuil de 8 $g.dL^{-1}$. Le maintien de ce seuil est d'autant plus important qu'il n'est à espérer aucune récupération spontanée avant un minimum de 3 à 4 semaines. Par ailleurs, l'intensité du conditionnement de greffe expose les malades greffés à des complications infectieuses graves pouvant augmenter rapidement la consommation en O_2.

Tous les CGR doivent être irradiés, afin de prévenir la GVH post-transfusionnelle ; ils doivent être impérativement CMV négatifs.

4.2.4. Les hémoglobinopathies.

4.2.4.1. Les thalassémies.

Les patients thalassémiques sont porteurs d'une mutation responsable d'un déficit quantitatif de synthèse d'une chaîne de globine. On distingue les patients thalassémiques atteints d'une forme majeure de la maladie (leur production spontanée d'hémoglobine étant très faible, les apports transfusionnels conditionnent le pronostic vital) et ceux atteints d'une forme intermédiaire de la maladie (ceux-ci conservent une production d'hémoglobine suffisante pour que les indications transfusionnelles soient plus nuancées). La transfusion a pour but de maintenir en permanence une concentration en hémoglobine de 9 à 10 $g.dL^{-1}$, seuil qui leur permet d'avoir des activités scolaires, ludiques ou professionnelles normales. Au-dessus de ce seuil, les troubles du développement et l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques sont réduits. Les risques immunologiques, infectieux et de surcharge en fer liés à la transfusion ont conduit à ne pas choisir de valeur plus élevée pour la concentration moyenne en hémoglobine. L'objectif est atteint grâce à des transfusions de 15 $mL.kg^{-1}$ toutes les trois semaines ou de 20 $mL.kg^{-1}$ toutes les quatre semaines. Le produit transfusé est du CGR déleucocyté phénotypé RH-KELL.

Dans les formes intermédiaires, la production d'hémoglobine étant spontanément de 7 à 10 g.dL-1, les indications de transfusion de CGR sont les signes d'intolérance de l'anémie

chronique (fatigabilité, retentissement scolaire ou professionnel, retard pubertaire...) et l'aggravation aiguë de l'anémie (surtout lors d'une infection, la grossesse pouvant également susciter des besoins transfusionnels). [41]

4.2.4.2. La drépanocytose homozygote (ou anémie à hématies falciformes ou hémoglobinose S).

Il s'agit de l'hémoglobinopathie la plus fréquente en France, avec 6 000 personnes atteintes, essentiellement en Ile-de-France. La mutation qui donne lieu à la formation d'hémoglobine S plutôt qu'à l'hémoglobine A normale va donner au globule rouge une rigidité dés un certain niveau d'hypoxie. Cette falciformation induit l'apparition de crises vaso-occlusives (ou syndrome thrombotique) dans les tissus où il y a une moins bonne oxygénation ainsi qu'une hémolyse exagérée. S'il n'y a pas de signes cliniques chez le patient hétérozygote, les complications sont extrêmement gênantes chez l'adolescent. Dans les pays en voie de développement où les traitements sont peu accessibles, on observe une mortalité importante, en particulier pendant l'enfance et l'adolescence.

Chez les patients drépanocytaires, la concentration moyenne en hémoglobine est de 7 à 9 $g.dL^{-1}$. Les réticulocytes sont supérieurs à 200 000 / mm^3, donc la pathologie est régénérative. Cette valeur de l'hémoglobine permet une activité et une croissance normale. La transfusion peut devenir nécessaire si on observe une diminution de cette concentration, en cas d'hyperhémolyse (provoquée par une infection ou contemporaine à une crise vaso-occlusive) ou en cas de séquestration splénique. La transfusion de CGR phénotypés RH-KELL aura pour objectif de ramener la teneur en hémoglobine à sa valeur initiale. [42]

4.2.5. Les anémies hémolytiques acquises.

Ce sont des globules rouges normaux qui sont détruits au cours des anémies hémolytiques acquises (AHA). Les situations sont très diverses et nombres de facteurs doivent être pris en compte, mais la transfusion de globules rouges, si elle n'est que palliative, peut avoir une place majeure dans les formes aiguës graves ou dans les aggravations chroniques des AHA, accompagnée des mesures de réanimation (oxygénothérapie) et des traitements étiopathogéniques appropriés. Les produits sanguins utilisés doivent être adéquats, en particulier dans les AHA de mécanisme immunologique.

Pour ce qui est des anémies hémolytiques acquises auto-immunes, dues par définition à la destruction *in vivo* des globules rouges par des auto-anticorps, les globules rouges transfusés ne doivent pas porter les antigènes reconnus par les anticorps en cause. Dans ce cas, les globules rouges transfusés sont le plus souvent détruits par les auto-anticorps à la même vitesse que ceux du patient, aussi la transfusion ne peut représenter au mieux qu'un apport substitutif temporaire, mais elle est le seul moyen de corriger un péril anoxique menaçant. La transfusion peut alors être dangereuse car responsable d'accidents d'hémolyse immédiate ou retardée et d'une allo-immunisation grevant l'avenir. On a alors recours à des CGR phénotypés, et la transfusion sera surveillée étroitement.

Certains médicaments tels que l'alpha-méthyl-dopa peuvent induire la formation d'auto-anticorps, mais sont rarement responsables d'hémolyses justifiant une transfusion de CGR. Le traitement médicamenteux devra alors être arrêté, ce qui peut être difficile chez certains patients.

Des agents divers peuvent provoquer des anémies aigues parfois très sévères, nécessitant des transfusions d'urgence. C'est le cas de certains agents chimiques, physiques, de certains venins ou de micro-organismes (protozoaires dans le paludisme, bactéries avec l'infection à *Clostridium welchii*). [43]

4.3.L'anémie chronique.

La chronicité d'une anémie n'est pas synonyme de stabilité, et bien souvent un besoin transfusionnel peut faire l'objet d'une discussion ponctuelle, sans remettre en cause automatiquement l'attitude thérapeutique habituelle. Chez les malades ayant une mauvaise tolérance de l'anémie, on peut être amené à instituer un programme transfusionnel de longue durée, en l'absence d'alternative thérapeutique.

4.3.1. Symptômes d'anémie chronique.

La durée d'évolution de l'anémie permettant de la définir comme chronique n'est pas définie dans la littérature.

Les principaux signes cliniques d'intolérance sont liés à l'hypoxie tissulaire et représentés par l'asthénie, l'irritabilité, les palpitations, la dyspnée d'effort, les céphalées et les vertiges, et leur retentissement sur la vie quotidienne. Ces différents signes ont un caractère

subjectif et non spécifique qui explique sans doute leur absence de corrélation à la concentration en hémoglobine. Le plus souvent, les symptômes sont liés à la maladie causale.[44] D'autre part, la tolérance clinique à l'anémie est très variable d'un individu à l'autre.

4.3.2. Seuils de transfusion des CGR.

Avant de transfuser des CGR, les alternatives à la transfusion de CGR doivent être systématiquement recherchées. Ces alternatives sont la compensation d'une carence en fer, la compensation d'une carence en vitamine B 12, la compensation d'une carence en folates, l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante chez les patients insuffisants rénaux chroniques, l'arrêt d'un médicament hématotoxique, le traitement d'une maladie inflammatoire.

En cas d'anémie chronique, la question de l'indication de la transfusion de CGR se pose rarement au-dessus d'une concentration en hémoglobine de 10 $g.dL^{-1}$ ou d'un hématocrite à 30 %. Ces chiffres sont interprétés en fonction de l'état clinique du patient, et de sa stabilité, en particulier chez le sujet âgé. L'indication de la transfusion de globules rouges dépend essentiellement de la tolérance clinique de l'anémie.

L'indication de la transfusion de CGR pour corriger une anémie chronique est fonction de la cause de l'installation de l'anémie : si l'anémie est due à une carence, elle peut être corrigée par compensation de cette carence.

4.4.Gynécologie / Obstétrique / Néonatalogie.

4.4.1. Les règles et indications de la transfusion de globules rouges.

Nous avons étudié dans le chapitre 3 intitulé « Les différents types de concentrés de globules rouges », les différentes transformations et qualifications applicables aux concentrés érythrocytaires. Certaines précautions particulières sont à respecter chez le nouveau-né.

- L'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide : nous avons vu que la principale crainte à l'emploi de cette solution était la précipitation théoriquement possible dans les tubules rénaux de métabolites peu solubles de l'adénine. La quantité de solution SAGM effectivement injectée est généralement très inférieure au seuil de

toxicité estimé de ses divers composants, aussi ses indications sont largement utilisées, comme chez l'adulte. La seule situation clinique où les CGR SAGM ne sont pas utilisés est la transfusion massive (≥ 1 masse sanguine) en période néonatale (exsanguino-transfusion, techniques d'épuration extra-corporelle du CO_2 : AREC et ECMO).

- La déplasmatisation : elle permet de prévenir l'hémolyse des globules rouges du nouveau-né par les anticorps naturels que tout individu adulte possède, dirigés contre des antigènes T portés à la surface des globules rouges du nouveau-né en cas d'entérocolite. Cependant la déplasmatisation est incompatible, pour des raisons techniques, avec la réalisation de CGR « préparation pédiatrique ». Il faut donc mettre en balance l'intérêt de la déplasmatisation avec celui de la préparation pédiatrique, qui permet le recours au donneur unique.

- L'irradiation par les rayonnements ionisants est le seul procédé reconnu efficace pour la prévention de la GVH post-transfusionnelle ; cette transformation est indiquée en cas de transfusion intra-utérine, exsanguino-transfusion et transfusion de plus de une masse sanguine chez le prématuré.

- La préparation pédiatrique : elle correspond à des transfusions multiples à partir d'un donneur unique ; on peut voir dans cette technique un avantage à la fois immunologique et infectieux, cet item sera à nouveau abordé ultérieurement, lorsque nous étudierons les différentes méthodes d'épargne transfusionnelle.

- La réduction de volume est une transformation qui peut être utilisée notamment en cas de transfusion massive, lorsque l'on désire éliminer la majeure partie de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide.

- Le sang total reconstitué est une transformation que l'on utilisera pour la réalisation d'exsanguino-transfusion, d'AREC et d'ECMO, la reconstitution se faisant avec du plasma frais congelé.

-Le respect du phénotype RH-KELL est obligatoire chez tous les nouveaux-nés, dans les deux sexes. Il peut être étendu à un autre antigène en cas de présence d'un anticorps anti-érythrocytaire provenant de la mère.

- En cas de présence d'anticorps anti-érythrocytaires, les CGR doivent être compatibilisés vis-à-vis du sérum de la mère ou de celui de l'enfant.

- La qualification « CMV négatif » est indiquée du fait du risque particulièrement important d'infection post-transfusionnelle par le CMV chez les nouveaux-nés prématurés dont la mère est séronégative pour le CMV.

Les indications des transfusions de produits érythroytaires conservés moins de 7 jours ou produits dits « frais » dans le langage courant comme nous l'avons vu précédemment sont la transfusion massive, l'exsanguino-transfusion et les transfusions réalisées dans le cadre des techniques d'épuration extra-corporelle du CO_2 : AREC et ECMO. L'utilisation de produits « frais » est justifiée par les risques invoqués par des analyses concernant les produits conservés de manière prolongée.

Ces risques sont :

- la viabilité des globules rouges : la fraction de globules rouges restant en circulation 24 heures après transfusion décroît régulièrement avec la durée de conservation du produit, jusqu'à une limite de 70 – 75 %, qui détermine le délai de péremption ; la transfusion de CGR proches de la date de péremption risque donc d'être moins efficace que celle de produits frais, au risque de devoir répéter les transfusions plus fréquemment.

- la fonction oxyphorique des globules rouges : la conservation des globules rouges s'accompagne en une dizaine de jours d'un effondrement du 2,3-DPG intra-érythrocytaire, ce qui augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2, d'où un moindre relargage de l'O_2 aux tissus. La transfusion de produits conservés plus de 7 jours chez le nouveau-né hypoxémique peut donc se révéler être fonctionnellement moins bénéfique.

- la composition du plasma : on note certaines altérations métaboliques plasmatiques secondaires à la conservation à 4°C. [45]

4.4.2. Le transport de l'oxygène selon le type d'hémoglobine, fœtale ou adulte.

On sait que l'hémoglobine fœtale est plus affine pour l'O_2 que l'hémoglobine adulte, ce qui facilite le transfert de l'oxygène du sang maternel à travers le placenta. Cette plus grande affinité de l'hémoglobine fœtale pour l'O_2 fait que la quantité d'O_2 libérée par

l'hémoglobine fœtale est moins importante que celle délivrée par l'hémoglobine de type adulte. Cette limitation du relargage d'O_2 au niveau tissulaire peut être gênante si la consommation en O_2 est importante. Ainsi, une transfusion de globules rouges de type adulte offrirait l'avantage théorique de fournir une augmentation rapide de la masse globulaire dotée d'une courbe de dissociation plus favorable au relargage tissulaire d'O_2. Une transfusion de globules rouges de type adulte est souvent recommandée pour maintenir l'hémoglobine au-dessus d'une valeur seuil en cas de détresse respiratoire du nouveau-né.

Toutefois, le remplacement de l'hémoglobine fœtale par de l'hémoglobine adulte lors de transfusions itératives s'accompagne d'une nette diminution de l'érythropoïèse spontanée liée à une inhibition de la production endogène d'EPO. Ces transfusions répétées de petits volumes d'hémoglobine adulte finissent au bout du compte par retarder le développement normal de l'érythropoïèse. [46]

4.4.3. La transfusion de globules rouges homologues en néonatalogie.

La transfusion de globules rouges a pour but d'améliorer le transport d'oxygène vers les tissus lorsque celui-ci est insuffisant à satisfaire leurs besoins en oxygène. Le transport artériel en oxygène dépend des facteurs hématologiques affectés par la transfusion de CGR, mais aussi des facteurs hémodynamiques et respiratoires. Certaines données de la physiopathologie chez le nouveau-né en détresse respiratoire laissent penser que l'amplitude des phénomènes d'adaptation à une réduction de la teneur en hémoglobine est réduite, notamment, on observe des difficultés à adapter le volume d'éjection systolique aux modifications circulatoires, l'extraction tissulaire d'oxygène est limitée par la plus grande affinité de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène que l'hémoglobine adulte.

L'indication transfusionnelle est donc posée sur la base d'un faisceau d'arguments visant à assurer un transport d'oxygène de sécurité. Elle dépend de l'importance de l'écart entre les paramètres hématologiques observés (concentration en hémoglobine, hématocrite) par rapport aux valeurs normales (qui sont fonction elles-mêmes de l'âge gestationnel ou post-natal), du contexte pathologique (insuffisance respiratoire), des facteurs de risque (intervention chirurgicale prévue), de la rapidité de constitution de l'anémie, de l'existence de signes cliniques d'intolérance à l'anémie, et enfin des possibilités de régénération médullaire. L'indication de transfusion de CGR peut et doit être appréciée dans chaque cas individuel.

4.4.4. Transfusion et exsanguino-transfusion chez le fœtus et le nouveau-né.

4.4.4.1. Chez le fœtus.

Les indications de transfusion de globules rouges *in utero* résident essentiellement dans les anémies fœtales sévères liées aux allo-immunisations dans le système RH ou les autres systèmes de groupes sanguins.

Les indications transfusionnelles doivent tenir compte des risques inhérents à la transfusion du fœtus : risque interventionnel fœtal (1 à 3 % de létalité), risque de réactivation de l'allo-immunisation (du fait de la possible mise en communication des circulations fœtale et maternelle), risque infectieux post-transfusionnel pour la mère. Etant donné le risque fœtal, la ponction de sang fœtal doit être réalisée en ayant les moyens de réaliser une transfusion si le degré d'anémie du fœtus la justifie. Les indications transfusionnelles sont déterminées en fonction de la concentration en hémoglobine chez le fœtus, de sa cinétique d'évolution, de la concentration en anticorps présents dans le sang fœtal et de l'importance de la réticulocytose fœtale.

Le but de la transfusion intra-utérine est de corriger l'anémie et d'améliorer ainsi l'oxygénation fœtale dans le but de prolonger la durée de la grossesse. Les CGR utilisés doivent avoir moins de 5 jours, être de groupe O, dépourvus d'hémolysine, irradiés, CMV négatifs et compatibilisés avec le sérum de la mère dans les systèmes RH et KELL impérativement.

4.4.4.2. Chez le nouveau-né.

L'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né a été proposée principalement dans la maladie hémolytique du nouveau-né, dans le but de soustraire des globules rouges recouverts d'anticorps immuns, de soustraire ces anticorps immuns, d'épurer la bilirubine libre et de corriger l'anémie. Les valeurs retenues le plus fréquemment pour l'indication d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né à terme, ayant une immunisation RH, à partir du troisième jour, sont de 340 à 430 $\mu mol.L^{-1}$ de bilirubine totale. Elles atteignent 540 $\mu mol.L^{-1}$ dans les ictères chez le nouveau-né à terme sain, en l'absence d'immunisation RH. On utilise du sang

total reconstitué à partir de CGR conservés moins de 5 jours et de plasma frais congelé. Les CGR utilisés sont phénotypés RH-KELL et irradiés. Le volume échangé doit être égal à deux fois le volume sanguin total de l'enfant. La volémie du nouveau-né est habituellement considérée comme étant de 80 $mL.kg^{-1}$.

4.4.5. Les différents types de dons de GR en néonatalogie.

4.4.5.1. Donneur unique.

L'utilisation d'un donneur unique pour des transfusions multiples chez un même nouveau-né comporte deux avantages théoriques : immunologique et infectieux (réduction du nombre de donneurs). Elle nécessite une excellente collaboration entre l'établissement de transfusion sanguine et le service de néonatologie pour être efficace et bien conduite. Chaque nouveau-né transfusé se voit attribuer pour une durée de 35 jours (voire 42 jours s'il s'agit d'un CGR SAGM) une poche de CGR. Lors de chaque prescription transfusionnelle de globules rouges, une petite poche est préparée extemporanément à partir de ce CGR par l'ETS (transformation « préparation pédiatrique »). Ainsi, le nouveau-né a, dès sa première transfusion, un produit adapté, y compris en cas de transfusion massive, avec un nombre de donneurs minimal. Cette stratégie permet de diminuer effectivement le nombre de donneurs et n'augmente pas le nombre de transfusions. Elle est recommandée.

4.4.5.2. Don dirigé.

Le don dirigé n'est plus autorisé en France depuis la loi du 4 janvier 1993, sauf nécessité thérapeutique (groupes sanguins exceptionnels, situations particulièrement complexes d'immunisation anti-érythrocytaire). À côté des raisons éthiques et juridiques, le don parent-enfant comporte des risques supplémentaires par rapport au don anonyme :

- le risque d'accident immunologique par anticorps dirigé contre un antigène rare d'origine paternelle présent sur les hématies de l'enfant est très majoré en cas de don mère-enfant ;
- le risque de GVH post-transfusionnelle liée à certaines situations d'identité HLA est majoré par la parenté entre donneur et receveur ;

- l'avenir à long terme de l'enfant transfusé peut être compromis par une transfusion d'origine parentale, en cas de nécessité ultérieure de greffe d'organe ou de tissu d'origine familiale.

Par ailleurs, le risque de transmission de maladie infectieuse n'est pas réduit. Lorsque le don parent-enfant est la seule possibilité envisageable, il faut vérifier la compatibilité entre le sérum du donneur et les hématies de l'enfant. Le produit à transfuser doit être obligatoirement irradié (obligation réglementaire). Il doit être déplasmatisé en cas d'immunisation materno-foetale.

Le bénéfice éventuel d'une procédure de don dirigé de globules rouges déplasmatisés, exclusivement de la mère à son nouveau-né au décours immédiat de la grossesse, n'a pas été évalué. [47, 48]

4.4.5.3. Utilisation du sang placentaire autologue.

À la naissance, le clampage retardé du cordon, après avoir placé le nouveau-né, pendant 0,5 à 1 min, à 30 cm sous le niveau de la vulve, permet de récupérer du sang placentaire et d'augmenter ainsi de 30 à 50 % la masse sanguine. Cette méthode simple d'épargne transfusionnelle est recommandée chaque fois que les circonstances le permettent, en particulier chez le prématuré. Le recours au sang placentaire autologue recueilli au moment de la naissance, dans le but de réduire les risques transfusionnels chez les prématurés pendant le premier mois de vie, est en cours d'étude. Les premières études de qualité, de faisabilité et de conservation semblent conforter la perspective d'une stratégie transfusionnelle qui recourrait à du sang autologue placentaire pendant les premières semaines de vie. Mais, il est trop tôt pour en déterminer l'intérêt et la place dans la stratégie transfusionnelle. [49]

5. Limites de la transfusion.

Le drame des produits sanguins contaminés par le virus du SIDA et de l'épreuve qui s'ensuivit pour le milieu professionnel a marqué nos concitoyens à un point tel qu'un sondage récent auprès des Français de tout âge sur l'événement le plus marquant du XX^{ème} siècle situe cet événement bien avant celui du procès de Nuremberg. Cette tragédie a eu des conséquences considérables en France sur l'organisation de la transfusion sanguine qui a du s'adapter à un grand bouleversement médical, technique, social et culturel, défi auquel aucune autre

discipline médicale n'avait été jusqu'alors confrontée. Nous allons tenter ici de comprendre les différents risques inhérents à la transfusion de produits sanguins afin d'établir les précautions à prendre impérativement dans cet art médical.

5.1.Les risques.

Les risques liés à la transfusion sanguine sont de trois ordres : maladies transmissibles, accidents immunologiques et accidents de surcharge. L'étape initiale de sélection des candidats à un don du sang n'a d'impact que sur la réduction du risque lié aux maladies transmissibles.

5.1.1. La sécurité transfusionnelle vis-à-vis des maladies transmissibles.

L'évolution de la transfusion sanguine, c'est la quête de la sécurité qui, sans pouvoir être absolue, est cohérente avec l'état de l'art. Pendant longtemps, la communauté médicale a méconnu ou minimisé les risques infectieux ou immunologiques liés à l'usage d'un produit biologique d'origine humaine.

5.1.1.1. Le risque viral.

Une transfusion peut être contaminée par un virus seulement si le donneur était atteint de virémie lorsqu'on a obtenu son sang. Le risque résiduel de transfusion d'un virus par transfusion d'un produit sanguin labile est défini par la probabilité de transmettre ce virus malgré un dépistage négatif sur le don (phase sérologique).

Les principaux virus pouvant être transmis par transfusion sanguine sont les suivants :

- le **Virus de l'Immunodéficience Humaine** : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le syndrome d'immunodéficience acquis (sida) causé par le VIH constituent d'importants problèmes de santé publique. L'infection par le VIH cause une vaste gamme de maladies et son évolution clinique varie beaucoup, allant de symptômes grippaux bénins au sida, syndrome potentiellement mortel qui constitue le dernier stade de l'infection par le VIH. Le VIH est transmis par les contacts sexuels, le partage d'aiguilles ou de seringues contaminées par le VIH, les transfusions de constituants sanguins et l'exposition nosocomiale à du sang ou à des liquides organiques contaminés par le VIH. Il peut également

être transmis de façon verticale de la mère à l'enfant. La principale source des infections par transfusion sanguine demeure le sang recueilli durant la période de latence sérologique du donneur, période considérablement réduite par le test d'acide nucléique pour le VIH.

- le **Virus T-lymphotrope humain type-I et type-II :** les infections par ces virus sont associées à la leucémie à cellules T de l'adulte, aux lymphomes et à la paraparésie spastique tropicale. Cependant, la plupart des infections par le HTLV-I ou le HTLV-II sont asymptomatiques ; seulement 5 % des personnes infectées développent des signes cliniques importants. Les virus sont en grande partie transmis par les contacts sexuels avec une personne infectée. La transmission verticale de la mère à l'enfant se produit principalement lors de l'allaitement. Les virus peuvent également être transmis par les transfusions de constituants du sang et de dérivés plasmatiques, risque qui a considérablement chuté depuis l'instauration des tests sérologiques de dépistage des anticorps contre HTLV-I et HTLV-II.

- le **Virus de l'Hépatite B** : l'hépatite B est une maladie infectieuse qui peut être prévenue par la vaccination. L'infection aiguë par le VHB est souvent asymptomatique chez les nourrissons et les jeunes enfants, cependant, environ 40 % des adultes présentent des symptômes cliniques tels que la perte d'appétit, des nausées et des vomissements, des douleurs à l'estomac, la fatigue et la jaunisse. Le risque d'infection chronique subséquente par le VHB diminue avec l'âge. De faibles proportions de patients développent une infection chronique par le VHB, associée à la cirrhose et aux hépatomes. Le VHB est transmis par voie cutanée, plus précisément par l'utilisation de drogues injectables, l'exposition à du sang ou des liquides organiques contaminés, et les relations sexuelles. Le VHB est également transmis de façon verticale, de la mère à l'enfant. Le risque de transmission du VHB par transfusion sanguine est faible en raison du test sérologique de dépistage de l'antigène HBs.

- le **Virus de l'Hépatite C** : environ 90 % des personnes infectées par le VHC présentent peu ou pas de symptômes. Cependant, environ 80 % des cas d'infections aiguës deviennent chroniques, et près de la moitié des cas chroniques finissent par développer une cirrhose ou un hépatome au bout de quelques décennies. Le VHC est transmis de différentes façons, notamment l'injection de drogues, l'exposition nosocomiale à du sang ou à des liquides organiques contaminés, les transfusions sanguines, les relations sexuelles, et de la mère à l'enfant. À l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin contre le VHC. Le risque de transmission du VHC par transfusion sanguine a été considérablement réduit à la suite de

l'instauration du test sérologique de dépistage du VHC chez les donneurs de sang, et encore davantage par l'instauration du test d'amplification de l'acide nucléique du VHC.

- le **Cytomégalovirus** : l'infection par le CMV est courante et elle dure souvent toute la vie. La prévalence des anticorps anti-CMV augmente avec l'âge. Environ 80% de la population adulte est infectée par le virus. L'infection aiguë est habituellement asymptomatique, particulièrement chez les personnes immunocompétentes. Cependant, l'infection par le CMV peut entraîner des symptômes graves chez les personnes immunodéprimées (receveurs de greffes de moelle osseuse ou d'organes pleins, personnes infectées par le VIH, cancéreux, enfants prématurés et femmes enceintes). Le CMV peut se transmettre lors de contacts sexuels avec une personne infectée. Il peut également être transmis de la mère à l'enfant in utero ainsi que par les sécrétions cervicales à la naissance et durant l'allaitement. En outre, le CMV peut être transmis par les transfusions sanguines et les greffes de la moelle osseuse et d'organes. La prévention de la transmission du CMV par transfusion sanguine aux receveurs à risque élevé est d'une grande importance. On a rapporté que la déleucocytation avant entreposage des constituants du sang peut s'avérer aussi efficace que l'utilisation de constituants séronégatifs pour le CMV.

- le **Virus d'Epstein-Barr** : l'infection par le VEB est courante dans l'ensemble de la population. Elle est habituellement asymptomatique chez les enfants, mais elle cause souvent des symptômes cliniques tels que la fièvre et des maux de gorge chez les adultes. Le VEB peut mener à la formation d'une tumeur de Burkitt, d'un carcinome du nasopharynx ou d'un lymphome malin à cellules B chez les personnes immunodéprimées. Le VEB, principalement transmis d'une personne à l'autre par la salive, peut également être transmis par une transfusion sanguine. Jusqu'à 90 % des donneurs de sang présentent des anticorps anti-VEB; il serait donc peu pratique de recourir à des tests sérologiques pour repérer et éliminer toutes les unités de sang séropositives pour le VEB. La déleucocytation pourrait toutefois constituer une méthode efficace pour réduire la transmission du VEB par transfusion sanguine

Nous avons rapporté ici les principaux virus connus pour être transmissibles par transfusion sanguine et dont l'infection peut se révéler grave, en particulier chez le patient transfusé, à priori déjà affaibli. Toutefois cette liste est loin d'être exhaustive, puisqu'en l'état actuel de nos connaissances certains virus ne semblent pas être transmis par transfusion sanguine, tandis que d'autres virus n'ont pas encore été découverts.

Les tests de dépistage des maladies transmissibles sont effectués lors de la qualification biologique du don (VIH, VHC, VHB, HTLV, CMV). En connaissant la durée de la fenêtre sérologique (période précédant l'apparition des anticorps) et l'incidence de l'infection au sein de la population des donneurs, le risque résiduel viral a pu être calculé : 1/375 000 dons pour le VHC, 1/220 000 dons pour le VHB, 1/350 000 pour le VIH et proche de 0 pour l'HTLV. Le Ministère de la Santé a décidé la généralisation du diagnostic génomique viral sur tous les dons de produits sanguins labiles. Cette technique permet d'amplifier et de détecter les acides nucléiques viraux, ce qui permet une réduction de la fenêtre sérologique, d'où une amélioration de la sécurité transfusionnelle en limitant le nombre de dons infectieux. Le risque résiduel devient alors pour le VIH de 1/3 500 000, pour le VHC de 1/5 000 000 de dons. [50] Entre le 1er juillet 2001 et le 31 mars 2002, deux sérologies positives au VIH et une à l'hépatite C ont été mises en évidence (pour environ 1,5 millions de dons testés) avant que les tests sérologiques ne soient informatifs. Ces données montrent clairement l'apport de la biologie moléculaire à la sécurité transfusionnelle. Elles alimentent également la réflexion sur l'impact de ces mesures en termes économiques. [51]

5.1.1.2. Le risque bactérien.

La contamination bactérienne de produits provenant d'un don de sang peut découler d'une exposition à des bactéries de la peau lors de la ponction veineuse, de l'usage d'aiguilles ou de tubulures contaminées à la source par le fabricant, de la manipulation par le personnel clinique ou hospitalier appelé à préparer ou à administrer la transfusion, ou encore, d'une bactériémie asymptomatique chez le donneur au moment de la collecte (*Yersinia enterocolitica*, par exemple). Le nombre de bactéries contaminantes augmente avec la durée de l'entreposage des globules rouges ou du plasma avant la transfusion, ce qui accroît la possibilité de signes cliniques d'infection chez le receveur. L'entreposage à la température de la pièce favorise la croissance de la plupart des bactéries pathogènes, tandis que *Yersinia* se multiplie facilement à des températures d'entreposage d'à peine 4°C. La fréquence des infections chroniques significatives attribuables à la contamination bactérienne des globules rouges est inférieure à une unité transfusée sur un million. On a estimé le risque de décès consécutif à une infection bactérienne à un sur neuf millions d'unités de globules rouges transfusées. La contamination bactérienne de produits sanguins compte pour 16 % des décès

associés à une transfusion et signalés aux États-Unis entre 1986 et 1991 : 28 % de ces décès ont été associés à une transfusion de globules rouges. La transfusion de sang autologue ne réduit pas le risque de contamination bactérienne.

Accident redoutable, la contamination bactérienne d'un produit sanguin est suivie d'une multiplication des bactéries lors de la conservation et aboutit parfois au choc endotoxinique chez le patient transfusé. Les infections craintes sont les suivantes :

- Syphilis : redoutée au début du siècle, actuellement risque nul.
- Brucellose.
- Rickettsies : exceptionnel.
- Yersinia Entérocolitica : 4 cas mortels décrits en France en 1996.

Les deux causes majeures à la contamination bactérienne lors de la transfusion d'un produit sanguin sont la contamination liée au matériel de prélèvement et à la conservation et les facteurs de risque non dépistés chez le donneur (fièvre, contexte infectieux particulier).

La mise en place en 1994 du système d'hémovigilance a permis d'identifier rapidement une incidence élevée (1/14 000 receveurs) d'incidents bactériens post-transfusionnels. Ce taux d'incidents était d'autant plus inacceptable qu'il représentait 50 % des décès par accidents, liés à la transfusion de dérivés cellulaires. La majorité des accidents bactériens survient après transfusion de concentrés de plaquettes, le plus souvent chez des patients immunodéprimés. La température de conservation des plaquettes (22°C) explique probablement que ce type de produit soit le plus souvent impliqué. Différentes mesures ont été proposées afin de prévenir la survenue des accidents bactériens. La principale (et pourtant la plus simple) consiste en la mise en place de procédures spécifiques et efficaces de désinfection de la peau avant prélèvement. Une numération formule sanguine est devenue systématique avant de réaliser un prélèvement par cytaphérèse, ce qui permet d'écarter les donneurs qui présentent potentiellement un risque infectieux et d'assurer leur suivi médical. Une mesure récente qui consiste à écarter les trente premiers mL de sang total prélevé (minipoche en dérivation), est susceptible de réduire le risque bactérien de 75 %. Le contrôle bactériologique systématique des unités juste avant leur distribution pour transfusion serait en théorie le moyen le plus sûr de dépister les unités contaminées. [52]

5.1.1.3. Le risque prions.

La maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) est une forme d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) humaine caractérisée par une détérioration mentale, un dysfonctionnement cérébelleux, des mouvements involontaires et des changements psychatriques. La MCJ est plutôt rare, frappant environ 1 personne sur 1 million par année.

S'il est admis aujourd'hui que la maladie de Creutzfeldt-Jacob sporadique ne se transmet pas par voie sanguine, il existe en revanche un risque potentiel avec le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob, la forme humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Il a été montré dans des modèles expérimentaux que l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine pouvait se transmettre par voie sanguine. Si la voie alimentaire demeure la voie de contamination majeure, le fait de retrouver l'agent de l'ESB dans les formations lymphoïdes et dans certaines catégories de leucocytes sanguins suppose que la voie transfusionnelle est possible. Pour limiter ce risque potentiel, tous les produits sanguins labiles sont déleucocytés et les donneurs ayant séjourné plus d'un an dans les îles britanniques sont écartés du don. [53].

5.1.1.4. Le risque parasitaire.

Le sang ne peut être contaminé par des parasites que si le donneur est atteint d'une parasitémie, habituellement asymptomatique au moment de la collecte. Les critères de sélection des donneurs fondés sur leurs antécédents de voyages récents ou de résidence antérieure dans des régions endémiques réduisent considérablement la possibilité de collecter du sang susceptible de transmettre le paludisme, la maladie de Chagas ou la leishmaniose.

Les principales parasitoses pouvant être transmises par transfusion sanguine sont les suivantes :

- le **Paludisme** : il s'agit d'une maladie infectieuse parasitaire qui sévit partout dans le monde. On estime qu'entre 300 et 500 millions de personnes sont infectées et que plus d'un million meurent des suites de la maladie chaque année. Le paludisme est endémique dans les régions tropicales et subtropicales (Amérique centrale, Amérique du Sud, Afrique et Asie du Sud-Est). Le paludisme humain est causé par quatre espèces de *Plasmodium,* à savoir *P.*

falciparum, P. vivax, P. ovale et *P. malariae*. Le paludisme causé par *P. falciparum* entraîne souvent des complications graves et parfois même la mort. Les parasites sont transmis à l'humain par la piqûre d'un moustique femelle infecté (*Anopheles*). Les parasites peuvent également être transmis de la mère au foetus ou d'un donneur asymptomatique à un receveur. Le paludisme transfusionnel est rare, mais il demeure une complication grave potentielle pour les receveurs de sang. La politique d'exclusion de donneurs potentiels demeure la méthode la plus efficace pour prévenir et réduire le paludisme transfusionnel.

- la **Maladie de Chagas** : elle est causée par un parasite protozoaire appelé *Trypanosoma cruzi*, c'est une maladie infectieuse de plus en plus importante en Amérique centrale, en Amérique du Sud et dans certaines régions du Mexique. Dans la plupart des cas, l'infection aiguë par *T.cruzi* est peu importante et elle est spontanément résolutive. Il est toutefois possible qu'une infection chronique asymptomatique persiste durant toute la vie. Cette infection est caractérisée par la présence détectable d'anticorps dirigés contre *T.cruzi*. Environ 36 % des personnes atteintes d'une infection aiguë présentent des signes cliniques qui entraînent des complications cardiaques (27 %), intestinales (6 %) et nerveuses périphériques (3 %) au bout d'une ou deux décennies. *T. cruzi* est transmis d'un vecteur infecté à l'humain par les excréments déposés sur la peau au moment de la piqûre. L'agent peut également être transmis de façon verticale de la mère à l'enfant ainsi que par les transfusions sanguines et les greffes d'organes. Les méthodes de dépistage, comme les interrogatoires sur les antécédents de voyage et les tests de détection des marqueurs sérologiques, ne sont ni assez sensibles ni assez spécifiques pour repérer efficacement les donneurs de sang asymptomatiques. La déleucocytation peut réduire le risque de transmission de la maladie de Chagas par transfusion.

- la **Toxoplasmose** : zoonose causée par *Toxoplasma gondii*, parasite hébergé par les chats et les chiens qui existe sous trois formes : trophozoïtes, kystes et oocystes. Environ 500 millions de personnes sont infectées à l'échelle mondiale. L'infection aiguë est asymptomatique ou elle entraîne des symptômes bénins (malaise, fièvre, éruption cutanée). Cependant, des complications graves telles que la méningo-encéphalite et la myocardite peuvent se manifester chez les personnes immunodéprimées et entraîner des déficiences ou la mort. *T. gondii* est transmis de plusieurs façons : ingestion d'oocystes *T. gondii*, consommation de porc ou de boeuf contaminé insuffisamment cuit, contamination directe de plaies ouvertes et transmission verticale de la mère à l'enfant. On a également signalé que l'agent avait été transmis par transfusion sanguine et greffe d'organe. Cependant, le risque de transmission de *T. gondii* par transfusion sanguine est très faible, et il ne semble pas

nécessaire de soumettre les donneurs de sang à des tests de dépistage des anticorps contre *T. gondii*. Certains ont proposé de transfuser aux personnes les plus vulnérables à la toxoplasmose, telles que les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes, des constituants de sang sans anticorps contre *T. gondii*. La déleucocytation pourrait aider à réduire le risque de transmettre la toxoplasmose par transfusion.

- la **Leishmaniose** : causée par *Leishmania donovani*, la leishmaniose touche environ 12 millions de personnes des régions tropicales et subtropicales. L'infection aiguë est souvent subclinique, mais l'infection chronique peut entraîner l'anémie et la lymphadénopathie. Principalement transmis par les piqûres d'un vecteur infecté, le phlébotome, *L. donovani* est également transmissible par transfusion, mais le risque est peu élevé.

- la **Maladie de Lyme** : causée par *Borrelia burgdorferi*, la maladie de Lyme est une zoonose transmise par des tiques. La maladie est caractérisée par une éruption particulière (érythème migrant) au stade précoce. Cependant, au stade avancé, la maladie touche des systèmes organiques importants, notamment l'appareil locomoteur, le système nerveux et l'appareil cardiovasculaire. *B. burgdorferi* est transmis par un vecteur, à savoir la tique *Ixodes scapularis*. La maladie de Lyme pourrait présenter une menace pour la sûreté des transfusions sanguines, toutefois, la littérature ne fait état d'aucun cas de maladie de Lyme découlant d'une transfusion ; bien qu'il existe un risque pratique de transmission de *B. burgdorferi* par transfusion, celui-ci est très faible.

- la **Babésiose** : causée par *Babesia microti*, la babésiose est une zoonose signalée généralement entre mai et août. Chez les personnes immunocompétentes, l'infection aiguë est subclinique ou entraîne des symptômes bénins non spécifiques tels que la fièvre et des céphalées. Cependant, la maladie peut être plus sévère chez les nourrissons et les personnes âgées, splénectomisées ou immunodéprimées. En général, *B. microti* est transmis aux humains par les piqûres d'une tique, *Ixodes scapularis*; cependant, il peut également être transmis lors d'une transfusion sanguine par un donneur asymptomatique et parasitémique, mais ce risque est très faible (il est bien entendu plus élevé dans les régions où la maladie est endémique). À l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode efficace de dépistage et de sélection des donneurs. On ne demande pas systématiquement aux donneurs de sang s'ils ont voyagé dans une région où la maladie est endémique ni s'ils ont des antécédents de piqûres de tiques. On ne vérifie pas non plus systématiquement si les unités de sang sont contaminées par *B. microti*. [54].

5.1.2. Les accidents immunologiques.

Comme nous avons pu le constater au chapitre 22 "Les règles immunologiques de la transfusion", lors de la transfusion de globules rouges, les précautions immunologiques à respecter ont deux objectifs distincts : la prévention d'un accident hémolytique immédiat, et la prévention de l'allo-immunisation. Les échecs du premier objectif peuvent être liés à une erreur technique (mauvaise exécution d'un examen) ou administrative (erreur d'identification ou de transcription). Ceux du deuxième objectif sont liés à la capacité de réponse immunitaire du receveur aux allo-antigènes érythrocytaires et à l'absence de sélection du produit sanguin sur le plan antigénique.

On peut également observer une GVH post transfusionnelle : il s'agit d'une réaction du greffon contre l'hôte. Le receveur, immuno-déprimé, va être attaqué par des cellules immunocompétentes (lymphocytes) contenues dans le produit sanguin transfusé. Cette attaque se finalise par une fixation des lymphocytes et un rejet du receveur lui-même par ces lymphocytes étrangers. Les produits sanguins mis en cause sont les globules rouges et les plaquettes. On peut prévenir ce type d'incident en irradiant les produits sanguins.

5.1.3. Les accidents de surcharge.

Ce trouble correspond à l'hypervolémie occasionnée par un apport important en produits sanguins. Les deux populations les plus concernées sont l'enfant et le vieillard. Les manifestations cliniques de ce trouble vont des céphalées à l'œdème pulmonaire avec cyanose, en passant par une oppression thoracique et des dyspnées. Le traitement de cet incident consiste en l'arrêt de la transfusion, l'administration d'un diurétique en adoptant une position semi-assise et la pratique si nécessaire d'une saignée. Pour éviter cette complication, il s'agit d'adapter le volume des produits transfusés au poids du receveur (en particulier chez l'enfant), notamment en pratiquant une déplasmatisation partielle lors de la transfusion de produits cellulaires pour en diminuer le volume.

5.1.4. Les effets secondaires.

Tout traitement efficace comporte des effets secondaires potentiels. L'originalité des effets secondaires de la transfusion tient au fait qu'il s'agit de produits d'origine humaine.

× **Les accidents métaboliques** : il s'agit de l'apport d'une substance toxique par la transfusion, la principale en cause étant le citrate, anticoagulant utilisé dans toutes les préparations cellulaires. Il peut entraîner une chélation du calcium circulant, ressentie par le patient à travers des symptômes de type paresthésie des extrémités, fourmillements, tremblements. Le traitement de ce trouble se fera par l'arrêt de la transfusion et l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.

× **Le Syndrome frissons-hyperthermie** : c'est la manifestation de base de l'incompatibilité immunologique. Il peut concerner tous les types de produits sanguins labiles, mais la transfusion érythrocytaire en est classiquement compliquée. En cours ou fin de la transfusion, apparaissent : un frisson, qui peut être important ; une hyperthermie, qui peut atteindre 38°C à 40°C. Le plus souvent, son étiologie est inconnue, mais il peut s'agir d'une contamination bactérienne mineure lors du don ou de la présence d'un anticorps anti-érythocytaire. Mais un syndrome frissons-hyperthermie peut être le premier signe d'un choc immunologique ou d'un choc septique. L'arrêt de la transfusion s'impose alors. Il s'agit de contrôler alors les concordances ABO et Rhésus entre la carte du donneur et les groupes inscrits sur la poche. Ce syndrôme, incident bénin, est classiquement traité par des anti-pyrétiques ou des petites doses de corticoïdes.

× **Une urticaire**, qui peut être le premier signe d'un œdème de Quincke ou d'un choc anaphylactique.

× **Une toux sèche :** qui peut être le premier signe d'un œdème aigu du poumon, lié à une surcharge volémique et observé avec les concentrés érythrocytaires ou avec le plasma frais congelé, le plus souvent chez les insuffisants cardiaques, les prématurés et les vieillards. Si la transfusion n'est pas arrêtée, les autres signes de l'OAP vont survenir : cyanose, expectoration mousseuse, détresse respiratoire.

× **La surcharge en fer** : des transfusions répétées de CGR exposent à une surcharge en fer. Toutefois, les manifestations cardiaques apparaissant à partir d'un seuil de 2,5 $\mu g.mL^{-1}$ et les traitements chélateurs de fer étant contraignants (déféroxamine en sous-cutané sur 8 à 10 heures) et ayant une certaine toxicité (arthralgies et agranulocytose pour le Ferriprox® par voie orale), la prescription de chélateurs du fer chez l'adulte transfusé régulièrement doit être discutée en fonction de la durée escomptée d'évolution de la maladie, car les complications cardiaques de la surcharge en fer n'apparaissent qu'après plusieurs années de transfusion.

5.2.Principe de précaution, sécurité transfusionnelle.

Parce qu'elle symbolise désormais le risque sanitaire et les peurs qui lui sont attachées, la transfusion sanguine se doit de maîtriser les risques potentiels ou réels qui lui sont associés. L'analyse de ces risques conduit à confirmer la phase initiale de sélection des candidats à un don de sang comme une étape primordiale de la sécurité transfusionnelle. De plus, pour contribuer à la qualité du système transfusionnel, a été mis en place un dispositif de surveillance et de sécurité transfusionnelle reposant sur une déclaration obligatoire des incidents, une traçabilité des PSL et le suivi des patients transfusés ; il s'agit de l'hémovigilance.

5.2.1. Approvisionnement – Le don de sang.

5.2.1.1. Le don de sang en France.

Le don du sang en France est volontaire, bénévole, anonyme et gratuit. Il est soumis à une sélection clinique et biologique, et se limite au donneur âgé de 18 à 65 ans, n'ayant jamais été transfusé (mesure du 30 septembre 1997). La sélection du donneur lors de l'entretien médical est un élément fondamental de la sécurité transfusionnelle ; il s'agit de protéger tant les donneurs que les receveurs des conséquences du don (tolérance hémodynamique et hématologique au prélèvement pour le donneur) et de la transfusion. Un entretien minutieux ainsi que des tests biologiques sont systématiquement pratiqués pour écarter les donneurs à risque et repérer les dons "potentiellement dangereux". La sélection clinique conduit ainsi à l'exclusion de près de 10 % des donneurs, l'exclusion pouvant être temporaire (cas de la transfusion du conjoint, l'accouchement) ou définitive (antécédents de crises d'épilepsie non limitées à l'enfance, antécédents de crise de paludisme). [55].

La sélection médicale des candidats à un don de sang constitue la première étape du système de prévention du processus transfusionnel. Elle poursuit deux objectifs : éviter tout incident majeur chez un donneur lié à une mauvaise tolérance du prélèvement, et réduire l'incidence des infections post-transfusionnelles en introduisant dans la chaîne des produits sanguins labiles une matière première à priori exempte de risques pour le receveur, même non décelables. [56].

On distingue deux grandes catégories de dons :

- Don de sang total : prélèvement de sang veineux recueilli aseptiquement dans un récipient autorisé, clos, à usage unique, contenant un volume approprié de solution anticoagulante et de conservation, stérile et apyrogène.
- Don d'aphérèse : prélèvement consistant en une circulation extra-corporelle en vue d'obtenir un (don d'aphérèse simple : plaquettes, plasma, granulocytes, globules rouges) ou deux (don d'aphérèse combiné plaquettes/plasma, globules rouges/plaquettes, globules rouges/plasma) types de PSL.

Quel que soit le type de don, le volume maximal prélevé par don est toujours inférieur à 600 mL sans tenir compte de la solution anticoagulante.

Les prélèvements de globules rouges par aphérèse sont effectués chez les sujets âgés de 18 à 60 ans, la fréquence des dons ne dépassant pas 2 par an chez les hommes et chez les femmes pour les dons d'aphérèse simples et 5 par an chez les hommes et 3 par an chez les femmes pour les dons d'aphérèse combinés de globules rouges. Les dons d'aphérèse simples de globules rouges ne sont effectués que par des donneurs pesant au moins 65 kg et mesurant au moins 165 cm (pour les autres types de dons, une limite de poids est fixée à 50 kg). Chaque don est précédé d'une mesure de la tension artérielle et d'une prise de pouls. [55].

4 % de la population en âge de donner (18-65ans) a donné son sang en 2002, avec des déséquilibres selon les régions. Les donneurs sont des hommes (57 %); des personnes mariées (68 %); de plus de 35 ans (60 %); des citadins vivant dans des villes de moins de 20 000 habitants (62 %) ; des ouvriers, employés, professions intermédiaires (58 %).

5.2.1.2. Principes éthiques.

Faire don de son sang est un engagement qui sauve des vies, il s'agit d'un geste anonyme et généreux. Les principes éthiques du don du sang sont :

- l'anonymat : seul l'Etablissement Français du sang connaît l'identité du donneur et les informations médicales le concernant, le malade transfusé et le donneur n'ont en aucun cas connaissance de l'identité de l'autre.
- le bénévolat : le don de sang est gratuit et ne peut être rémunéré sous quelque forme que ce soit (argent ou cadeau).

× le volontariat : le don du sang est un acte librement accompli, sans aucune contrainte.

× l'engagement du donneur : le don du sang est un acte responsable, l'engagement du donneur consiste en la franchise des réponses qu'il donnera lors de l'entretien avec le médecin.

× le non-profit commercial : il n'y a pas de profit financier en ce qui concerne les "matières humaines vivantes" : le sang et les produits sanguins labiles ne peuvent être source de profit financier. Ils sont produits et fournis par un service public : l'Établissement Français du Sang. Certains malades pensent être facturés pour le sang qu'ils reçoivent : le sang est entièrement remboursé par la sécurité sociale. Le prix des produits est fixé par le ministère de la santé et correspond aux frais de collecte, de préparation, de contrôle biologique.

Ces valeurs régissent le don du sang : elles évitent les dérives commerciales ou les "cachotteries" éventuelles sur son état de santé lorsque le don est rémunéré.

5.2.1.3. La transfusion sanguine dans l'Union Européenne.

Lors d'un récent colloque des communautés européennes, qui s'est tenu en Irlande, la commission européenne a souhaité faire progresser l'élaboration d'une stratégie commune, relative à la sécurité transfusionnelle avec en particulier, des règles communes d'un état à l'autre concernant l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et les tests pratiqués sur les dons de PSL. Le processus de sélection des donneurs diffère dans l'Union Européenne et il serait utile d'aboutir à un accord sur les règles et les procédures de sélection des donneurs. La commission a réalisé au début de l'année 1997, une enquête sur les réglementations et les pratiques actuelles dans les états membres. Cette enquête a mis en lumière des divergences importantes. Ces divergences entravent la libre circulation des produits sanguins et plasmatiques, empêchant ainsi d'atteindre l'objectif d'autosuffisance communautaire ("*de nombreux citoyens européens ne se fient pas à la qualité et à la sécurité des produits sanguins provenant d'autres pays que le leur*"). Si l'enquête a révélé un consensus en matière d'exclusion permanente en présence de marqueurs positifs, tels que VIH, hépatite C, syphilis, etc., il existe des variations considérables dans les exclusions temporaires en ce qui concerne les délais, variant du simple au triple, par exemple pour tatouage (6 à 12 mois), tuberculose guérie (2 à 5 ans), toxoplasmose guérie (1 à 2 ans). Les variations reflètent l'absence de

données scientifiques incontestables. En revanche, pour le don de sang total, le volume maximal prélevé (450 ml +/-10%) et l'intervalle minimal entre 2 dons (8 semaines) sont pratiquement les mêmes dans tous les états membres et sont conformes aux recommandations du Conseil de l'Europe (1997) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (1994). Seuls 2 états membres suivent les normes américaines en autorisant un volume plus élevé (500 à 525 ml). Pour les pratiques de la plasmaphérèse, il existe des divergences importantes (volume par don, par semaine, par an). La fréquence des dons varie de 2 fois par semaine à 2 fois par mois, et le nombre maximum de dons, de 4 à 50 par an. L'usage de la plasmaphérèse manuelle ou automatique peut expliquer certaines de ces divergences.

L'Union Européenne importe encore des Etats-Unis un volume important de plasma et de produits plasmatiques provenant de donneurs rémunérés. Compte tenu des capacités potentielles de prélèvement et de production de plasma, cette situation doit être dénoncée. Concernant les pratiques de dépistage des maladies transmissibles, l'enquête a montré que (presque !) tous les états membres imposent la recherche d'anticorps contre le VIH type I et II, le VHC, la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) et de la syphilis. La prescription d'autres tests de dépistage varie entre les états membres. C'est ainsi que le Conseil de l'Union Européenne recommande :

1. Une terminologie commune pour éviter les confusions et les malentendus, en raison d'interprétations différentes des mêmes termes ;

2. Des critères communs d'exclusion des donneurs de sang et de plasma (en particulier concernant les exclusions temporaires) ;

3. Des volumes maximaux par an, ainsi que l'intervalle minimum entre 2 dons (pour les donneurs volontaires et bénévoles) ;

4. Des prescriptions communes pour les tests de qualification des PSL : pour tous les dons de sang et de plasma anti-VHC, anti-VIH 1 et 2, AgHBs, malaria pour les seules personnes ayant voyagé dans des pays endémiques.

Certaines recommandations communautaires ne sont pas en accord avec les bonnes pratiques de prélèvement (arrêté du 22 septembre 1993) observées en France. Nous citerons le nombre de dons de sang et de plasma par an, le volume de plasma par séance de plasmaphérèse (volume fixe indépendamment du poids du donneur), la liste des examens obligatoires à réaliser avant le don.

Il existe des mesures de sécurité transfusionnelle indiscutables. C'est le socle commun qui devrait être admis par tous les états membres, pour permettre la libre circulation des donneurs et des produits. Cette attitude n'exclut pas la possibilité de mesures de sécurité complémentaires propres à un état membre, selon le principe de précaution, même s'il est le plus souvent non démontré sur le plan scientifique.

5.2.2. Hémovigilance et réglementation.

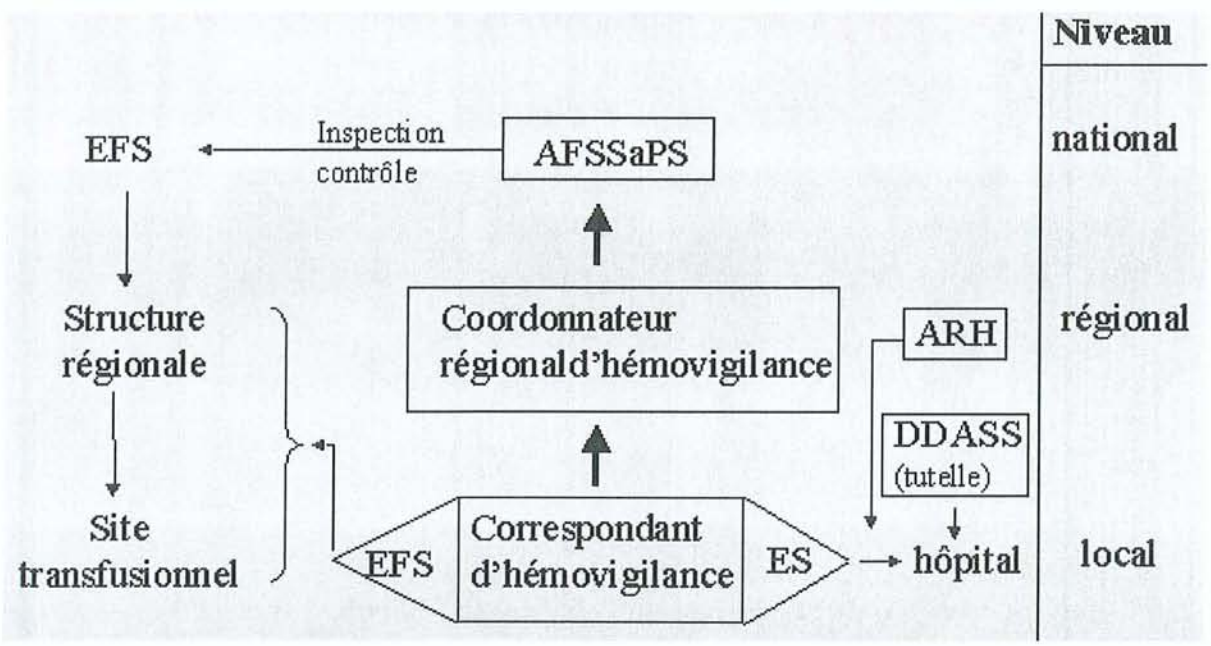
5.2.2.1. Définition.

L'hémovigilance a été créée par la réforme de la transfusion de 1993. C'est "*l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition*" (Loi du 4 janvier 1993).

L'hémovigilance est donc le système de surveillance de la chaîne transfusionnelle. Elle agit selon trois grands axes que sont la traçabilité, qui permet de suivre un produit sanguin du donneur de sang au patient et du patient au donneur de sang, l'obligation de déclaration de tout incident transfusionnel selon une forme standardisée de notification et la conduite d'enquêtes épidémiologiques et la réalisation d'études sur les conditions d'emploi des produits sanguins labiles. Elle a également pour objectif la formation et l'information des acteurs de santé et la centralisation du dossier transfusionnel.

5.2.2.2. Organisation.

L'hémovigilance est organisée selon un *réseau* à trois niveaux (*Figure suivante).*



Le niveau local est constitué par les correspondants d'hémovigilance de l'hôpital (ES : Etablissement de Santé) et de l'Etablissement Français du Sang (EFS). Les autres niveaux sont constitués par le coordonnateur régional d'hémovigilance au niveau de la DRASS (Direction Régionale de l'Action Sanitaire et Sociale), et la cellule hémovigilance de l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

ACTES	CONTRAINTES	RESPONSABLES
Prélèvement des produits	Bonnes pratiques	**ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG**
Préparation des produits	Bonnes pratiques Disponibilité locale (groupe rares)	
Examens associés à la délivrance des produits	**Temps d'exécution** - Groupage ABO Rhésus (quelques minutes) - RAI 45 minutes	
Prescription **Préparation échantillons** **Pré transfusionnels.**	Bonnes pratiques	**ETABLISSEMENT DE SOINS**
Transports	**Ensemble des circuits existant sur l'établissement :** - Commande des produits - Vitesse des circuits - Acteurs en cause	
Transfusion	Techniques	
Après transfusion	- Dossier transfusionnel -Traçabilité (enregistrement centralisé des données transfusionnelles)	

Répartition des responsabilités en sécurité transfusionnelle

L'hémovigilance, qui consiste à sécuriser totalement l'ensemble de l'organisation transfusionnelle du donneur jusqu'au receveur, comporte deux parties :

- Du donneur (prélèvement des produits) jusqu'à l'acte de distribution : la responsabilité est assurée par l'**E**tablissement **F**rançais du **S**ang (site transfusionnel local).
- De la prise en charge après distribution jusqu'à l'acte transfusionnel : l'établissement de soins où est hospitalisé le patient a la responsabilité de cette partie.

5.2.2.3. Réglementation transfusionnelle.

Un médecin hospitalier a la responsabilité administrative, civile et pénale de l'acte transfusionnel, c'est à dire des indications de la transfusion, de son déroulement qu'il délègue à l'infirmière compétente, de la surveillance post-transfusionnelle et de l'information du patient. La réglementation transfusionnelle couvre l'ensemble de la chaîne transfusionnelle et impose aux différents maillons des "bonnes pratiques" : prélèvement pour examen immuno-hématologique, prescription, distribution, acte transfusionnel, information du patient et suivi post-transfusionnel (traçabilité, déclaration des incidents transfusionnels, contrôles sérologiques).

Les fiches d'incident transfusionnel sont suivies et analysées au quotidien par les médecins évaluateurs de l'unité d'hémovigilance, ce qui fait la particularité du système français et permet une réactivité quasi-immédiate sur les incidents nécessitant un contrôle ou une enquête complémentaire (vis-à-vis des PSL incriminés, des donneurs – enquêtes ascendantes par exemple). Dés qu'un incident est signalé, des mesures conservatoires et le blocage des PSL sont mis en œuvre immédiatement par l'EFS.

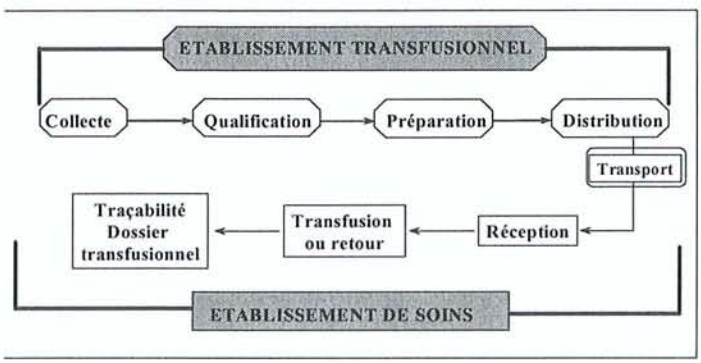
5.2.2.4. Les difficultés.

La sécurisation totale de l'acte transfusionnel s'avère en pratique difficile à maîtriser totalement. Cette difficulté est liée à deux caractéristiques :

- Une activité transversale : l'hôpital est découpé en unités médicales correspondant toutes à des activités spécifiques. Dans chaque unité, le personnel à la fois médical et paramédical doit faire face à deux types de protocoles : l'un ayant trait à la spécialité de l'unité, en général la maîtrise est bonne et les erreurs très rares, l'autre

ayant trait à des activités annexes, nécessaires, fréquemment ou non, à la spécialité du service, les difficultés sont ici souvent présentes et génèrent souvent des erreurs. L'acte transfusionnel fait partie de ces activités "annexes".

× Une activité de partenariat : la transfusion dans son ensemble est une chaîne partant d'un donneur et allant jusqu'au receveur. Tout le long de cette chaîne, de multiples intervenants participent à l'objectif final.



Coopération entre établissement de soins et établissement transfusionnel

5.2.3. Qualification biologique des dons du sang.

5.2.3.1. Bilans pratiqués.

Un bilan immunohématologique est effectué sur chaque don. Le groupe ABO Rh Kell est recherché par deux déterminations, on effectue une recherche des agglutinines irrégulières : tout don présentant des RAI est éliminé, car pouvant être à l'origine d'une réaction hémolytique chez le receveur possédant le phénotype correspondant.

Un bilan virologique est effectué sur chaque don. Certains virus, dont les études ont montré qu'il ne sont pas pathogènes, ne sont pas recherchés chez les donneurs de sang : c'est le cas par exemple du virus de l'hépatite G et du TTV.

Les anticorps anti-CMV sont également recherchés car les patients immuno-déprimés anti-CMV négatif doivent recevoir des PSL non transmetteurs du CMV pour ne pas développer une primo-infection à CMV.

Un bilan parasitaire est effectué si nécessaire.

Il n'existe pas d'examen spécifique pouvant permettre d'éliminer la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Année de mise en œuvre	Test	Maladie recherchée
1947	BW, TPHA	Syphilis
1971	Ag HBs	Hépatite B
Août 1985	Ac anti VIH	Sida
Avril 1988	ALAT	Hépatites (non spécifiques)
1988	Ac anti HBc	Hépatite B
Mars 1990	Ac anti HCV	Hépatite C
Juillet 1991	Ac anti HTLV I et II	Leucémie T et neuropathies
Juillet 2001	DGV Hépatite C et VIH	VIH-VHC (dans le but de réduire la fenêtre thérapeutique)

Tableau : Tests sanguins virologiques systématiques chez le donneur de sang.

5.2.3.2. Résultats.

Globalement, un don sur 10 000 est trouvé positif tous marqueurs confondus. Les tests spécifiques à utiliser pour la recherche de ces marqueurs sont déterminés et validés. Les résultats sont validés sur un second prélèvement. Les techniques de recherche virale par biologie moléculaire ont permis de réduire la fenêtre virologique. Des études récentes ont mis en évidence les notions suivantes : la prévalence plus élevée des marqueurs infectieux chez les premiers donneurs par rapport aux donneurs déjà connus et donc déjà "sélectionnés" par l'entretien médical et le diagnostic biologique et un taux plus élevé de marqueurs positifs chez les sujets qui se présentent pour des autotransfusions (population plus âgée, et nombre plus important d'explorations médicochirurgicales, transfusions passées, endoscopies…)

5.2.4. Préparation et fractionnement des produits sanguins labiles.

5.2.4.1. La déleucocytation des produits sanguins labiles.

Les CGR standard contiennent 2 000 à 5 000 millions de leucocytes, les CGR déleucocytés moins de 5 millions en 1990 (< 3 log réduction) et moins de 1 million en 1992 (< 4 log réduction). Les filtres utilisés actuellement permettent d'obtenir un taux résiduel

médian encore plus bas de l'ordre de 10^4 et de garantir que plus de 97 % de la production contiennent moins de 10^6 leucocytes.

Outre le fait que la présence de leucocytes dans les PSL peut amplifier les lésions de conservation des globules rouges et des plaquettes, l'intérêt de la déleucocytation est lié au fait que sur le plan clinique, les leucocytes peuvent être à l'origine de nombreux effets iatrogènes :

- Réactions d'intolérance immédiate à type de frissons-hyperthermie,
- Transmission directe de micro-organismes variés (virus, bactéries),
- Réactivation virale chez le receveur,
- Stimulation allogénique dans les groupes sanguins portés par les leucocytes,
- Réaction du greffon contre l'hôte (GvH) aigue chez les receveurs immuno-incompétents.

Les bénéfices attendus de la déleucocytation sont par conséquent multiples et clairement établis : prévention de l'allo-immunisation, des réactions frissons-hyperthermie liées à la présence d'anticorps anti-HLA, prévention de la transmission du CMV en l'absence de produits CMV négatif, prévention des infections post-opératoires. D'autre part, il a été montré expérimentalement que des leucocytes pourraient être des réservoirs potentiels des agents transmissibles non conventionnels (prions). La déleucocytation s'impose donc comme étant une mesure de précaution, tant pour les PSL cellulaires que pour le plasma. En France, la déleucocytation des PSL cellulaires est systématique depuis le 1er avril 1998. [57].

5.2.4.2. Atténuation virale et bactérienne.

Il n'existe à ce jour aucun traitement validé en ce qui concerne les PSL cellulaires pour différentes raisons :

- Soit un défaut de maintien de l'intégrité des cellules : les traitements par solvant-détergent ou la pasteurisation sont traumatisants,
- Soit en raison de la présence de plasma, indispensable pour l'intégrité des cellules mais gênant pour certains procédés,
- Soit à cause d'un problème d'élimination de molécules actives, pouvant être à l'origine de toxicité ou de mutagénicité.

Les concentrés de globules rouges constituent un environnement difficile pour l'inactivation des pathogènes, d'une part en raison du spectre d'absorption de l'hémoglobine et d'autre part par la viscosité du milieu. Différentes voies ont été suivies ces dernières

années, dans le but d'atteindre une sécurité maximale en terme transfusionnel. Il n'y a pas eu à proprement parler de nouvelles molécules mais simplement l'utilisation de molécules connues pour altérer les acides nucléiques :

- Les photosensibilisateurs (bleu de méthylène MB / bleu de diméthylméthylène DMMB) : l'utilisation d'agents tel que le MB a nécessité non plus l'utilisation d'une lumière blanche, mais celle d'une lumière rouge afin que la plus grande partie de la lumière émise soit absorbée par le MB. Mais malgré cela on n'a pu montrer qu'une efficacité sur le HIV 1 extracellulaire. Ce système ne permet q'une inactivation partielle accompagnée d'une hémolyse des globules rouges. L'utilisation du bleu de diméthylméthylène sur des CGR avec un hématocrite de 30 % permet d'élargir ce spectre d'inactivation en diminuant le taux d'hémolyse durant la conservation.
- Les FRALE (frangible anchor linker effectors) : le S 303 (Helinx technology Baxter and Cerus corporation) : les FRALEs sont composés de 3 parties : l'ancre qui a une haute affinité pour les acides nucléiques, l'effecteur qui est la partie active de la molécule qui va créer la liaison à l'acide nucléique et le linker qui connecte les 2 autres groupes. Le S 303 est activé au pH physiologique quand il est ajouté au CGR : l'effecteur se lie de manière covalente à l'acide nucléique, tandis que le reste de la molécule chargée négativement est détruite. Le S 303 (100 µg/ml) inactive in vitro le HIV (intra et extracellulaire), VSV (vesicular stomatitis virus), HSV, BVDV(bovine viral diarrhea virus) ainsi qu'un certain nombre de bactéries Gram + et Gram -. Les études d'un modèle murin et d'un modèle canin ont montré une récupération et une durée de vie des globules rouges traités comparable à celles des globules rouges non traités par le S 303. Le S 303 est en phase 3 d'essais cliniques aux EU.
- La technologie INACTINE (en phase 1 d'essais cliniques aux EU) est basée sur l'arrêt de la réplication des acides nucléiques tout en préservant l'intégrité des lipides et des protéines. Il s'agit d'une éthylène imine, PEN110, qui va s'activer après tout d'abord s'être liée de manière ionique à l'acide nucléique et va par cette activation créer une liaison covalente entre son groupe aziridine et le N7 des guanines. Ceci va avoir pour effet de créer des signaux non sens dans la molécule d'acide nucléique. Cette technique présente l'avantage de ne pas utiliser de traitement photochimique. Il y a incubation du PEN 110 avec les GR pendant 6 heures à température ambiante, puis élimination du PEN110 avec une matrice spéciale (PEN110 < 30 ng/ml) et conservation du CGR à +4°C (durée inconnue) L'effet virucide a été montré sur un parvovirus porcin, le BVDV, le bactériophage R17, EMC (encephalo-myocarditis

virus). La propriété des éthylèneimines avait déjà été exploitée dans l'inactivation d'antigènes viraux pour la préparation des vaccins. In vivo le PEN110 n'entraîne pas de réponse néo-antigénique chez le lapin après de multiples expositions aux CGR traités. Les études chez le babouin montrent également une survie des globules rouges traités équivalente à celles des globules rouges contrôles.

Malgré ces développements en terme d'inactivation des pathogènes, il restera à résoudre le problème des pathogènes ne possédant pas d'acides nucléiques comme entre autres la protéine prion. [58].

5.2.5. Les éléments clés de la sécurité transfusionnelle.

Certains éléments s'ajoutant à ces mesures doivent être respectés impérativement pour garantir au mieux la sécurité transfusionnelle :

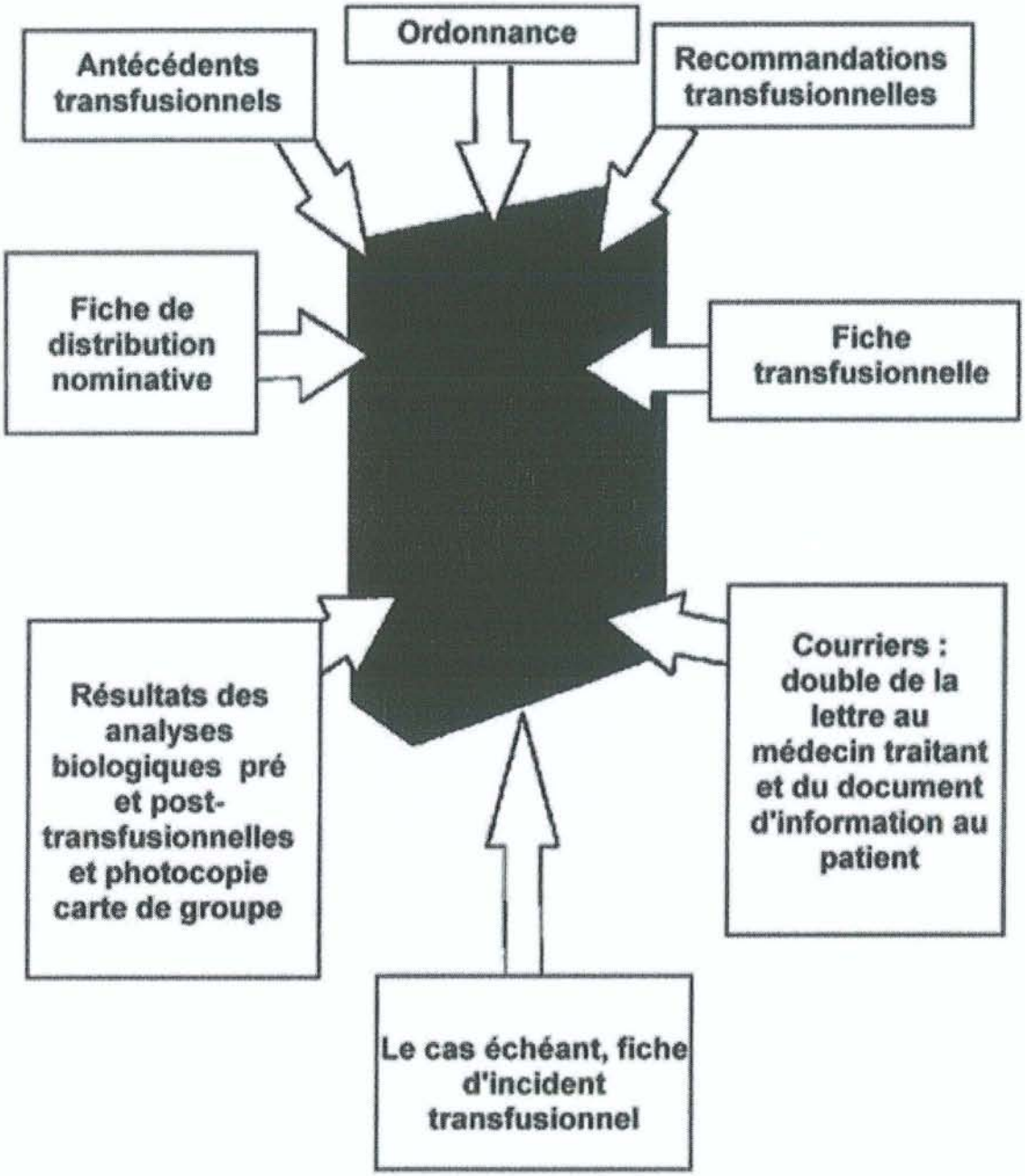
- Une indication pertinente ;
- Une prescription conforme ;
- La réalisation sécurisée du groupe sanguin et la recherche d'anticorps irréguliers ;
- Le contrôle à la réception des produits sanguins labiles ;
- Une vérification ultime pré-transfusionelle ;
- La surveillance du patient ;
- La déclaration des incidents transfusionnels ;
- Le suivi du patient ;
- Le dossier transfusionnel.

Le dossier transfusionnel

Le dossier transfusionnel est unique dans l'établissement. Il est actualisé régulièrement. Il fait partie du dossier médical et doit suivre le patient. Il est ouvert dès la mise en place des examens transfusionnels. Il permet le stockage de différentes données dans le dossier médical du patient :

- Groupage ABO Rhésus D,
- Résultat des RAI (recherches des anticorps irréguliers),
- Traçabilité des produits sanguins labiles transfusés.

Il fait partie du dossier médical, et suit celui-ci avec le patient.



Les Documents obligatoires à fournir au patient en fin de séjour :

- La carte de groupe ;
- Les documents d'information sur les risques et le suivi post-transfusionnel : type et nombre des PSL transfusés au cours du séjour et ordonnances de suivi sérologique et/ou lettre au médecin traitant.

5.3.Les chiffres, la réalité transfusionnelle.

5.3.1. Les données chiffrées de la transfusion en 2002.

En 2002, 2,5 millions de dons ont été prélevés, dont 14,8 % chez des nouveaux donneurs, soit une augmentation de 1,2 % par rapport à 2001. Les données épidémiologiques des donneurs sont répertoriées et analysées par l'Institut national de veille sanitaire. Pour l'année 2002, concernant le risque viral, 36 donneurs ont été confirmés positifs pour le VIH, 58 pour le HTLV, 289 pour le VHC, et 433 pour l'Ag HBs. "Sur la période 2000-2002, les risques résiduels ont été estimés, avant la mise en place du dépistage génomique viral (DGV) sur chaque don de sang, à 1/1 400 000 pour le VIH, 1/1 000 000 pour le VHC et 1/400 000 pour le VHB. Depuis la mise en place du DGV le 31 juillet 2001, la fenêtre sérologique silencieuse a été réduite à 12 jours pour le VIH et 10 jours pour le VHC, et le risque résiduel actualisé est de 1/ 2 500 000 pour le VIH, soit un don par an et de 1/6 650 000 pour le VHC, soit un don potentiellement contaminant tous les 3 ans en moyenne.".

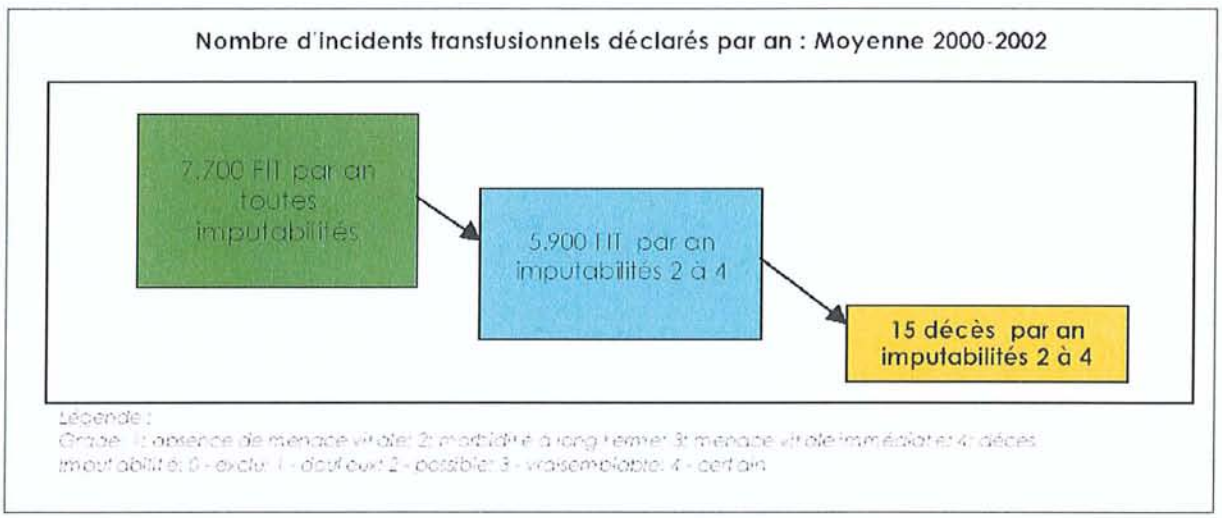
En 2002, pour la première fois depuis plusieurs années, les PSL distribués aux établissements sont en légère progression, alors que l'évolution des 10 dernières années marquait globalement une baisse régulière, de 2 à 4 % par an tous produits confondus. La répartition par type de produit est relativement stable avec un ratio de plasma frais /concentré de globules rouges de l'ordre de 1 pour 8. [59].

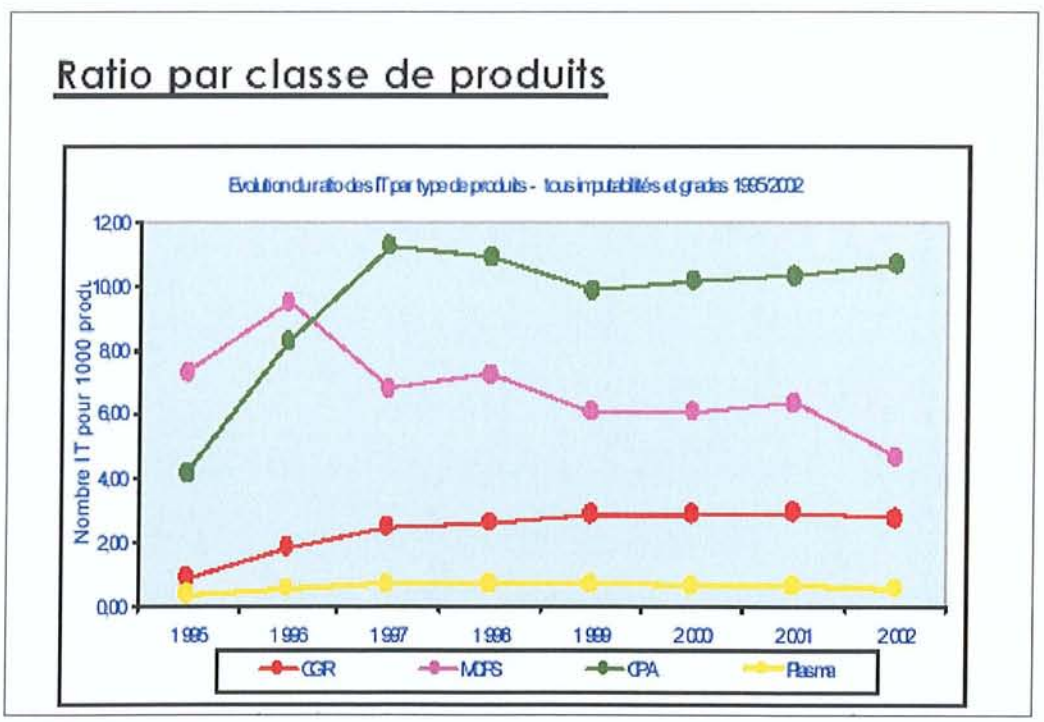
Nombre de patients transfusés pour 1 000 habitants en 2002 : le ratio national est de 8-9 patients transfusés pour 1 000 habitants.

L'unité hémovigilance de l'Afssaps reçoit environ 100 fiches d'incident transfusionnel (FIT) d'alerte par semaine (nouvelles ou modifiées) par fax ou courrier, et entre 150 et 250 FIT via la base de données GIFIT. Ces FIT sont analysées quotidiennement par les médecins de l'unité. Les alertes en 2002 ont été nombreuses, parmi lesquelles : 24 erreurs ABO (il est alors fondamental de cerner et d'analyser rapidement les différents dysfonctionnements, des mesures correctives et surtout préventives peuvent alors être étudiées avec l'ensemble des acteurs), 176 cas de suspicions de contamination bactérienne (comme les IT de type ABO, pour chaque cas de suspicions d'ITCB, l'unité d'hémovigilance de l'Afssaps, le pôle Vigilance de l'EFS, ainsi que le CRH s'assurent que les PSL issus du même don ont été bloqués, et que les hémocultures et les cultures du PSL ont bien été effectuées), 29 déclarations ont été enregistrées en alerte VIH en 2002, mais seulement 1 cas s'est avéré être un vrai positif

(transfusion avec un don prélevé dans la très courte fenêtre sérologique - 10 jours - mais négatif pour le DGV), un cas de paludisme post-transfusionnel a été déclaré (l'enquête a permis d'identifier *a posteriori* un donneur originaire d'un pays impaludé, mais résidant en France depuis plus de quatre ans, sans aucune symptomatologie clinique connue, même ancienne). [60].

7 700 incidents transfusionnels ont été déclarés annuellement sur la période 2000-2002 en France. Parmi ces incidents, 5 900 (soit 76,7 %) sont d'imputabilité possible, vraisemblable ou certaine. Une proportion importante de ces incidents est de gravité 2 à 4 : plus de 1 800 personnes connaissent un effet inattendu ou indésirable lié ou susceptible d'être lié à la transfusion avec possibilité de morbidité à long terme, de menace vitale immédiate ou de décès.





Le nombre d'incidents transfusionnels est relativement stable depuis maintenant plus de cinq ans.

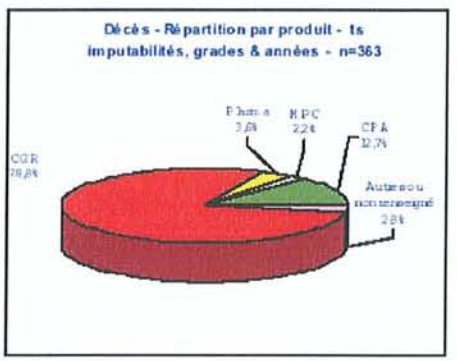
La plupart des IT sont attribuables aux CGR (70 9 %), mais les CGR représentent 78 % des unités distribuées. Le ratio d'incident pour 1 000 PSL distribués apparaît très nettement supérieur (près de 1 %) pour les CPA, avec cependant une très grande majorité d'incidents mineurs allergiques et de faible gravité.

Rappel : les décès apparus au cours ou au décours de la transfusion sont définis comme des incidents transfusionnels de grade 4. 78,8 % des IT de grade 4 se produisent avec des CGR. Rappelons qu'en terme de produits distribués, les CGR représentent 78,5 % des PSL distribués et les CPA 7,0 %.

Décès entre 1995 à 2002

	Nombre FIT	%
CGR	286	78,8%
Plasma	13	3,6%
MPC	8	2,2%
CPA	46	12,7%
Autres ou non renseigné	10	2,8%
Total	363	100,0%

Nombre de décès = 0,6 % de l'ensemble des FIT
Base GIFT Tous grades et imputabilités N=60 723 FIT



Globalement, les diagnostics de type immédiat représentent 89,4 % des cas de décès.

5.3.2. Les difficultés et carences.

Le réseau d'hémovigilance français, qui existe depuis la loi du 24 janvier 1994, a atteint aujourd'hui une certaine "maturité". L'hémovigilance va au-delà de la déclaration des incidents transfusionnels et du recueil des informations des effets inattendus ou indésirables. Elle fournit aujourd'hui non seulement la matière mais aussi les outils pour une exploitation et une évaluation épidémiologique, avec un recul de plus de 10 ans. . Ses champs d'intervention se sont diversifiés : mise en place des procédures de surveillance, le recueil d'effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles, traçabilité des produits sanguins labiles du donneur jusqu'au receveur, prévention d'apparition des incidents par le biais de nombreuses formations locales et régionales. Les progrès sont encourageants, mais l'hémovigilance et la sécurité transfusionnelle reposeront toujours sur

une bonne connaissance des risques de l'utilisation des produits sanguins labiles et des origines des effets inattendus ou indésirables. L'analyse de ces deux points a déjà permis de mettre en évidence des problèmes des pratiques quotidiennes (incidents ABO ou par contamination bactériologique) et de réagir si nécessaire à ces problèmes. Insuffisamment maîtrisé, le risque bactérien tend cependant à diminuer. Bien que souvent absentes des analyses d'hémovigilance retrouvées dans la littérature médicale, les surcharges volémiques sont identifiées dans le système français comme une cause majeure de morbidité et de mortalité au décours de l'acte transfusionnel. Il est certain que les difficultés de monitoring de patients, très souvent dans un état hémodynamique ou général précaire au moment de la décision de transfusion, rendent l'analyse fine de ces incidents très complexe. Cette difficulté nous semble cependant rendre encore plus évidente et nécessaire la collaboration active entre établissements de santé et de transfusion sanguine, au sein du réseau d'hémovigilance, pour une meilleure identification et prévention des accidents.

A ces difficultés s'ajoute celle d'un approvisionnement souvent insuffisant : *"Quatre-vingt deux pour cent des habitants de la planète ne sont pas sûrs de pouvoir recevoir une transfusion sanguine en cas de besoin ni que le sang qu'ils recevraient alors ne soit pas contaminé"*, affirme l'OMS. La pénurie des donneurs n'affecte pas la France car le don demeure une valeur ancrée dans l'inconscient collectif depuis la dernière guerre mondiale et transmis aux générations suivantes. Un approvisionnement suffisant en sang non contaminé repose sur l'existence de donneurs volontaires en bonne santé qui donnent régulièrement leur sang sans contrepartie financière ou autre. Or, une récente enquête de l'OMS a montré que sur 178 pays, 39 seulement peuvent compter sur 100 % de dons volontaires non rémunérés. Dans 89 % des pays en développement, le sang transfusé est fourni par un membre de la famille du patient, ou par un donneur rémunéré. Or, dans ces pays, la prévalence des infections transmissibles par la transfusion (VIH, hépatites B et C et syphilis) chez les donneurs de sang est beaucoup plus élevée que dans les pays qui pratiquent le don volontaire gratuit. Le manque d'accès à un sang non contaminé est particulièrement grave pour les femmes présentant des complications de la grossesse, les traumatisés et les enfants souffrant d'anémie sévère par suite de paludisme ou de malnutrition. Pour sensibiliser à ce problème, une Journée mondiale du don de sang aura lieu désormais chaque année le 14 juin, date choisie pour rappeler la naissance du prix Nobel de médecine Karl Landsteiner.

5.4.Principes de précaution.

Ces dernières années, la stratégie de sécurité transfusionnelle a consisté à rechercher les techniques de prévention les plus performantes des maladies virales transmissibles par les produits sanguins labiles. Cet objectif est atteint, le risque résiduel est aujourd'hui infime. Cette performance, dans la prévention des risques viraux ne doit pas faire oublier les autres risques transfusionnels, insuffisamment maîtrisés ou évalués. Nous rappellerons, à l'approche du 100ème anniversaire du prix Nobel K. Landsteiner, découvreur du système antigénique ABO, que les accidents transfusionnels par incompatibilité érythrocytaire (ABO et autre système), sont d'autant plus inadmissibles, qu'une erreur humaine en est à l'origine, dans tous les cas. La priorité doit être donnée à la formation du personnel soignant, et au développement de techniques de "verrous" susceptibles de prévenir toute erreur dans l'attribution d'un PSL à un malade. Une deuxième priorité concerne les risques bactériologiques. Des progrès ont été obtenus dans l'hygiène du prélèvement de PSL. La généralisation de ces mesures de prévention est recommandée. La troisième voie de recherche en matière de sécurité transfusionnelle concerne la possibilité d'une immunosuppression et d'une immunomodulation induite par la transfusion de produits sanguins allogéniques. Le champ d'investigation est vaste, des études sont en cours. Le sujet sera au coeur des préoccupations dans les prochaines années, d'autant plus que son importance est encore mal appréhendée. Enfin, nous insistons sur l'importance d'une veille scientifique et sanitaire interactive efficace, privilégiant un réseau de communication et d'information pour traquer toute pathologie émergente liée à l'usage thérapeutique des produits biologiques d'origine humaine.

Malgré la performance des techniques en matière de sécurité transfusionnelle, le risque résiduel inhérent à la transfusion homologue, bien que cette dernière n'ait finalement jamais été aussi sûre qu'actuellement, incite les professions médicales à se tourner vers d'autres solutions dés lors que cela est possible. La population receveuse, fortement marquée par le drame du sang contaminé par le VIH, adhère largement à cette démarche, et en est même parfois demandeuse de sa propre initiative. C'est pourquoi après avoir étudié les indications de la transfusion des CGR et souligné ses limites, nous allons maintenant nous pencher sur l'examen des différentes alternatives proposées à ce jour face à une transfusion homologue fortement controversée, puisque plus fiable que jamais mais effrayante par son terrible passé et l'éventualité d'un avenir encore plein de lourds secrets.

6. Les alternatives à l'utilisation des concentrés de globules rouges.

6.1. Transfusion autologue.

L'intérêt et le développement ces dernières années de l'autotransfusion sanguine se sont bâtis d'une part sur les risques et les inconvénients liés à la transfusion sanguine homologue classique, d'autre part sur les difficultés croissantes d'approvisionnement quantitatif et qualitatif du sang humain dues à la sélection drastique des donneurs, à la baisse du civisme et de l'altruisme, entraînant ainsi une régression inéluctable et problématique des stocks de produits labiles disponibles.

6.1.1. Définition.

Les principes ont été définis par la circulaire du 3 juillet 1990. La transfusion autologue programmée (TAP) [ou TAD - Transfusion Autologue Différée] relève de la compétence exclusive de l'Etablissement Français du Sang et fait obligatoirement l'objet d'une prescription médicale. Le principe en est bien connu. Il consiste, dans les semaines précédant une intervention programmée à risque hémorragique, à prélever au futur opéré son propre sang. Celui-ci est préparé et conservé soit sous forme de sang total, soit le plus souvent fractionné en concentrés de globules rouges et en plasma qui est congelé. Il sera distribué à l'établissement de soins le jour de l'intervention. Parfois réclamée par le patient, ou proposée par le chirurgien, elle est le plus souvent prescrite par l'anesthésiste et mise en oeuvre par l'hémobiologiste à l'EFS. La TAP nécessite une collaboration étroite de ces différents partenaires. Le patient doit être clairement informé de la méthode, de ses avantages, contraintes, risques et limites, notamment de la possibilité éventuelle de devoir recourir à du sang homologue. Le patient doit donner son consentement écrit et s'il s'agit d'un mineur celui des parents est obligatoire. Le sang prélevé dans le cadre d'un protocole de TAP ne doit être utilisé que pour le patient lui-même. Les produits non utilisés ne peuvent être en aucun cas inclus dans le pool du sang homologue et devront être détruits. [61].

La TAP est définie par un prélèvement de sang au patient, programmé avant l'intervention, afin de mettre en réserve des GR pour les temps périopératoires. L'efficacité de cette technique pour l'épargne de sang homologue est liée directement à la capacité de

régénération des GR prélevés à l'avance, permettant au patient de faire «un stock» de GR. Il existe deux techniques différentes de prélèvement. Les prélèvements séquentiels de sang total (TAP séquentielle) ou les prélèvements exclusifs d'érythrocytes par aphérèse (érythroaphérèse).

6.1.1.1. La TAP séquentielle.

Les modalités de prélèvements, de conservation et de distribution des produits de la TAP, sont encadrées en France par la circulaire DGS/DH/AFS du 31 janvier 1997. En résumé, c'est un prélèvement de 8 ml/kg de sang total (sans dépasser 500 ml) sur CPD (Citrate-Phosphate-Dextrose) réalisé à l'ETS, chaque semaine. Après centrifugation, les GR sont conservés sur SAG-Mannitol et le plasma est congelé. Lors d'un programme de plusieurs prélèvements de 200 ml de GR réalisés une fois par semaine, on observe au terme de la première semaine une régénération de 70 ml de GR. Cette régénération atteint 100 ml au cours de la quatrième semaine. La production de GR augmente de façon exponentielle avec le temps. Finalement, après trois prélèvements de 200 ml de GR réalisés en trois semaines, la reconstitution du volume des GR atteint 350 ml à la fin de la troisième semaine, et environ 450 ml à la fin de la quatrième semaine, c'est-à-dire 55% des GR prélevés.

6.1.1.2. La TAP par aphérèse des GR ou érythroaphérèse.

Le prélèvement est réalisé sur un séparateur de cellules à flux discontinu. Il existe trois phases successives :

- Recueil de sang total anti-coagulé par du CPD 50 (Citrate Phosphate Dextrose) dans un rapport de 1/16.
- Séparation des globules rouges, de la couche leuco-plaquettaire et du plasma dans un bol de centrifugation.
- Lorsque le volume de globules rouges atteint 200 ml (volume du bol de centrifugation), la phase de prélèvement s'arrête. Les hématies sont transférées dans l'une des poches de recueil avec addition simultanée de 80 ml de SAG-Mannitol, puis le plasma et la couche leuco-plaquettaire sont restitués au patient (phase de retour).

Un à trois cycles permettent d'obtenir le nombre de concentrés globulaires souhaités. La compensation volémique des hématies prélevées est réalisée avec un substitut colloïdal. Le

volume érythrocytaire prélevé est déterminé par la machine en fonction de la masse érythrocytaire du sujet. Ce volume est calculé chez chaque patient de manière à obtenir un hématocrite final minimal compris entre 30 et 33%.

Les points communs à ces deux méthodes sont nombreux :

- Les prélèvements sont réalisés à l'EFS plusieurs semaines avant l'intervention ;
- Le sang est conservé sur SAG-Mannitol ;
- L'Agence Française du Sang autorise une conservation de 42 jours ;
- Les contre-indications sont identiques. [62].

Parmi les principales différences subsistant entre ces deux techniques de TAP, on trouvera notamment un degré d'anémie pré-opératoire décrit avec la technique classique de TAP séquentielle, et que l'on ne retrouve pas par érythroaphérèse. En effet, dans une étude récente, comparant les deux techniques, l'hémoglobine la veille de l'intervention est supérieure dans le groupe aphérèse alors que le volume de GR prélevé y est plus important. Ce résultat, en apparence paradoxal, est lié à une meilleure stimulation de l'érythropoïèse, favorisée par la quantité de globules rouges prélevée. Ceci a été mis en évidence par l'étude de Smith qui a montré que le volume de GR reconstitué 15 jours après le prélèvement, est plus important chez les patients prélevés d'emblée de 2 CGR que celui des patients prélevé d'un seul CGR. Ce même travail de Smith, laisse à penser que la technique de prélèvement unique par érythroaphérèse apparaît supérieure à la TAP séquentielle, même quand le délai entre le prélèvement et l'intervention est seulement de 15 jours. En revanche, lorsqu'elle est réalisée 2 jours avant l'intervention, l'érythroaphérèse se révèle inefficace, en terme d'épargne homologue, comparée à la TAP classique ; la crise réticulocytaire survenant seulement 15 jours après l'intervention chirurgicale.

L'inconvénient principal de l'érythroaphérèse chez l'adulte est la nécessité pour le patient d'avoir un taux d'hémoglobine ≥ 13g/dl, alors que le seuil autorisant la réalisation d'un prélèvement de TAP séquentielle est inférieur (11g/dl). Cependant, chez ces patients modérément anémiques, la TAP séquentielle n'est pas facilement réalisable, ni efficace. Dans ce cas, seule la prescription d'Erytropoïetine (EPO) préopératoire sans aucun prélèvement sanguin associé, paraît largement justifiée.

En dehors de sa meilleure efficacité sur la stimulation de l'érythropoïèse endogène, un autre avantage principal de cette technique d'érythroaphérèse est le prélèvement unique, nécessitant un seul déplacement. En effet, bon nombre d'EFS sont parfois très éloignés des

centres chirurgicaux prescripteurs d'autotransfusion, cet éloignement représente indiscutablement un obstacle à la mise en œuvre de la TAP séquentielle du fait des différents déplacements imposés au patient. Tout en améliorant le confort des patients dont la douleur préopératoire limite les déplacements, l'érythroaphérèse améliore le bénéfice/coût.

Cette technique est donc intéressante, mais elle nécessite néanmoins de respecter un délai suffisant (15 jours au minimum) pour bénéficier des effets de la stimulation de l'érythropoïèse.

Quels sont les patients pouvant en bénéficier ?

Chez les patients non anémiques (Hb ≥ 13g/dl) ayant un abord veineux suffisant, l'érythroaphérèse réalisée 2 à 3 semaines avant l'intervention va remplacer la TAP séquentielle par prélèvement de sang total en améliorant le rapport coût/efficacité. En fonction du saignement total calculé et de la masse érythrocytaire du patient, toute intervention qui nécessitera au moins 2 unités de CGR sera une bonne indication pour un prélèvement unique de 3 CGR, car en trois semaines, la régénération des GR par cette technique est de 66%. De plus, si on a besoin de 5 unités de CGR, on peut réaliser un prélèvement de 3 unités un mois avant l'intervention et un deuxième prélèvement de 2 unités 15 jours avant l'intervention, sans avoir besoin d'ajouter de l'érythropoïétine. En dehors des contre-indications habituelles de la transfusion autologue (sérologie positive, infection, difficulté d'abord veineux), la contre-indication majeure est l'anémie, y compris l'anémie modérée pourtant acceptée pour un programme de TAP standard, malgré une efficacité toute relative. [62].

TAP – Points essentiels.

- Elle permet au futur opéré de se constituer une réserve de son propre sang disponible pour le jour de l'intervention.
- Elle n'est indiquée que pour des interventions programmées s'accompagnant d'une hémorragie suffisamment importante pour justifier une transfusion.
- Elle est de la compétence exclusive de l'EFS.
- Elle relève d'une prescription médicale.
- Elle nécessite le consentement éclairé et écrit du patient après qu'il ait été informé des avantages, des contraintes, des limites et des risques.

* Elle fait l'objet d'un protocole accepté de façon consensuelle par les différents partenaires et qui doit être respecté.

* Le sang prélevé selon un calendrier préétabli après examen médical du patient et contrôles biologiques entre dans un circuit spécifique différent de celui du sang homologue. Un traitement martial est systématiquement associé. Des techniques particulières peuvent être utilisées pour permettre ou augmenter les prélèvements.

* Le sang prélevé fait l'objet d'un étiquetage spécial. Il est distribué le jour de l'intervention. S'il n'est pas utilisé, il est retourné à l'EFS distributeur et détruit.

* La transfusion autologue n'est pas dénuée de risques bactériens ni d'erreur d'attribution. La vérification ultime au lit du patient est obligatoire.

* Les produits autologues relèvent au même titre que les produits homologues des dispositions réglementaires de l'hémovigilance. [61].

6.1.2. Evolution.

Les premiers cas de transfusions autologues furent pratiqués dés 1818 par James Blundell, obstétricien londonien qui mit en pratique dans l'exercice de son art la découverte résultant de ses expérimentations et selon laquelle tous les chiens transfusés avec leur propre sang survivaient toujours à l'expérimentation. Il transfusa ainsi à une parturiente le sang épanché lors d'une hémorragie de la délivrance, réalisant ainsi la première transfusion autologue qui fut un succès. On comprend effectivement qu'avant la découverte des groupes sanguins par Landsteiner en 1901, seule la transfusion autologue présentait une garantie réelle en matière de transfusion sanguine. Blundell sera par la suite souvent imité, en particulier pendant les périodes de guerres.

Le premier cas d'autotransfusion différé fut décrit en 1921 par F.C Grant neurochirurgien à l'hôpital universitaire de Pennsylvanie qui préleva 500ml de sang citraté à 0,2 %,conservé au réfrigérateur et retransfusé durant l'intervention neurochirurgicale. La technique sera utilisée avec succès lors de chirurgies cardiaques, mais elle fut peu à peu abandonnée après la deuxième guerre mondiale, époque du grand développement des banques du sang conservé.

Il faut attendre le conflit vietnamien, par les besoins qu'il crée, pour que de nombreux auteurs ré-envisagent le problème de l'autotransfusion, d'autant que le développement

technologique, surtout en chirurgie cardio-vasculaire, permettait de disposer de circuits extracorporels fiables. [63].

En France, en 1988, Deleplanque a réalisé une enquête pour tenter de faire le point sur le développement de la TAP, malgré l'absence de législation. Il a découvert que celle-ci était plus fréquemment réalisée à Paris qu'en province.

En 1990, (arrêté du 20 juin et circulaire du 3 juillet) les textes réglementant la TAP sont parus et un premier point a pu être fait par le Groupe autotransfusion de la Société nationale de transfusion sanguine au Congrès de Toulouse de 1992. Pour l'année 1991 le nombre de concentrés érythrocytaires autologues transfusés représentait moins de 3 % de la distribution totale des concentrés globulaires

Baudelot, plus récemment, dans une enquête portant sur 135 ETS rapporte que 45 335 patients ont été accueillis en 1993 pour TAP : 4 % ont été récusés, 9,3 % ont vu leur protocole interrompu en cours de prélèvements et 86,6 % ont bénéficié de la totalité du protocole prévu. Les indications étaient majoritairement la chirurgie orthopédique (69,9 %) puis la chirurgie cardiovasculaire (9,2 %), esthétique (5,53 %), gynécologique (4,8 %), urologique (4,7 %). Le nombre d'unités prélevées a été de 114 146 soit 4,39 % de la totalité des prélèvements (2 377 179 unités de sang total prélevées). Il s'agit là d'un progrès par rapport à 1991, où la TAP ne représentait que 2,03 % de la transfusion. Un autre progrès est que seulement 12,4 % des prélèvements de sang autologue ont été excédentaires, contre 43 % en 1991. On trouve là une meilleure appréciation des besoins et des indications qui limitent le gaspillage. Néanmoins, dans 7,28 % des cas, la TAP a été insuffisante pour éviter la transfusion homologue. Cette enquête note également que la totalité des ETS élimine des protocoles, les porteurs d'anticorps antiVIH, 98,5 % les porteurs d'Ag Hbs, 87 % les Ac antiVHC, 9 % les Ac antiHBs et les Ac antiHBc et 6 % les sujets avec transaminases anormales. Mais elle rapporte aussi malheureusement cinq erreurs d'attribution du sang (soit 1/20 000).

En 1995, le même auteur fait le point sur les nouveautés et les problèmes persistants. L'arrêté du 28 janvier 1995 insiste sur le fait que le prélèvement autologue est le début d'un acte thérapeutique et qu'il revient au médecin de juger de l'opportunité de son exécution. Dans le même texte sont précisées les caractéristiques des produits sanguins autologues et leurs modalités spécifiques de présentation et d'étiquetage. La même année, au *JO* du 23 mars, sont parus les schémas régionaux d'organisation de la transfusion sanguine en France avec regroupement des plateaux techniques et Baudelot exprime sa crainte de voir diminuer le nombre de sites de prélèvements. Il constate également l'extrême hétérogénéité des

comportements des différents acteurs de la transfusion tant en ce qui concerne les indications, les limites et les contre-indications de la TAP. Il regrette amèrement le gaspillage que représente l'inadéquation entre les besoins réels et les prescriptions, avec les conséquences que cela entraîne. [61].

6.1.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications.

6.1.3.1. Utilisation actuelle.

Dans le texte de la conférence de consensus de décembre 1993, il est écrit : «la transfusion autologue, chaque fois qu'elle est possible est justifiée... cependant, il est indispensable de bien juger de l'opportunité d'une transfusion autologue... et rechercher la meilleure adéquation possible entre le nombre d'unités à prélever et le besoin transfusionnel réel du patient.» En l'absence d'une autre conférence de consensus, ce texte reste valable. Les données montrent qu'il n'y a pas de motif de le modifier, bien au contraire.

Comme toute technique, la transfusion autologue programmée a ses limites et ses contraintes. Cependant, elle reste à ce jour :

- efficace : elle réduit la transfusion homologue d'un facteur 4 à 5 ;
- bénéfique pour le patient : 3 à 4 fois moins de déclarations d'effets indésirables connus que pour le sang homologue (sans parler des risques émergents) ;
- bénéfique pour l'hôpital. En effet, 3 CGR par aphérèse (318€) sont moins chers que 3 CGR homologues déleucocytés (436€) ;
- bénéfique pour la société (5% de la collecte de globules rouges). En effet, depuis la sélection de plus en plus sévère des donneurs bénévoles et la médiatisation des problèmes transfusionnels, on redoute actuellement une pénurie de sang homologue. [62].

6.1.3.2. Recommandations.

La décision de mise en route d'un protocole de TAP relève à la fois de la nature de l'acte chirurgical et de l'état du patient. Elle est justifiée pour les interventions programmées à risque hémorragique connu et dont l'importance du saignement (supérieur à 1 000 mL) est susceptible d'être couvert par les prélèvements. Le délai nécessaire aux prélèvements doit être

suffisant avant l'intervention (4-6 semaines) et le patient doit pouvoir les supporter sans dommage.

× Indications : en dehors des contre-indications sur lesquelles nous reviendrons, la majorité des patients peut entrer dans ces protocoles.

× Age :

- si les patients de plus de 65 ans ne sont pas retenus comme donneurs bénévoles en transfusion homologue, l'âge avancé n'est pas en soi un critère d'exclusion pour la TAP. Cependant, pour des patients très âgés (> 75 ans), se déplaçant parfois difficilement, et compte tenu de la sécurité actuelle de la transfusion homologue, il faut être raisonnable et la prescription d'un programme de TAP dans ce contexte demande réflexion. La chirurgie prothétique de la hanche ou du genou, et la chirurgie cardiaque et vasculaire, représentent les indications principales de TAP dans cette population.

- le sang des enfants et des adolescents peut également être prélevé. Ceci est une pratique courante pour des enfants de plus de 7 ans et de poids supérieur à 10 kg. Les difficultés d'abord veineux peuvent, bien sûr, être un obstacle. Il convient que le préleveur soit habitué à piquer les enfants et que tout soit fait pour les rassurer, voire les distraire (dessins animés par exemple). La ponction se fera bien entendu après application d'Emla®. Les volumes prélevés sont de l'ordre de 8 à 10 mL par kg de poids et le volume minimal d'une unité, défini par l'arrêté du 5 janvier 1995, est de 100 mL sans tenir compte du volume de la solution anticoagulante et de conservation qui sera adapté à l'importance du prélèvement. Entre 10 et 20 kg de poids, un remplissage simultané par cristalloïdes ou macromolécules est recommandé.

× Pathologies cardiovasculaires : ce ne sont pas *a priori* des critères d'exclusion. De nombreux travaux ont démontré l'innocuité et le bénéfice de la TAP en chirurgie des coronaires et en chirurgie vasculaire. Des précautions particulières de prélèvement (volumes limités à 5 $mL.kg^{-1}$, sans garrot, avec plus ou moins un remplissage associé) permettent d'élargir les indications chez ces patients.

× Femme enceinte : les prélèvements chez la femme enceinte au cours du troisième trimestre de la grossesse sont possibles, sans risque particulier pour la mère et le foetus. De nombreux travaux le prouvent. Cependant, les quantités prélevables peuvent être limitées en raison de l'hémodilution physiologique, et malheureusement souvent insuffisantes en cas de complication hémorragique importante. L'hémorragie périnatale est souvent limitée (300-500 mL) même en cas de césarienne (< 1 000 mL) et la fréquence des transfusions de l'ordre de 1

à 5 %. De même, lorsqu'une situation hémorragique est prévisible (placenta *praevia*) et qu'une TAP est réalisée, les produits prélevés sont souvent inutilisés ou alors insuffisants.

× Pathologies néoplasiques : elles ne sont pas un critère d'exclusion de la TAP, celle-ci pourrait même avoir des avantages par rapport à la transfusion homologue en terme de moindre immunodépression. Cependant, ces états néoplasiques peuvent constituer des limites de faisabilité en raison d'une anémie liée à la maladie ou à son traitement (chimiothérapie) mais aussi en raison de l'urgence de l'intervention pour une affection maligne évolutive et qui limite d'autant les délais permettant de réaliser le programme. Les besoins peropératoires peuvent également être supérieurs aux quantités prélevables. Enfin, la nature de l'intervention doit être considérée. Ainsi pour la chirurgie du cancer colique, une transfusion sanguine est rarement nécessaire, ce qui rend superflu et coûteux un programme de TAP dans cette indication. Si elle est prescrite, les quantités prélevées seront limitées. [61].

6.1.3.3. Contre-indications.

Les contre-indications peuvent être la résultante d'un risque pour le patient ou de la présence d'un marqueur biologique positif.

× L'anémie est de loin la contre-indication la plus fréquente (environ 25 % des patients). Les patients ne peuvent être en effet admis dans un protocole de TAP que si leur taux d'hémoglobine est supérieur à 11 $g.dL^{-1}$ (soit environ 34 % d'hématocrite). Pour les patients "limites" une adaptation des prélèvements, un traitement martial et l'injection d'érythropoïétine peuvent être des solutions permettant de les prélever.

× Un état infectieux patent ou latent (infection dentaire, urinaire, digestive, une diarrhée) est une contre-indication formelle au prélèvement. Le risque de bactériémie est en effet majeur. Des germes peuvent alors être présents dans le sang prélevé, ne pas être détruits par le stockage à 4 °C, voire se développer, et donner lieu lors de la retransfusion à des accidents bactériens extrêmement sévères et potentiellement mortels. Le risque d'accident transfusionnel bactérien a d'ailleurs fait l'objet d'une circulaire particulière le 10 octobre 1995.

× Certaines pathologies cardiaques sévères ou instables doivent être considérées comme des contre-indications de bon sens en raison des risques évidents liés à la gravité de l'affection (angor instable, crise d'angor datant de moins de 8 jours, sténose du tronc coronaire, rétrécissement aortique serré, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle sévère non

équilibrée...). Les risques liés au délai de prise en charge d'une affection grave potentiellement à risque de mort subite doivent être également considérés.

× Certaines anomalies congénitales du globule rouge, de l'hémoglobine, ou des déficits enzymatiques contre-indiquent les prélèvements en raison le plus souvent d'une anémie, mais aussi à cause des difficultés que peut poser la conservation de ce sang.

× D'autres pathologies sont considérées comme des contre-indications et doivent faire l'objet d'une réflexion : accidents vasculaires cérébraux, antécédents d'épilepsie, insuffisance rénale chronique (anémie), insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire chronique avec hypoxémie.

× La présence de marqueurs viraux chez le donneur constitue à ce jour une contre-indication légale au prélèvement. La législation oblige en effet à ce que tous les dons soient testés au même titre que les dons homologues. Ces dispositions sont justifiées par des risques individuels et collectifs. Le risque individuel de retransfusion de sang porteur de marqueurs viraux demande à être évalué. Le risque collectif, pour le personnel, de stocker du sang contaminé, mais surtout le risque d'attribution erronée de ce sang à un autre patient est malheureusement une réalité. Dans sa circulaire du 31 janvier 1997, l'AFS précise que " sont exclus des protocoles de TAP les patients dont les résultats de dépistage d'un ou de plusieurs marqueurs suivants est positif : antigène HBs, anticorps anti-VHC, anticorps anti-VIH 1 et 2, anticorps anti HTVL I et II, anticorps anti-HBc isolé". La seule dérogation réglementaire à cette règle est une «situation d'impasse thérapeutique» représentée par un groupe sanguin érythrocytaire très rare ou par certains mélanges d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, sans possibilité de solution thérapeutique alternative disponible dans un délai raisonnable. Ces restrictions réglementaires à la TAP tiennent au risque de transmission virale en cas d'erreur d'attribution. Le risque d'erreur d'attribution du sang de TAP est estimé à 1/50 000 patients. En fait, il n'y a pas de consensus sur cette attitude, car le fait de priver un patient porteur d'un virus du bénéfice de la TAP, l'expose à une transfusion homologue dont l'effet immunodépresseur est alors susceptible d'entraîner chez lui une prolifération virale. Il est éthiquement difficile d'expliquer à certains patients que leur sang est pour eux le meilleur qui soit et de priver d'autres patients, qui en ont peut-être le plus besoin, de ce bénéfice. Toutefois, l'introduction en France de la déleucocytation systématique des CGR homologues rend maintenant cette discussion pratiquement caduque. [62].

× La chirurgie à risque hémorragique limité ne doit pas de façon inconsidérée conduire à la prescription de protocoles de TAP contraignants et coûteux. Les méthodes aujourd'hui disponibles pour diminuer le saignement, les limites d'hémodilution actuellement acceptées et

les autres techniques de transfusion autologue éventuelles doivent donc faire l'objet d'une prescription réfléchie. Ainsi, par exemple, plusieurs travaux ont montré que la chirurgie de réduction mammaire n'était plus une indication de TAP. Il convient avant tout de tenir compte de l'importance de la perte sanguine tolérable par chaque patient. Un travail récent montre que pour des patients, dont l'hématocrite est normal, des pertes importantes peuvent être acceptées sans nécessité de transfuser.

- Toute situation induisant un risque pour le patient. [61].

Sans parler de contre-indication, il est admis que :

- L'espérance de vie doit être égale ou supérieure à 10 ans
- Les pertes sanguines prévisibles doivent excéder 1000 à 1500 mL.

6.1.4. Coût de la transfusion autologue programmée.

La transfusion autologue a un coût. Une partie de ce coût est facile à chiffrer c'est celui des produits. D'autres dépenses sont beaucoup plus difficiles à appréhender (organisation spécifique, promotion de la TAP, temps en personnel, en déplacements...). En France les produits autologues sont facturés au prix des produits homologues avec une majoration forfaitaire perçue pour la totalité des prélèvements et qui s'élève actuellement à 35€. La totalité des produits demandés et préparés est facturée et due, que ces produits soient ou non utilisés. Certains auteurs ont calculé le rapport coût/bénéfice de la TAP en termes d'années de survie en bonne santé et arrivent à des sommes très importantes. Il convient toutefois de reconnaître que ces coûts, qui semblent largement prohibitifs, sont d'autant plus importants que les sujets sont âgés et que les produits prescrits ne sont pas utilisés en totalité et jetés. En outre, les examens complémentaires destinés à la détection des marqueurs viraux sur les dons autologues entrent également pour une part importante dans ces surcoûts. Il convient d'être prudent sur ces notions de coût. Ils ne tiennent pas compte en effet du prix considérablement plus élevé d'une indemnisation à la suite d'une action médico-légale engagée au décours d'un accident de contamination. Elles ne tiennent pas compte non plus des infections potentielles aujourd'hui encore méconnues et du rôle de "médecine préventive" que la transfusion autologue peut constituer vis-à-vis de ces infections.

Certes le budget de la santé est limité et l'argent économisé ne sert pas toujours obligatoirement à financer d'autres dépenses dans le même domaine. Il ne faudrait pas oublier les leçons d'une histoire récente et se comporter de manière préjudiciable pour le patient sous couvert de considérations économiques. Il n'en reste pas moins que les indications de la TAP doivent être parfaitement posées. Des barèmes transfusionnels fixés pour des interventions au risque hémorragique connu peuvent y aider. Chaque prescription doit être individuelle et ceci dans le but d'éviter tout gaspillage et risque inutiles. [61].

Il existe 2 méthodes pour calculer le prix de revient d'une technique : le prix de facturation de l'ETS à l'établissement de santé, publié dans le Journal Officiel (de janvier 1998) et le prix de revient réel à l'ETS qui prend en compte le matériel, le temps infirmier, les produits pharmaceutiques, les collations après dons et le transport du sang. Les examens biologiques sont comptés aussi à part car ils sont facturés à part. Le prix de facturation de l'ETS à l'établissement de santé est un forfait de 317€ pour 2 ou 3 unités de GR par érythroaphérèse, alors qu'il est de 166 € par unité de TAP standard (PFC + CGR). Pour le sang homologue, la facturation actuelle est de 145 € le CGR. Quand on prend en compte le coût réel de ces techniques, on s'aperçoit que l'érythroaphérèse est aussi moins chère que 2 unités de TAP standard.

6.1.5. Bénéfice apporté / risque résiduel.

6.1.5.1. Les avantages.

Le fait de disposer de son propre sang est pour le patient un avantage indiscutable. Le risque de transmission d'affections virales est supprimé et l'allo-immunisation est évitée. La TAP est le seul moyen de disposer de sang compatible pour un patient à phénotype rare ou présentant de multiples immunisations antérieures. L'immunodépression post-transfusionnelle serait moindre. Pour le patient, le fait de recevoir son propre sang est un élément rassurant qui peut être bénéfique en diminuant son anxiété vis-à-vis de l'acte chirurgical. Les prélèvements itératifs de sang vont entraîner une stimulation de l'érythropoïèse permettant une réparation plus rapide de l'anémie postopératoire. Les taux d'érythropoïétine vont rapidement augmenter et entraîner une élévation des réticulocytes à condition toutefois que les réserves de fer soient suffisantes. Un apport systématique de fer est indispensable tout au long du protocole de

prélèvement et sera poursuivi après l'intervention. Cependant, l'augmentation de l'érythropoïétinémie peut être insuffisante pour mener à bien les prélèvements prévus. Dans ces situations et dans le cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché, l'injection d'érythropoïétine recombinante peut permettre d'étendre les possibilités de prélèvements chez certains patients ou d'en augmenter le nombre. [61].

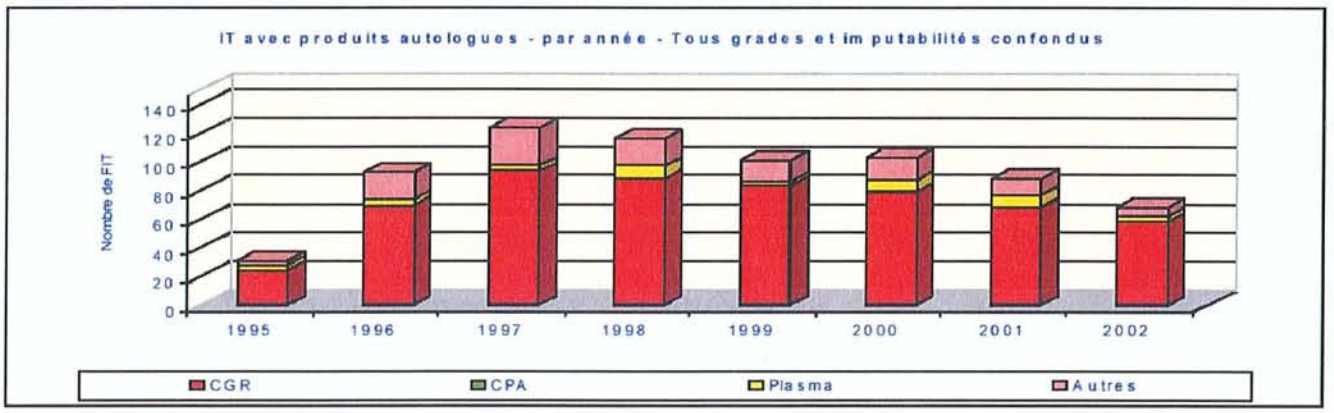
Les avantages attendus de la TAP sont :

- la prévention de l'allo-immunisation,
- la prévention des conflits immunologiques ABO et autres groupes, anti-HLA ou anaphylactiques,
- la diminution du risque infectieux, viral, parasitaire (VIH, hépatites, paludisme...).

Lorsque les indications en sont parfaitement posées, tant en ce qui concerne le type de chirurgie, l'état des patients et les besoins réels, la TAP a largement montré son efficacité en chirurgie orthopédique et en chirurgie cardiovasculaire en termes d'économie de produits sanguins homologues. Une étude française récente a montré tout son intérêt pour la chirurgie de la prothèse totale de hanche par rapport aux autres techniques. Il convient donc d'insister sur la nécessité d'une prescription la mieux ciblée possible et de réfléchir aux possibilités que l'avenir peut apporter pour une meilleure rentabilité de la TAP.

6.1.5.2. Le risque résiduel.

Les incidents en relation avec la transfusion de produits autologues, tendent à diminuer, ceci parallèlement au nombre de produits utilisés. Ils peuvent faire courir des risques à d'autres receveurs du fait d'erreurs d'attribution non exceptionnelles tout en privant le patient du bénéfice de la transfusion autologue. Ils se produisent dans une forte proportion avec l'utilisation de CGR (76 % à 84 % des incidents, voir graphe ci-dessous). Les cellules souches hématopoïétiques (autres) sont largement représentées. [64].



	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
CGR	24	70	93	88	83	79	68	58
CPA	0	0	0	0	0	0	1	0
Plasma	4	4	4	9	3	8	8	4
Autres	3	18	26	19	15	16	11	7
Total	**31**	**92**	**123**	**116**	**101**	**103**	**88**	**69**

6.1.6. Limites.

De nombreux travaux ont montré que l'augmentation spontanée de l'érythropoïétine au décours des prélèvements pouvait être insuffisante pour permettre le maintien d'un taux d'hémoglobine compatible avec la poursuite des prélèvements. D'autres travaux ont montré l'efficacité de l'injection d'érythropoïétine pour les mener à bien ou augmenter le nombre de prélèvements et la quantité de sang prélevé. Il y a là certainement une réelle possibilité pour l'avenir, lorsque les posologies minimales nécessaires et suffisantes à obtenir la quantité désirée, sans toutefois dépasser les besoins, auront été déterminées. L'obstacle actuel au développement de l'utilisation d'érythropoïétine est le coût du produit, mais là encore on peut s'interroger sur la justification de son emploi pour une économie de santé à long terme si on réfléchit aux risques potentiellement méconnus de la transfusion homologue.

L'apport de fer reste indispensable tout au long d'un protocole de TAP, encore plus si on utilise de l'érythropoïétine. Les présentations de fer peros sont peu efficaces (10 à 20 % de la dose ingérée est absorbée) et s'accompagnent souvent d'intolérance digestive. Le fer par voie IM (fer Dextran) en dehors de la douleur et d'autres effets secondaires locaux, présente un inconvénient majeur, celui d'une mobilisation lente et incomplète : environ 35 % de la dose reste au point d'injection un mois après l'administration. Le fer par voie intraveineuse est lui très efficace sur la plan de sa libération et de son utilisation. Une nouvelle préparation qui est un complexe d'hydroxyde de fer trivalent et de saccharose s'est montrée efficace et dépourvue

d'effets secondaires. Ce médicament n'est pas pour l'instant disponible en France mais il le sera dans doute dans un avenir proche.

D'autres améliorations d'ordre logistique mériteraient d'être mises en place, à savoir des équipes mobiles de prélèvement autologue permettant de limiter les contraintes de déplacements itératifs auxquelles il a déjà été fait allusion.

Il conviendrait que la réflexion soit menée sur la détection systématique de la totalité des marqueurs viraux pour chaque don autologue et sur les possibilités éventuelles d'inclure des patients porteurs de certains marqueurs, avec des procédures draconiennes, dans les programmes de TAP.

Limites et contraintes.

Outre les situations déjà évoquées, il faut considérer certaines limites et contraintes de la TAP :

× Certains patients pour des raisons de croyance religieuse refusent la technique (témoins de Jéhovah).

× D'autres, pour des raisons diverses (perte de temps dans l'activité professionnelle, déplacements itératifs parfois à distance, voire peur de la ponction) refusent d'être prélevés.

× Mais ce sont surtout des limites logistiques liées à l'éloignement des centres de prélèvements, au temps et au coût des transports vers ces centres, qui doivent être prises en considération. Il ne faudrait pas que la politique de restructuration de la transfusion sanguine aggrave ce problème en diminuant encore les établissements préleveurs. Certes, le patient peut être prélevé au plus près de son domicile et le sang transporté au centre distributeur, dont dépend le lieu de l'intervention. Il faut se souvenir que les frais de transport sont à la charge de l'établissement de soins.

Risques.

Ils ont déjà été, pour certains, évoqués plus haut. On doit considérer les risques liés au prélèvement lui-même et ceux liés à la retransfusion du sang prélevé.

× Risques lors des prélèvements : la fréquence et la gravité des incidents liés au prélèvement de sang autologue ne sont pas différentes de celles retrouvées au cours des dons bénévoles. Il s'agit surtout de manifestations vasovagales survenant plus particulièrement chez les sujets jeunes, de sexe féminin, de petit poids et lors du don initial. Ces incidents sont

trouvés chez 2 à 5 % des patients. En revanche, d'autres auteurs distinguent les sujets à risque pour qui les prélèvements pourraient être à l'origine d'incidents graves (crises d'angor en particulier). Ceci justifierait l'attitude de certaines équipes qui effectuent les prélèvements en milieu hospitalier après convention entre l'établissement de soins et l'EFS.

- Risques lors de la transfusion :

- Le risque d'incident bactérien par contamination du sang lors du prélèvement est réel et documenté. Il doit conduire à une inspection de la poche et de son contenu avant toute transfusion et à la surveillance du patient pendant et au décours de la transfusion pour détecter tout signe susceptible de faire évoquer un tel incident (circulaire du 10 octobre 1995). Il faut rappeler que toute poche de sang doit être conservée deux heures après la transfusion. La suspicion d'un incident doit déclencher, après les mesures thérapeutiques d'urgence au patient, la procédure décrite dans la circulaire.

- Un risque d'oedème pulmonaire par hypervolémie peut exister. Ceci implique de ne pas transfuser des produits autologues sous le seul prétexte qu'ils sont disponibles, alors que l'état du patient ne le justifie pas.

- Un risque hémolytique, avec du sang conservé congelé et lavé, a été récemment rapporté et doit faire réfléchir sur l'opportunité de cette technique.

- Le risque d'erreur d'attribution. Le risque est réel et estimé à 1/20 000 transfusés. Certes, il est limité par les conditions d'étiquetage spécifique des poches de transfusion autologue, mais il n'en demeure pas moins que la transfusion autologue doit faire l'objet des mêmes procédures de vérification que la transfusion homologue, tout au long du circuit allant du prélèvement à l'acte de transfusion. La vérification ultime au lit du malade est obligatoire et constitue le dernier rempart contre un tel accident. [61].

Les inconvénients de la TAP que l'on pourrait citer sont donc les suivants :

- problème de tolérance des prélèvements,
- apport de fer indispensable,
- anémie pré-opératoire,
- erreur d'attribution,
- risques infectieux,
- retard à l'intervention.

6.1.7. La TAP en pratique.

6.1.7.1. Règles et prescription.

Les règles de la TAP ont été définies par la circulaire du 3 juillet 1990, et les caractéristiques des produits sanguins labiles autologues par l'arrêté du 3 janvier 1995. Elle nécessite une collaboration étroite et courtoise entre les différents partenaires : patient, chirurgien, anesthésiste et médecin hémobiologiste de l'EFS. Le chirurgien devrait être l'initiateur de la méthode, à moins que le patient ne la réclame. Il doit programmer son intervention en fonction des délais nécessaires au bon déroulement du protocole et la date d'intervention doit être respectée. L'anesthésiste, dans le cadre de la consultation d'anesthésie obligatoire (décret du 5 décembre 1994) va confirmer l'indication après en avoir informé le patient et prescrire les modalités du protocole.

L'ordonnance comporte :

- l'identification du service demandeur ou de l'ES ;
- le nom du médecin prescripteur et sa signature ;
- les nom, prénom, date de naissance, sexe et poids du patient ;
- le protocole de transfusion autologue programmée en précisant le nombre et la qualité des prélèvements souhaités ;
- la date et le lieu de l'intervention programmée.

L'ordonnance est suivie d'une fiche d'accompagnement mentionnant les antécédents médicaux, les traitements pris par le patient ainsi que la nature de l'intervention programmée. Le patient va alors se rendre à l'EFS et le médecin préleveur, après prise de connaissance du dossier, examen médical et tests biologiques (NFS, examens sérologiques) va accepter ou récuser le patient. En cas d'acceptation, le consentement éclairé et écrit du patient ou des parents sera recueilli et le calendrier fixé devra être respecté. Il existe des contre-indications cliniques ou réglementaires à la transfusion autologue qui résultent soit d'un risque pour le patient, soit d'un risque pour la collectivité. Ces contre-indications sont identifiées lors de la consultation par le médecin de l'établissement de soins en charge du patient et par le médecin responsable du prélèvement de l'EFS, qui interroge et examine le patient adressé par le médecin prescripteur. En cas de refus d'inclusion, le prescripteur sera averti et le patient aussi, les motifs du refus devront lui être communiqués.

Un traitement martial par voie orale sera prescrit dès le début des prélèvements et poursuivi jusqu'après l'intervention. Les réserves en fer sont en effet modestes et chaque prélèvement consomme 250 mg de fer, alors que les apports journaliers par l'alimentation sont de l'ordre de seulement 5 mg. L'absorption de fer par voie orale est modeste (10 à 20 mg pour des apports de 100 à 200 mg), la tolérance digestive parfois médiocre, mais le fer administrable par voie parentérale n'est pas encore disponible en France.

6.1.7.2. Examens pré-transfusionnels.

La prescription des examens pré-transfusionnels suit la même démarche que celle d'une prescription d'examens pour la transfusion homologue : doivent obligatoirement être réalisés en vue de la transfusion autologue, deux prélèvements pour groupage sanguin ABO Rh D (RH1), un prélèvement pour RAI et un prélèvement pour phénotypage Rh Kell.

Il existe des dérogations en matière d'analyses biologiques et de tests de dépistage permettant de réaliser des prélèvements de sang en vue de transfusion autologue : peuvent être prélevés des patients pour lesquels les résultats des tests de dépistage suivants sont positifs : la syphilis, des anticorps paludéens, des anticorps anti-HBc, dosage des ALAT supérieur au seuil d'exclusion des donneurs dans le cadre du don de sang homologue, ce en fonction des données diagnostiques complémentaires de l'examen clinique et biologique du patient. Peuvent être également prélevés et transfusés dans le cadre d'une TAP, à la seule condition qu'ils se trouvent dans une impasse thérapeutique (l'existence chez le patient d'un groupe sanguin érythrocytaire rare ou d'un mélange d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires et l'absence d'une solution thérapeutique alternative disponible dans les délais compatibles avec l'état du malade), des patients pour lesquels sont positifs les résultats des test de dépistage suivants : détection de l'antigène HBs, des anticorps anti-VIH 1 et 2, anti-VHC et anti-HTLV 1 et 2. Dans ces différents cas, des dispositions particulières de sécurité sont mises en œuvre afin d'éviter tout risque d'erreur :

- au niveau de l'EFS : conditions de prélèvement, identification, préparation, emballage, stockage et distribution des PSL autologues concernés,
- au niveau de l'établissement de soins : circuit des produits autologues concernés, conditions de transport, réception, conservation des produits et conditions de l'acte transfusionnel,
- retour systématique des PSL autologues non utilisés par l'ES à l'EFS. [65].

6.1.7.3. Prélèvements.

Les prélèvements sont réalisés à l'EFS dont dépend l'ES où aura lieu l'intervention. Ils peuvent cependant être effectués dans un centre proche du domicile du patient ou dans un établissement de soins après convention passée entre EFS et ES. Les modalités de prélèvement obéissent aux mêmes règles que le prélèvement homologue. Cependant les particularités suivantes peuvent être dégagées :

- la poche est attribuée au patient dès le prélèvement et l'identité de celui-ci mentionnée sur l'étiquetage du prélèvement à la distribution,
- la poche autologue se distingue de la poche classique pour prélèvement homologue en ce qu'elle possède un feuillet plastique supplémentaire latéral et indissociable de la poche où sont mentionnées les informations nécessaires à l'identification du patient,
- les caractéristiques des PSL autologues sont différentes de celles des PSL homologues tant au niveau du volume prélevé que de la teneur en hémoglobine pour les CGR, en plaquettes pour les CP et en facteur VIII pour le plasma,
- une procédure spécifique est rédigée et appliquée par l'EFS pour séparer le circuit des poches autologues de celui des poches homologues, plus particulièrement dans le cas de la présence d'un marqueur positif afin de sécuriser la transfusion autologue du prélèvement du patient jusqu'à la distribution à l'ES, y compris lors du stockage des produits au sein de l'EFS.

Le volume prélevé est compris entre 300 et 600 mL (7 $mL.kg^{-1}$) et ne devrait pas être inférieur à 300 mL (sans tenir compte de la solution anticoagulante et de conservation). Le contenu minimal en hémoglobine d'une unité adulte doit être de 30 grammes pour un volume minimal de 300 mL. Compte tenu des durées de conservation maximales de 35 à 42 jours (adénine), les prélèvements sont étalés sur 4 ou 5 semaines, à raison d'un prélèvement par semaine. Un délai minimum d'au moins 72 heures devra être respecté entre le dernier prélèvement et l'intervention.

Le sang prélevé devra faire l'objet d'une qualification avec recherche systématique sur chaque don des marqueurs viraux.

6.1.7.4. Distribution et transport.

Un étiquetage particulier est attribué aux produits autologues : les poches comportent un feuillet plastique supplémentaire, non détachable. Lors du prélèvement, les mentions "transfusion autologue" et "poche strictement réservée à", le nom du donneur/receveur (suivi du nom marital s'il y a lieu), le prénom, la date et le lieu précis de l'intervention et le numéro séquentiel du prélèvement sont portés sur ce feuillet. Lors de la préparation du produit, ces mentions sont reproduites ainsi que le code du produit et celui de l'EFS, le numéro du don, le contenu en hémoglobine de la poche, son volume, le nom, le numéro de téléphone de l'EFS agréé responsable de la préparation, la date de prélèvement et de péremption, ainsi que les conditions de conservation. Les groupes sanguins ABO et Rh ne figurent que sous forme de code à barres.

Un circuit spécial de préparation, de stockage, de distribution distinct du circuit homologue doit être mis en place. Les règles d'hémovigilance et de traçabilité s'imposent au même titre que pour la transfusion homologue. Les particularités suivantes peuvent être dégagées :

- lorsque l'EFS qui prélève le patient n'est pas le même que l'EFS qui distribue les PSL autologues à l'ES en charge du patient, il assure l'envoi de l'ensemble des PSL destinés au patient, accompagnés d'une fiche nominale de distribution conformément aux bonnes pratiques de distribution,
- en aucun cas le transport des poches de PSL autologues ne peut être assuré par le patient lui-même,
- dans le cas exceptionnel où un patient étranger ou résidant à l'étranger désire subir une intervention dans un ES français et se faire prélever par un établissement de transfusion sanguine de son pays, les PSL autologues doivent être soumis à une autorisation d'importation délivrée par le ministère de la Santé et l'Agence française du sang. Il convient dans ce cas qu'une convention soit passée entre l'ETS étranger, l'EFS distributeur et l'ES français afin de préciser les modalités de conservation, de transport ainsi que les analyses biologiques et tests de dépistage à effectuer.

6.1.7.5. Transfusion.

Les modalités de transfusion obéissent aux mêmes règles que celles de la transfusion homologue pour ce qui est de la réception, la conservation, la réalisation de l'acte transfusionnel, le retour d'informations sur l'identification du receveur, le retour et le rappel des produits ainsi que le suivi des receveurs. Cependant les particularités suivantes peuvent être dégagées :

- lors de la réception de la poche, c'est la concordance de l'identité du patient sur la poche et celle de la prescription qui doit être vérifiée et non pas la concordance des groupes puisque celui-ci ne figure pas sur la poche,
- concernant les modalités de conservation, le PFC autologue peut être utilisé dans un délai de 72 heures après décongélation dès lors qu'il est conservé à une température comprise entre + 2 et + 8 °C,
- concernant la réalisation de l'acte transfusionnel, il est rappelé que le contrôle ultime au lit du malade est obligatoire sur les CGR autologues comme sur les CGR homologues,
- une procédure spécifique est rédigée et appliquée par l'ES pour séparer le circuit des poches autologues de celui des poches homologues, plus particulièrement dans le cas de la présence d'un marqueur positif afin de sécuriser la transfusion autologue dès la réception des poches par l'ES jusqu'à l'acte transfusionnel.

Les produits autologues doivent figurer dans le dossier transfusionnel du patient. Le contenu du dossier d'autotransfusion de l'ES est le suivant : dossier transfusionnel, documents de résultats des examens immuno-hématologiques, ordonnance de prescription du protocole d'autotransfusion, courriers et résultats du bilan pré-don fournis par le médecin de l'EFS, double de l'ordonnance nominative de prescription de PSL et du bon de livraison ; les documents spécifiques d'une TAP, notamment le document de fin de protocole précisant le nombre de PSL disponibles, sont à ranger dans le dossier transfusionnel.

Les produits non utilisés doivent être retournés au centre de distribution. En cas de non utilisation, il faut rappeler qu'en aucun cas ils ne peuvent être intégrés au système de transfusion homologue et ils seront détruits. [61].

La transfusion autologue par dons programmés a largement prouvé son efficacité et sa légitimité. Une prescription rationnelle, c'est-à-dire la mise en place de protocoles de

prélèvements adaptés aux besoins réels des différents types de chirurgie et des patients, semble le plus sûr garant de sa pérennité et de son développement ultérieur dans l'intérêt des patients transfusés. Seule ou associée aux autres techniques d'épargne transfusionnelle et aux techniques d'avenir, elle permettra au patient d'assurer son autonomie face à l'hémorragie.

6.2.Récupération péri-opératoire.

6.2.1. Définition.

Il existe différentes techniques de transfusion péri-opératoire :

- l'hémodilution normovolémique aiguë intentionnelle en préopératoire immédiat avant ou après l'induction anesthésique ;
- la récupération de sang épanché en per ou post-opératoire avec filtration, concentration et lavage ou en per ou post-opératoire sans lavage. [65].

La transfusion autologue péri-opératoire (TAPO) consiste à récupérer le sang épanché dans le champ opératoire en chirurgie aseptique et à le réinjecter au patient au cours de l'intervention, soit par récupérateur de sang, soit par dispositif sur Redon. Une autre technique consiste à diluer le sang du patient avant l'intervention pour diminuer les conséquences d'un saignement, c'est "l'hémodilution normovolémique". Le sang concerné ne fait pas l'objet de conservation, ni de qualification biologique, et reste à proximité immédiate du patient dans l'enceinte du bloc opératoire. Les poches à transfuser sont préparées par le personnel hospitalier qui veille au bon fonctionnement des dispositifs. Les produits de TAPO n'entrent pas dans la définition d'un produit sanguin labile puisqu'il s'agit d'une récupération de globules rouges réalisée sous la responsabilité des personnels hospitaliers. [66]

Quelle que soit la technique, la transfusion autologue périopératoire obéit aux règles communes suivantes :

- Les poches autologues doivent être dés le prélèvement identifiées par :
  - l'identification de la salle d'opération,
  - l'état civil du patient,
  - la date et l'heure des prélèvements numérotés chronologiquement,
  - le type de prélèvement (pré ou postopératoire, filtré et lavé, filtré…).
- Les poches autologues doivent être conservées à température ambiante.

× La transfusion au patient du sang autologue prélevé doit se faire dans les six heures après les prélèvements.

× Les poches non transfusées doivent être détruites par l'ES, information qui doit figurer dans le dossier transfusionnel du patient.

× Doivent être définis dans chaque cas : le médecin responsable, le personnel infirmier ou technicien participant aux techniques, l'équipement et les consommables.

6.2.1.1. Transfusion autologue par hémodilution normovolémique intentionnelle.

L'hémodilution normovolémique intentionnelle pré-opératoire immédiate ou per-opératoire est un acte comportant un prélèvement délibéré de sang effectué en vue de sa transfusion per-opératoire. Le volume sanguin prélevé est simultanément compensé par un produit de remplissage vasculaire en quantité suffisante pour maintenir normale la volémie.

Par rapport à une hémodilution simple passive, l'économie de sang homologue que ces techniques peuvent laisser espérer est, au mieux, modeste, au prix d'un abaissement important de l'hémoglobinémie. Ces techniques ne peuvent constituer une alternative à la TAP. Leur utilisation en complément d'autres techniques peut être envisagée en cas de chirurgie très hémorragique, mais gagnerait à être évaluée par des études méthodologiquement rigoureuses. L'hémodilution normovolémique intentionnelle n'est pas indiquée dans les chirurgies à saignement modéré (< 50 % du volume sanguin), sinon dans des circonstances particulières (cas des groupes sanguins rares, d'une allo-immunisation transfusionnelle). Elle demande vigilance, expérience et connaissance des perturbations physiologiques et des risques inhérents à l'hémodilution profonde. Elle est contre-indiquée chez les sujets ayant une tolérance réduite à l'abaissement de l'hémoglobinémie. [67]

6.2.1.2. Transfusion autologue par récupération peropératoire.

L'impact de la transfusion autologue peropératoire sur la réduction de l'exposition à la transfusion homologue est fonction de nombreuses variables, dont seulement quelques-unes sont contrôlables et prévisibles. Il est logique de penser que l'indication de cette technique est d'autant plus justifiée que la chirurgie est plus hémorragique, que la réalisation d'un

programme de TAP est impossible ou ne parvient pas à l'autosuffisance. Elle trouve ses meilleures indications en chirurgie cardiaque et vasculaire.

La transfusion autologue par récupération peropératoire est contre-indiquée en cas de chirurgie néoplasique, en champs opératoires infectés et en cas d'utilisation de colles biologiques. Il existe des arguments pour craindre que la retransfusion de quantités importantes de sang recueilli dans la plaie opératoire et non lavé engendre des complications. La technique apparaît sûre pour des volumes n'excédant pas 1 000 ml. La retransfusion de volumes supérieurs nécessite un lavage. [68]

6.2.1.3. Transfusion autologue par récupération postopératoire.

La transfusion autologue postopératoire peut réduire les besoins en CGR homologues et peut être effectuée en chirurgie prothétique de genou avec garrot, notamment lorsqu'une TAP est impossible. Son intérêt doit être apprécié en fonction des pertes postopératoires habituellement observées dans chaque centre. Son efficacité dans la chirurgie prothétique de hanche n'est pas établie. Son utilité en chirurgie cardiaque mériterait d'être réévaluée.

Cette technique est contre-indiquée en cas d'infection, locale ou générale, et en cas d'insuffisance rénale. La période de recueil doit être limitée aux 6 premières heures postopératoires. La retransfusion de volumes supérieurs à 1 000 mL nécessite un lavage. [67]

6.2.1.4. Autotransfusions per et postopératoires : points essentiels.

- Le sang récupéré n'a pas la même composition en période per- et postopératoire (nécessité d'anticoaguler ou pas), de plus il diffère aussi selon la technique utilisée (avec ou sans concentration-lavage) et en fonction des spécialités chirurgicales.
- Les accidents décrits sont rares mais graves, ce constat impose le respect des règles d'utilisation des appareils, une grande vigilance et une déclaration obligatoire.
- La récupération peropératoire de sang est indiquée seulement si le saignement peropératoire est supérieur à 15 % de la volémie.
- Un bilan d'hémostase (plaquettes, D-Dimères, TP) doit être pratiqué à partir d'une masse sanguine récupérée, ou lors de saignement après transfusion de sang récupéré.

- Les systèmes avec concentration-lavage permettent une quantité de sang retransfusée non limitée.
- La retransfusion du sang récupéré en période postopératoire doit être terminée au maximum six heures après le début du recueil.
- Il ne faut pas transfuser plus de 1 000 mL de sang récupéré non lavé.
- Chaque récupération doit être retranscrite précisément, selon les dernières recommandations de l'Agence française du sang sur le dossier transfusionnel.
- Pour éviter une transfusion homologue, ces systèmes sont rarement suffisants, ils sont le plus souvent complémentaires à une TAP. [62]

6.2.1.5. Les différents systèmes.

Quelle que soit la technique :

- Le matériel utilisé lors d'une transfusion autologue péri-opératoire doit être conforme à la réglementation en vigueur (homologation, marquage CE) et validé dans ses conditions d'utilisation ;
- La technique doit être définie et pratiquée selon une procédure assurant la plus grande sécurité au patient et permettant l'évaluation de ses bénéfices mais aussi de ses risques éventuels.

6.2.1.5.1. Systèmes d'autotransfusion simples du sang total épanché, sans lavage.

Le sang épanché est aspiré sur un premier filtre, anticoagulé par du citrate et retransfusé à travers un second filtre. Cette technique est simple d'utilisation, rapide et peu onéreuse, mais elle cumule les inconvénients : l'hématocrite du sang récupéré est voisin de 27%, les fonctions et la survie érythrocytaires sont subnormales, on note l'absence de plaquettes fonctionnelles et la présence de facteurs de coagulation activés, de débris cellulaires et de solution anticoagulante, l'hémolyse est constante. Actuellement, ces systèmes ne sont utilisés qu'en situation d'urgence.

6.2.1.5.2. Systèmes d'autotransfusion informatisés avec lavage et concentration.

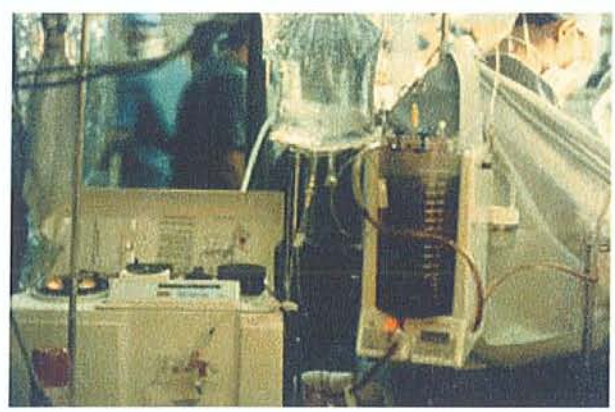
Soit le lavage et la concentration sont réalisés de façon séquentielle, soit le lavage est réalisé de façon continue.

6.2.1.5.2.1. Séquentiels.

Ces dispositifs, plus complexes et plus onéreux, nécessitent l'assistance d'un personnel technique. L'hématocrite du produit sanguin obtenu est voisin de 50 % ; l'anticoagulation par héparine permet l'obtention d'hématies aux qualités voisines de celles du sang circulant, alors que celles recueillies sur citrate sont déformées et fragilisées ; l'hémolyse est plus limitée ; l'élimination des petites molécules est intéressante (facteurs activés, héparine, citrate, débris cellulaires), mais il n'y a pas de plaquettes fonctionnelles.

6.2.1.5.2.2. Continus.

L'intérêt de laver le sang au fur et à mesure de son recueil prend son importance en pédiatrie, avec l'élimination de l'hémoglobine libre due à l'hémolyse.



Système "cell-saver" permettant la centrifugation - lavage de sang recueilli

6.2.1.5.3. Récupération post-opératoire.

Elle fonctionne sur le même principe que la récupération per-opératoire, le sang recueilli ici étant celui du drainage du site opéré.

Son principe consiste à reperfuser en période postopératoire du sang recueilli par les drains après filtration, avec ou sans lavage. Les inconvénients de la réinjection de sang sans lavage sont identiques à ceux de la récupération peropératoire. Bien que la quantité de globules rouges récupérés et retransfusés soit faible, elle pourrait éventuellement permettre, en complément d'autres techniques de transfusion autologue, de limiter et au mieux d'éviter la transfusion homologue. Il paraît raisonnable de limiter le temps de recueil à 6 heures.

6.2.2. Evolution.

Selon une enquête réalisée par l'Afssaps avec le concours de six centres régionaux hospitaliers (Alsace, Bourgogne, Franche Comté, Limousin, Lorraine, PACA) après la réception en juillet 2002 d'une déclaration d'incident par contamination bactérienne du réservoir du récupérateur avec lavage :

- Les techniques de TAPO sont de plus en plus utilisées au cours des interventions chirurgicales, en complément ou non de transfusions de PSL, même si les vrais besoins sont difficiles à déterminer ;
- Il existe une hétérogénéité géographique des modalités de surveillance de ces techniques ;
- L'utilisation de ces produits parait insuffisamment encadrée, notamment en ce qui concerne les contrôles à effectuer sur les produits et chez le patient.

6.2.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications.

Les recommandations de l'Agence Française du Sang sur l'usage d'un récupérateur de sang concernent essentiellement les indications et la sécurité.

Ces techniques sont utilisées seulement quand le saignement peropératoire est supérieur à 15 % de la volémie, soit environ 850 mL chez un homme de 80 kg et 600 mL chez une femme de 60 kg.

Les contre-indications sont communes à la récupération per- et postopératoires, en dehors des urgences vitales : infection locale ou générale, cancer, utilisation d'un produit antiseptique pendant le temps de recueil et utilisation de colles biologiques (contenant des thromboplastines) en peropératoire.

La sécurité est fonction des conditions pratiques de la réalisation des techniques de récupération périopératoire. Plusieurs points doivent être respectés afin de garantir cette sécurité :

- Le personnel habilité à utiliser chaque matériel doit être précisément défini.
- Le sang recueilli en salle d'opération doit être transfusé dans les six heures.
- Chaque procédure doit faire l'objet d'un compte-rendu détaillé, où doit être documenté tout effet indésirable, et qui rejoindra le dossier transfusionnel du patient.
- Le contrôle de qualité des prélèvements de sang issus des techniques de transfusion autologue péri-opératoire est indispensable pour surveiller la pratique. Il convient de faire vérifier périodiquement par un personnel qualifié l'équipement utilisé afin de contrôler les éléments mécaniques, électroniques et optiques susceptibles d'influer sur la qualité des produits (arrêté du 30 octobre 1995). Par ailleurs, pour évaluer la qualité des prélèvements de sang autologue récupérés en per- ou post-opératoire, il convient de réaliser périodiquement : un dosage de l'hémoglobine libre, une mesure de l'hématocrite, une culture bactériologique et un dosage des protéines.

Les situations particulières :

- Lors d'une chirurgie cancérologique : le processus de lavage n'élimine que partiellement les cellules cancéreuses dans le sang récupéré lors de l'intervention, si bien que

des cellules cancéreuses sont trouvées dans prés de 50 % des cas dans le sang lavé, beaucoup d'entre elles étant viables, reproductibles en culture et ayant un potentiel métastatique.

* Le risque infectieux : au cours de certaines interventions chirurgicales aseptiques mais longues et hémorragiques, il est fréquemment trouvé des toxines et des micro-organismes dans le sang récupéré, mais ces bactéries dans le sang lavé n'ont semble-t-il jamais été à l'origine de manifestations infectieuses chez les patients. Dans la situation où la récupération est effectuée dans un champ contaminé (ouverture d'un organe creux intra-abdominal par exemple), le lavage réduit la concentration des germes mais ne les élimine pas. Dans le cadre d'une chirurgie urgente traumatique, sous couvert d'une antibiothérapie large, ce sang ne semble pas avoir été à l'origine d'accidents infectieux graves post-opératoires. En dehors des cas d'urgence, les techniques de récupération de sang potentiellement contaminé, avec ou sans lavage, sont bien entendu déconseillées.

* Utilisation en obstétrique : lors de la césarienne, le sang est largement contaminé par les débris amniotiques et la réinjection de ce sang pose la question du risque d'embolie amniotique et des conséquences immunologiques délétères suite à la réinjection d'hématies fœtales à la mère. Des études ont montré que ces techniques, dans le cadre de césariennes programmées sans risque hémorragique particulier, sont sans intérêt. Cette technique de récupération-lavage sera réservée aux cas très hémorragiques ou pour lesquels on prévoit de grandes difficultés pour obtenir du sang compatible.

* Récupération chez l'enfant : problème des dispositifs actuellement disponibles et peu adaptés aux enfants de moins de 20 kg (faible volémie), du fait de la difficulté à obtenir un culot globulaire suffisamment important, d'où la nécessité de progrès techniques se tournant vers une miniaturisation des dispositifs. La récupération-lavage en continu serait peut-être une solution à ce problème.

6.2.4. Coût de la récupération intra-opératoire.

Actuellement ces systèmes sont rentables, compte tenu du prix d'un CGR déleucocyté (140 €). Cependant, il faut tout mettre en œuvre pour assurer l'innocuité de cette récupération grâce aux contrôles prévus à cet effet.

6.2.5. Bénéfice apporté / risque résiduel.

Ces techniques sont généralement insuffisantes à elles seules pour permettre d'éviter le recours à une transfusion homologue, mais associées aux autres pratiques d'épargne transfusionnelle, elles peuvent aider à se passer de sang homologue.

Quels sont les risques décrits et comment les éviter ? Le nombre d'accidents rapportés est faible, mais il est important de les connaître afin de les identifier et de les traiter.

- Coagulopathie : ces désordres peuvent relever de mécanismes différents, notamment une dilution progressive des plaquettes et des facteurs de coagulation, mais également le problème de la contamination par les solutions anticoagulantes avec l'emploi de l'héparine. Dans ce dernier cas, le lavage est considéré comme efficace pour diminuer nettement les quantités d'héparine retransfusées.
- Coagulation intravasculaire disséminée : des observations de CIVD et de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ont été décrites après utilisation d'autotransfusion avec lavage. Si le lien de causalité est difficile à établir avec l'autotransfusion (rôle joué par la pathologie, transfusion homologue massive, contexte d'insuffisance circulatoire), une activation des plaquettes et des leucocytes au niveau du bol de concentration-lavage a été évoquée.
- Embolies gazeuses : cette complication, qui semblait être l'apanage d'un appareil retiré en 1980, a fait l'objet de cinq observations fatales entre 1990 et 1995, où on avait retransfusé sous pression le sang récupéré à partir d'un dispositif dans lequel le sang était associé à de l'air. Le sang était retransfusé directement à partir de la poche de recueil, ce qui n'est pas recommandé : usage d'une poche intermédiaire. Actuellement, les appareils sont équipés de détecteurs d'air entre le bol de centrifugation et la poche de transfert.
- Risque infectieux : il est extrêmement faible avec les dispositifs utilisés actuellement ; la présence de micro-organismes est rarement trouvée, quantitativement faible et sans signification clinique.
- Les risques liés à la réinjection de graisse et de fragments osseux et à celle de substances pro-inflammatoires (interleukines) sont limités par le procédé de lavage actuellement recommandé, même si aucune complication en relation avec la réinjection de telles particules n'ait été rapportée.

6.2.6. Limites.

Les principales différences entre les techniques per- et postopératoires sont résumées dans le tableau suivant. Ces dernières années, de nombreux matériels sont apparus sur le marché, permettant d'obtenir un sang de meilleure qualité. Lorsque le sang est lavé, les GR sont d'excellente qualité (ATP, 2.3 DPG), les risques de contamination bactérienne sont limités. Cependant, seule l'évaluation précise des pertes sanguines per- et postopératoires permet de poser l'indication de tels systèmes de façon réfléchie. Les règles de bonne pratique, ainsi que les contrôles réguliers sont les seuls garants de l'innocuité de ces systèmes.

Tout incident doit être documenté et rapporté au correspondant local d'hémovigilance. Les techniques de récupération per- et postopératoires sont rarement suffisantes à elles seules pour éviter la transfusion allogénique, elles sont, en fait, complémentaires de la transfusion autologue programmée. Cette récupération épargne en moyenne un CGR, car elle se limite aux cinq premières heures postopératoires, c'est pourquoi elle est souvent associée à une TAP.

Récapitulatif des principales différences entre le sang recueilli en périodes per- et postopératoires, selon le système utilisé.

	Période peropératoire		**Période postopératoire**	
	Lavé	**Non lavé**	**Lavé**	**Non lavé**
Pression d'aspiration	élevée	élevée	200 mmHg	100 mmHg
Hémolyse	faible	importante	faible	faible
+ anticoagulant	oui mais lavé	oui mais accumulé	non	non
Hématocrite (%)	≃ 55	≃ 27	≃ 55	≃ 27
Protides ($g.L^{-1}$)	traces	≃ 55	traces	≃ 55
D-dimères ($\mu g.mL^{-1}$)	faibles	faibles	faibles	> 1 000
Débris cellulaires	lavés	oui	lavés	non
Limite de volume transfusé	aucune	1 000 mL	aucune	1 000 mL

Service d'Hémaphérèse et d'Autotransfusion, Hôpital de la Conception

COMPTE RENDU DE LA RÉCUPÉRATION PÉRIOPÉRATOIRE

Identité patient : (étiquette)	Date : Poids : Taille :	Service : Nature de l'intervention : Anesthésistes : Chirurgien :

Techniques :	Don programmé ☐	Hémodilution ☐	Récupération perop. ☐	Récupération postop. ☐

	Début de la récupération de sang	Début de la transfusion	Fin de la transfusion
Heure			

Récupérateurs/n° de série :	H.2+/	C.S. 4/	C.S. 5/

	Réservoir	Ligne aspiration	Kit lavage	Raccord postopératoire
Numéro de lot du consommable				
Anticoagulant	Héparine .....UI • L^{-1}	Sol. citratée à 4 % .....mL • L^{-1}		Quantité utilisée :
Solution de lavage	Sérum physiologique (sol. injectable) ☐		Ringer-lactate ☐	

Surveillance biologique du patient :					
Phase opératoire					
Heure					
Hémoglobine g • L^{-1} ou					
Hématocrite L • L^{-1}					

VOLUME TRANSFUSÉ en ml	

Commentaires :

Ce compte rendu doit être retourné à la banque du sang, même si le patient n'a pas été transfusé.

6.3. Erythropoïétine.

6.3.1. Définition.

L'hormone naturelle est une protéine glycosylée de 165 acides aminés, produite, contrairement aux autres facteurs de croissance d'origine hématopoïétique, par des cellules rénales spécialisées, les cellules péritubulaires. Pendant la vie fœtale et la période néonatale, elle est produite par le foie. Le rein prend ensuite le relais de cette synthèse, mais le foie reste un site annexe en assurant environ 10 % de la production. La sécrétion est stimulée par l'hypoxie et régulée par feed-back négatif. Il n'y a pas de réserve d'érythropoïétine, l'hypoxie augmente le nombre de cellules sécrétrices. L'érythropoïétine sécrétée par le rein agit au niveau de la moelle osseuse, exclusivement sur les récepteurs des précurseurs des GR, où elle exerce une action double : elle stimule leur multiplication et leur différenciation vers les GR matures, et elle allonge leur durée de vie, tant qu'elle est présente dans le milieu. De nombreux facteurs modifient la sécrétion et l'activité de l'érythropoïétine : l'aplasie médullaire, les chimiothérapies, le cisplatine en particulier, les cytokines. Le taux physiologique d'érythropoïétine est de 5 à 30 mU/ml. Lorsque des volontaires sains sont prélevés de 2 unités de sang par semaine pendant 3 semaines, leur taux d'érythropoïétine endogène suit une augmentation linéaire modeste qui ne dépasse pas les limites supérieures des valeurs physiologiques (40 – 45 mU/ml). Il faut une anémie sévère et brutale pour déclencher un accroissement exponentiel de la sécrétion d'érythropoïétine (Ht < 31,5 %). Les situations habituelles de déficit de sécrétion d'érythropoïétine sont, outre l'insuffisance rénale chronique, la prématurité, les maladies inflammatoires, le cancer avec ou sans chimiothérapie. L'hormone naturelle a été isolée dans les urines en 1977, produite par génie génétique en 1985, et l'AMM pour corriger l'anémie de l'insuffisant rénal a été obtenue en 1988.

La r-HuEpo : l'hormone recombinante possède tous les caractères de l'hormone naturelle, le développement d'anticorps est exceptionnel ; 4 cas seraient rapportés dans la littérature. Les effets secondaires observés chez l'IRC lorsque la correction de l'anémie était trop rapide (HTA, convulsions, accidents de thrombose, surtout artérielle) n'ont pas été observés en situation chirurgicale si l'hématocrite ne dépasse pas 45 %. Le gène humain de l'érythropoïétine est situé sur le chromosome 7 dans la région q21. Grâce au clonage du gène, la protéine purifiée a pu être obtenue en grande quantité.

La pharmacocinétique est très différente par voie I.V. et par voie S.C.. Par voie S.C., la demi-vie est de 19 à 22 heures (4 à 5 heures par I.V.) et la valeur au pic est d'environ 5 % de celle de l'injection I.V.. Les taux élevés et brefs, obtenus par voie veineuse, ne sont pas physiologiques et sont moins efficaces. Deux raisons peuvent être avancées : la stimulation brutale de l'érythropoïèse n'est pas en adéquation avec le fer disponible, la disparition rapide de la r-HuEpo gomme le rôle de facteur de survie sur les précurseurs des GR. Les preuves sont nombreuses aujourd'hui qui attestent qu'en pratique clinique et dans toutes les indications (sauf peut-être l'IRC), la recherche du meilleur rapport coût/efficacité commande d'utiliser la voie S.C..

Le pic de réticulocytose survient à partir du 3ème jour, est maximum entre le 7ème et le 10ème jour. Cela explique la dynamique de la régénération en TAP : l'anémie liée aux premiers prélèvements ne se corrige qu'à partir du 15ème jour. Un minimum de temps (72 heures) entre deux injections améliore l'efficacité de la r-HuEpo.

L'injection de r-HuEpo produit un effet dose dépendant. Il ne s'agit pas d'une thérapie de remplacement. Plus la dose injectée est élevée, plus la production globulaire est importante. Cependant, la relation dose-effet reste imprécise puisque l'efficacité dépend beaucoup de la disponibilité du substrat, le fer, mais aussi de l'état pathologique du patient qui peut déprimer l'activité de la r-HuEpo comme de l'érythropoïétine endogène. [69]

6.3.2. Evolution.

Comment et pourquoi l'EPO est-elle efficace ?

La transfusion dépend de la perte sanguine totale liée à l'intervention, du seuil transfusionnel fixé (en fonction de l'état pathologique du patient) et de la masse érythrocytaire préopératoire du patient (VST x Ht). Lorsque les besoins transfusionnels sont couverts par 2 à 3 unités de sang, comme dans la chirurgie orthopédique la plus fréquente, le taux d'Ht préopératoire est le facteur déterminant de la nécessité d'une transfusion. Pour augmenter la masse érythrocytaire préopératoire d'un patient, il suffit donc d'augmenter l'Ht préopératoire. En effet, la perte sanguine autorisée par l'abaissement du seuil transfusionnel augmente parallèlement à l'Hb ou l'Ht préopératoire. En effet, la perte autorisée par abaissement du seuil transfusionnel = VST x (Ht initial - Ht final). Il est facile de déduire que plus l'Ht est élevé à J-1, plus la masse érythrocytaire du patient est élevée, et plus le recours à la transfusion sera

tardif. En augmentant l'hématocrite avant l'intervention, l'EPO permet une perte plus importante de GR avant que le seuil transfusionnel ne soit atteint.

L'administration de la r-HuEpo, dans le cadre de l'anesthésie-réanimation, est actuellement bien documentée. Les indications ont été validées en chirurgie programmée orthopédique et vasculaire, qu'il s'agisse de l'encadrement de la TAP ou dans le contexte périopératoire. Compte tenu de la diminution des dons volontaires et des problèmes de prise en charge financière des déplacements des patients pour se rendre dans les établissements de transfusion sanguine, la prescription de la r-HuEpo devrait logiquement augmenter dans les années à venir.

6.3.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications.

6.3.3.1. Les indications de la r-HuEpo en milieu chirurgical.

6.3.3.1.1. La r-HuEpo pour la TAP.

L'efficacité de la TAP pour augmenter l'érythropoïèse des patients et réduire le risque transfusionnel est démontrée depuis longtemps. C'est aujourd'hui un standard de soins. Cependant, de nombreuses questions sont soulevées qui sont l'objet de débats très actuels.

- Les limites de la TAP : l'efficacité réelle de la TAP n'existe que si le patient est capable de régénérer la masse globulaire prélevée, c'est-à-dire s'il dispose de suffisamment de fer en réserve, sécrète suffisamment d'érythropoïétine endogène et dispose d'un temps suffisant. A défaut, la technique s'approche d'une hémodilution pré-opératoire.
- Les risques de la TAP : la TAP réduit la transfusion homologue mais augmenterait le risque transfusionnel global. Il y a probablement deux explications à cela : l'anémie générée par la TAP d'une part, et une pratique plus libérale de la transfusion autologue que de la transfusion homologue d'autre part. Or, la transfusion autologue, si elle a paru un temps très sûre comparée à la transfusion homologue comporte également des risques : les risques d'erreur d'attribution du sang, les risques infectieux bactériens demeurent pour les prélèvements autologues. Le risque de contamination bactérienne est aujourd'hui la première cause de mortalité après transfusion. La surtransfusion, telle qu'elle a été identifiée, accroît les risques précédents (même si le respect très strict des bonnes pratiques transfusionnelles doit les réduire), et comporte en outre un risque de surcharge volémique.

* Le coût de la TAP : l'amélioration de la qualité du sang homologue fait que la transfusion autologue, en plus de ses contraintes, n'est pas "*cost-effective*". Les éléments majeurs de ce fait sont le nombre trop important d'unités jetées, l'âge avancé des patients, le prix des sérologies répétées.

* La place de la r-HuEpo en TAP : plusieurs conditions précèdent le recours à l'érythropoïétine : le seuil transfusionnel adapté au patient doit avoir été défini, la perte sanguine autorisée sans transfusion doit avoir été calculée, de même que la perte sanguine attendue pour la chirurgie envisagée. Cette perte sanguine doit être supérieure à la perte autorisée, en ayant tenu compte de l'apport éventuel de la récupération. La TAP est alors indiquée et le recours à la r-HuEpo est nécessaire si le patient est à risque d'échec du programme prévu. Il s'agit des patients anémiques (Ht< 39 %), de petite corpulence (VST<5L), généralement des femmes, ou de patients nécessitant une réserve de sang importante (3 culots). L'efficacité de la r-HuEpo associée à la transfusion autologue pour améliorer le nombre de dons réalisés et la masse globulaire générée a été démontrée. La preuve de son efficacité à réduire le risque transfusionnel de 50 à 60 % a pu être apportée seulement sur les populations à haut risque transfusionnel, c'est-à-dire en orthopédie, essentiellement chez les femmes anémiques. Les doses utiles en TAP ne peuvent encore faire l'objet de recommandations précises : des doses totales inférieures à 400 U/kg se sont avérées inefficaces et à partir de 400 U/kg un bénéfice modéré est observé. L'efficacité du traitement peut être surveillée sur les valeurs de réticulocytose qui dépassent 200 giga/l à partir du 7ème jour, et l'adéquation de l'apport de fer sur le taux de GR hypochromes, à défaut, le coefficient de saturation de transferrine (qui ne doit pas être inférieur à 30 %).

6.3.3.1.2. L'utilisation de la r-HuEpo en péri-chirurgie sans TAP.

L'objectif est d'éviter au patient toute transfusion pour des hémorragies de moyenne importance. Plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées ont montré l'efficacité de la r-HuEpo pour augmenter l'hématocrite préopératoire et réduire l'exposition à la transfusion homologue. Le bénéfice du traitement était sensible seulement chez les patients modérément anémiques (Hb : 10-13 g/dl). Au-dessus, ils avaient peu de chance d'être transfusés, au-dessous la plupart devaient l'être malgré le traitement. Il n'est pas apparu chez plus de 1 000 patients traités de risque significatif de thrombose veineuse, les patients étant sous anticoagulant en post-opératoire. Le risque de thrombose artérielle (coronaire ou cérébrale)

n'a pas été éliminé avec certitude et le terrain vasculaire grave est une contre-indication. Comparée à la TAP, la r-HuEpo préopératoire est une méthode sûre, qui permet d'améliorer l'hématocrite post-opératoire et de réduire encore la transfusion homologue chez les patients anémiques.

6.3.3.2. La r-HuEpo pour corriger une anémie

6.3.3.2.1. L'anémie post-opératoire.

L'efficacité de la r-HuEpo pour corriger une anémie post-opératoire a été démontrée expérimentalement. Ces preuves expérimentales, confirmées par d'autres études animales, ont conduit à l'utilisation de la r-HuEpo en post-opératoire chez les patients refusant toute transfusion. Cependant, l'effet délétère du syndrome inflammatoire post-opératoire explique que jusqu'à présent le développement de l'utilisation chirurgicale de la r-HuEpo n'ait pas retenu cette indication, qui ne peut pas, de plus, apporter de solution pour corriger une anémie aiguë mal tolérée.

6.3.3.2.2. L'anémie des maladies chroniques.

Les principales indications thérapeutiques de la r-HuEpo sont le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés ou chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé ou en dialyse péritonéale, le déficit en EPO endogène étant le facteur le plus important à l'origine de l'installation de l'anémie, et le traitement de l'anémie des patients cancéreux adultes traités par chimiothérapie contenant du platine, les cytokines synthétisées par les cellules tumorales ayant des effets inhibiteurs à la fois sur les progéniteurs érythroblastiques et sur la production d'EPO par les cellules rénales, phénomène amplifié par les traitements cytostatiques à base de platine, toxique pour les cellules rénales et entrainant une diminution de la réponse rénale à l'hypoxie. [70]

La r-HuEpo a montré son efficacité pour corriger des anémies chroniques mal tolérées, malgré l'existence du syndrome inflammatoire. Chez les patients cancéreux, le pourcentage de répondeurs est évalué de 32 à 85 %, selon les protocoles d'utilisation probablement. La r-HuEpo a également montré son efficacité dans les maladies inflammatoires chroniques. Chez tous ces patients, s'il existe une carence martiale, l'usage du fer IV est nécessaire. Les

posologies de r-HuEpo sont de 200 à 250 U/kg/semaine, réparties en 3 injections SC chez les patients non dépendants de la transfusion sanguine, sans chimiothérapie, sans syndrome inflammatoire majeur, et le double si l'un de ces éléments est présent. L'efficacité est évaluée après un mois de traitement (réticulocytes > 40 giga/l, l'hémoglobine >1g/dl.). A défaut la dose est doublée, jamais davantage, puis ajustée pour le meilleur rapport bénéfice-risque.

6.3.3.2.3. Utilisation en néonatalogie.

L'EPO permet de réduire la fréquence et le volume des transfusions du prématuré. Elle ne permet cependant pas d'éviter les transfusions de certains grands prématurés au cours des premières semaines de vie, en raison de son délai d'action. Il est possible que son bénéfice soit réduit en présence d'indication transfusionnelle restrictive et en cas de recours à un donneur unique pour des transfusions répétées. Elle est recommandée dans la prévention de l'anémie du prématuré (accord professionnel), principalement si le poids de naissance est inférieur à 1 000 g ou si l'âge gestationnel inférieur à 34 semaines, selon les modalités suivantes :

- une administration précoce (début entre le 3ème et le 8ème jour), car l'effet de l'EPO sur la concentration en Hb nécessite au moins 15 jours pour se manifester ;
- une dose de l'ordre de 750 U/kg/semaine, répartie en 3 administrations par voie SC ;
- un apport entéral précoce de fer, débutant à 2 $mL.kg^{-1}.j^{-1}$ de fer élément, et progressant jusqu'à 6 à 8 $mL.kg^{-1}.j^{-1}$ au bout de 15 jours de traitement par EPO si la tolérance digestive le permet.

Anémie du post-partum : l'utilisation de l'EPO dans le traitement de l'anémie per et post-partum est débattue. Compte tenu des résultats contradictoires des études, son utilisation ne peut être recommandée. [71]

6.3.3.3. Les spécialités actuellement sur le marché.

L'érythropoïétine est une hormone glycoprotéique qui stimule la formation des érythrocytes à partir de leurs précurseurs spécifiques. Les indications de ce facteur de croissance de la lignée érythroïde ont évolué depuis 1989, depuis le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale, jusqu'à des indications plus récentes en hémato-oncologie. Trois spécialités à base d'EPO sont actuellement commercialisées sur le marché français. Toutes les

EPO sont obtenues par génie génétique. La première EPO à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché français est Eprex® (Epoetine alpha, 1988, laboratoire Janssen-Cilag) suivie de Neorecormon® (Epoetine beta, sous l'appellation initiale Recormon® en 1990, laboratoire Roche). La troisième EPO, Aranesp® (darbepoetin alpha, laboratoire AMGEN), a obtenu une AMM en 2001. Le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique est généralement divisé en deux phases distinctes : phase correctrice et phase d'entretien. Les différentes érythropoïétines commercialisées en France ont obtenu les mêmes indications dans l'insuffisance rénale : traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés et traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chez les malades non encore dialysés. Eprex®, Neorecormon® et Aranesp® sont des spécialités pharmaceutiques inscrites sous liste I. Ces produits sont soumis au régime d'une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée. Le traitement de l'anémie par l'érythropoïétine recombinante contribue à la réinsertion socio-professionnelle en supprimant la sensation de fatigue permanente due à l'anémie. Les indications thérapeutiques, en médecine adulte, ont d'abord été le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux dialysés ou non, le traitement des anémies réfractaires après administration des sels de platine. En 1995, une extension d'AMM a été obtenue dans le contexte périopératoire de chirurgie orthopédique, cardiaque et vasculaire. Un certain nombre d'indications est actuellement bien codifié : encadrement de la transfusion autologue programmée, accroissement de l'hémoglobine en période périopératoire. D'autres indications ont fait l'objet d'une littérature abondante dans le cadre de la chirurgie carcinologique urologique et digestive, et en soins intensifs. Mais les données publiées restent encore insuffisantes pour pouvoir confirmer l'intérêt de son utilisation en routine clinique.

La darbepoetin alpha a une demi-vie augmentée par rapport à l' epoetine alpha, ce qui fait qu'elle nécessite une administration moins fréquente, en moyenne une fois par semaine contre trois administrations hebdomadaires pour l'epoetine alpha.

Les principaux effets indésirables de ces spécialités sont l'hypertension et la thrombose veineuse au point d'accès, l'incidence de ces effets étant comprise entre 1 et 10 %.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Le niveau de service médical rendu par ces spécialités a été jugé important.

6.3.3.4. Quand et comment utiliser le fer ?

La répartition du fer dans l'organisme est la suivante : 60 % dans l'hémoglobine, 9 % dans la myoglobine, 30 % sous forme de ferritine, et 1 % dans les différentes enzymes. Bien que le métabolisme du fer dans l'organisme soit très actif, il se fait en circuit fermé : l'absorption et l'excrétion sont infimes à l'état physiologique. Le fer de l'alimentation est absorbé dans le duodénum et le jéjunum proximal, à hauteur de 5 à 10 % des apports (1 mg par jour). Cette absorption pourrait être augmentée dans les conditions d'érythropoïèse intense Il ne peut y avoir de synthèse d'hémoglobine sans disponibilité en fer : 1 ml de GR contient 1 mg de Fe^{++}. La régénération totale de 3 culots globulaires autologues nécessite 600 mg de fer.

En situation d'érythropoïèse intense, il est essentiel qu'un apport adéquat de fer soutienne la synthèse de l'hémoglobine. Les principaux paramètres de la surveillance du statut martial sont : le fer sérique, la ferritine (meilleur reflet des réserves en fer de l'organisme), le coefficient de saturation de la transferrine (indicateur du fer utilisable pour l'érythropoïèse), le pourcentage de GR hypochromes (en l'absence de carence en fer, moins de 2,5 % des GR sont hypochromes) et le dosage des récepteurs solubles de la transferrine.

Empruntant l'image à Mercuriali, la moelle osseuse peut être comparée à une voiture, qui ne répond aux coups d'accélérateur (stimulation de l'érythropoïèse par les prélèvements autologues ou la r-HuEpo) que si l'injection d'essence (l'apport de fer) se fait bien. Il ne sert à rien d'accélérer (multiplier les prélèvements autologues ou leur volume et augmenter les doses de r-HuEpo) s'il n'y a pas assez d'essence .Cette attitude conduirait à l'échec de la TAP : anémie et impossibilité de réaliser les prélèvements, ou à gâcher un médicament très coûteux.

L'utilisation du fer par voie orale garde son intérêt, compte tenu du faible coût et de la facilité de prescription et d'utilisation, en connaissant cependant ses limites. Différentes préparations sont disponibles sur le marché. Pour chacune, l'équivalent en fer élément doit être calculé afin que la posologie soit adaptée. Les posologies utiles et tolérées en situation chirurgicale sont de 10 $mg.kg^{-1}.jour^{-1}$ chez l'enfant et jusqu'à 300 $mg.jour^{-1}$ chez l'adulte. L'absorption du fer se faisant au niveau du duodénum et du jéjunum proximal, les formes à délitement progressif ne sont pas adaptées. L'administration concomitante de vitamine C dans certaines préparations peut faciliter l'absorption. Elle est meilleure si le fer est pris en dehors des repas. Compte tenu de l'absorption limitée, augmenter le stock de fer demande du temps et, en dehors de l'urgence, la prescription devra commencer 4 à 6 semaines avant la stimulation de l'érythropoïèse pour apporter un réel bénéfice.

L'utilisation du fer par voie intraveineuse : aujourd'hui, en France, la prévention de la carence martiale s'est simplifiée depuis le début de l'année 1999, par la mise sur le marché du fer saccharate dans deux indications : l'anémie de l'insuffisant rénal chronique, l'anémie du patient inclus dans un programme de TAP. Le fer saccharate (Venofer® des laboratoires Vifor), est bon marché, efficace, et sans risque. En situation de carence martiale fonctionnelle, l'usage du fer par voie I.V. devient indispensable. [72]

Chaque fois qu'est programmée une chirurgie prévue hémorragique, il est conseillé de la faire précéder d'un traitement martial par voie orale pendant une période de plusieurs semaines, lorsque c'est possible. Le traitement martial par voie orale reste le traitement de référence et de première intention de l'anémie modérée du per et du post-partum. La place et les modalités du traitement martial par perfusion intraveineuse en post-opératoire et dans le post-partum restent à définir. Des données préliminaires semblent encourageantes, mais il n'existe pas d'étude la comparant à la voie orale. Il est recommandé de réaliser ce type d'études. Un échec et/ou une mauvaise observance du traitement martial *peros*, une intolérance digestive majeure aux sels de fer par voie orale ou une situation de malabsorption du fer sont les seules utilisations reconnues des fers-sucroses intraveineux (Accord professionnel).

6.3.3.5. Les contre-indications à l'utilisation de l'érythropoïétine.

L'utilisation de l'érythropoïétine est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'existence d'un angor instable, d'une sténose carotidienne, d'un antécédent d'infarctus de myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral, d'hypersensibilité connue à l'un des constituants, et chez la femme enceinte ou qui allaite, en l'absence de données suffisantes. Lorsque la concentration de l'hémoglobine devient supérieure à 15 $g \cdot dL^{-1}$, ou l'hématocrite supérieur à 50 %, la prescription de la rhEPO doit être suspendue. [73]

6.3.4. Coût.

Dans un contexte global de tentative de maîtrise des dépenses de santé, il est important de déterminer le coût réel d'un traitement par EPO (représenté essentiellement par le coût du médicament et de son administration, auquel il faut rajouter le coût des transfusions qui resteraient encore nécessaires), et celui d'une attitude transfusionnelle à la demande (coût des

produits sanguins labiles, des hospitalisations et transports pour la réalisation de la transfusion, des actes biologiques nécessaires) dans le cadre du système français de santé pour pouvoir déterminer le surcoût réel de l'usage de l'EPO, et essayer d'approcher la mesure en termes de coût/efficacité. Cette dernière est difficile à apprécier, car il s'agit, non seulement d'éviter l'anémie, les transfusions et leurs complications immédiates, mais aussi de prendre en considération les complications tardives connues et inconnues (pathologies virales, immunisations, pathologies encore inconnues ou mal connues [prions] à ce jour), le coût d'une éventuelle dépression immunitaire post-transfusionnelle et l'éventuel impact qu'elle pourrait avoir sur l'évolution de la pathologie tumorale, et chiffrer la différence de bien-être.

Dans le cas de l'EPO, ces notions de coût réel, coût/utilité, coût/efficacité constituent réellement le point central, puisqu'il s'agit d'un médicament à la tolérance excellente, sans danger, efficace chez plus de la moitié des patients, permettant alors une amélioration substantielle de la qualité de vie, une diminution du recours à des transfusions potentiellement dangereuses, même peu, et toujours redoutées des patients, voire une meilleure efficacité thérapeutique ; dans ce contexte, qui prétendrait ne pas vouloir l'utiliser si le problème économique ne se posait pas ?

Le coût d'une transfusion est estimé de façon variable, selon la façon de prendre en charge ou non l'ensemble des coûts induits : outre le prix des CGR, prise en compte ou non du transport, de la biologie, des actes infirmiers et médicaux, du coût des complications, des effets immunosuppresseurs et des réticences du patient envers la transfusion (ces deux derniers éléments le plus souvent non calculés car bien difficiles à quantifier !). La multiplication des tests de dépistage sur le don, en particulier la recherche de génome viral, devrait encore majorer les coûts. Le surcoût total d'un traitement par EPO a été estimé à un triplement du coût de la prise en charge de l'anémie. Il s'agit d'un coût en apparence plus élevé que celui des interventions habituellement tolérées en thérapeutique. Il faut toutefois nuancer le propos en rappelant qu'il s'agit d'un surcoût par rapport à un traitement (la transfusion seule pour maintenir un taux d'hémoglobine au-dessus d'une valeur plancher fixée à un niveau le plus souvent bas : 8 g/dl) de qualité médiocre en termes de service rendu au patient. S'il s'agit de se fixer un but plus ambitieux, maintenir un niveau supérieur à 12 g/dl pour autoriser la meilleure qualité de vie possible (analyse de coût/utilité), voire gagner en termes d'impact thérapeutique, alors le tableau change : dans l'étude qui retrouve un surcoût apparent de 6 135 dollars US pour les patients sous EPO (coût 7 551 dollars US) par rapport aux patients transfusés à la demande (coût 1 416 dollars US), le rapport s'inverse lorsqu'on calcule la dépense qui serait nécessaire pour amener par la transfusion seule le taux d'hémoglobine au

même niveau que celui des patients sous EPO : alors l'EPO est une option moins coûteuse ; là où il faudrait mettre 1 US$ par la transfusion seule, le même résultat pourrait être obtenu avec 0,81 US$ investi dans le traitement par EPO.

Une étude prospective et méthodologiquement irréprochable, abordant tous les domaines de la médico-économie dans notre système de santé, serait la bienvenue. [74]

6.3.5. Bénéfice apporté / risque résiduel.

Avant la mise sur le marché de l'EPO exogène, le traitement de l'anémie était constitué de transfusions sanguines avec les risques inhérents : infections, surcharge en fer, sensibilisation HLA. L'utilisation de la r-HuEpo a permis de corriger ces anémies sans avoir recours aux transfusions. Elle a permis surtout d'améliorer la qualité de vie des insuffisants rénaux.

L'utilisation en néphrologie, depuis une douzaine d'années, a permis de répertorier les effets indésirables suivants :

- Hypertension artérielle chez environ 20 % des patients, qui se corrige souvent spontanément. Parmi les différents facteurs qui peuvent influencer la pression artérielle suite à l'augmentation de l'hématocrite, le principal est une augmentation inadéquate des résistances vasculaires systémiques. Il ne semble pas y avoir d'augmentation volémique par élévation de la masse sanguine car le volume plasmatique diminue. En tout état de cause, la prudence et une surveillance étroite de la tension artérielle s'imposent en cas d'hypertension artérielle préexistante, et il faut éviter de prescrire l'EPO aux patients présentant une HTA instable ;
- Un essai clinique regroupant 493 patients insuffisants rénaux chroniques traités par érythropoïétine a montré que la carence en fer est aussi un effet secondaire très fréquent. Trois causes en sont responsables : augmentation de la synthèse d'hémoglobine, diminution des transfusions, donc d'un certain apport martial, et pertes sanguines du fait des retenues par les dispositifs d'hémodialyse. Quarante-huit pour cent des patients deviennent carencés après un an de traitement ;
- Crises d'épilepsie : exceptionnelles, s'apparentant à des manifestations d'encéphalopathie hypertensive ;
- Quelques cas d'hyperkaliémie, rencontrés en néphrologie uniquement ;
- Des thromboses veineuses : l'âge, un antécédent de pathologie cardiovasculaire, la prise de médicaments antihypertenseurs augmentent significativement le risque de

complications thromboemboliques. Un tiers des patients traités par érythropoïétine, et dont l'hématocrite commence à augmenter, ont tendance à présenter des coagulations dans les circuits extracorporels. Ce phénomène peut être évité en augmentant légèrement les doses d'héparine utilisées. [74]

6.3.6. Limites.

Transfusion ou EPO ?

À bien regarder, les deux traitements semblent complémentaires plutôt qu'à opposer entre eux : prévention et maintien d'un taux d'hémoglobine acceptable avec l'EPO, correction immédiate d'une anémie importante ou en cas d'échec de l'EPO pour la transfusion. L'anémie est délétère pour la qualité de vie des patients et doit être corrigée, d'autant plus qu'elle pourrait avoir un impact négatif sur les résultats thérapeutiques, notamment en radiothérapie et en radio-chimiothérapie concomitante.

La transfusion reste indispensable lorsque l'anémie doit être corrigée rapidement ou en cas d'échec de l'EPO. Les risques transfusionnels sont de mieux en mieux connus, mais il persiste des doutes sur la transmission potentielle d'autres agents connus (Creutzfeldt-Jakob), et bien sûr inconnus à ce jour. Une sélection rigoureuse des dons et une politique transfusionnelle adaptée au patient permettent de contenir partiellement ces risques, mais n'autorisent pas une utilisation immodérée de la transfusion, et notamment de viser à la normalisation du taux d'hémoglobine par ce seul moyen.

L'EPO est une alternative valide à la transfusion ; elle peut également permettre, contrairement à celle-ci, une correction complète de l'anémie et sa prévention. Son délai d'action est un inconvénient, son coût peut être un facteur limitant. Dans les anémies modérées, elle va permettre d'éviter tout prélèvement, améliorant le confort des patients et diminuant les coûts. De plus, la TAP étant contre-indiquée ou inefficace en cas d'anémie modérée, elle peut en être une alternative.

Voir des patients placés sous EPO et répondeurs terminer en bonne forme un traitement conduisant autrement à un épuisement progressif donne envie de renouveler l'expérience. Cependant des points restent à préciser : le moment optimal d'institution d'un traitement par EPO, les gains éventuels apportés à l'efficacité thérapeutique, l'impact médico-économique. Pour répondre à ces questions, il faut poursuivre et terminer les essais de recherche clinique actuellement activés en France. Comme pour tout acte médical,

l'optimisation du bénéfice/coût et du bénéfice/risque passe par une prescription adaptée à chaque patient et à chaque intervention. [74]

6.4.Substituts érythrocytaires.

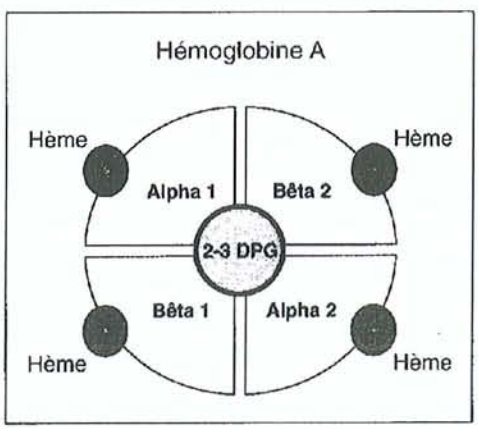
La transfusion de concentrés érythrocytaires en cas de spoliation sanguine est justifiée par la nécessité de maintenir un apport d'oxygène aux tissus et notamment aux organes vitaux dont certains, comme le coeur, sont incapables de faire face de façon prolongée à un déficit d'apport en oxygène. Toutefois, les problèmes liés à la transfusion homologue, transmission d'agents contaminants, immuno-suppression, ont sensibilisé les médecins à la nécessité d'économiser les produits sanguins. Ainsi, pour limiter ces risques, les techniques d'hémodilution et de transfusion autologue différée se sont développées. Néanmoins, la disponibilité de produits sanguins, notamment en cas d'urgence, voire sur les lieux mêmes de l'accident, reste un problème insurmontable par ces techniques, d'où l'intérêt du développement d'un nouveau concept que sont les transporteurs d'oxygène. Ces derniers doivent être pourvus des propriétés leur permettant de transporter et échanger l'oxygène et le gaz carbonique, mais aussi de maintenir la volémie. L'absence d'effets secondaires majeurs ou répresseurs sur la régénération des éléments sanguins et leur élimination totale dans un délai raisonnable sont d'autres propriétés indispensables. De plus, ils nécessitent d'être manufacturés à grande échelle en lots homogènes, à un coût acceptable. Enfin, ils doivent être stérilisables, facilement stockables et simples d'emploi. Actuellement, seuls les solutions d'hémoglobine et les fluorocarbones répondent au moins en partie à ce cahier des charges.

6.4.1. Définition.

Les transporteurs d'oxygène doivent être pourvus des propriétés leur permettant de transporter et échanger l'oxygène et le gaz carbonique. Actuellement, seuls les solutions d'hémoglobine et les fluorocarbones font l'objet de recherches cliniques avancées. La production de solution d'hémoglobine fait appel à différentes sources de matériel posant des problèmes différents, sang humain, sang bovin, hémoglobine recombinante. Quelle que soit son origine, la solution d'hémoglobine doit être parfaitement purifiée, avoir une affinité normale pour l'oxygène en l'absence de 2,3 DPG et une persistance intravasculaire suffisante. Différents traitements chimiques ou modifications génétiques ont permis de réaliser ces

objectifs. La plupart des solutions ont été testées avec des modèles animaux de choc hémorragique et se sont avérées efficaces. L'effet vasoconstricteur observé dans la plupart des études contribue à restaurer l'état hémodynamique. Il a été démontré que cet effet était en partie lié à la fixation du NO par l'hémoglobine. Les fluorocarbones constituent l'autre voie de recherche pour le développement d'un transporteur de l'oxygène de nature chimique. Les préparations actuelles sont fortement concentrées et stables à température ambiante. Ces nouvelles solutions sont préparées sous forme d'émulsions lipidiques pratiquement prêtes à l'emploi. Le transport de l'oxygène par les fluorocarbures est une relation linéaire du fluorocrite et de la PO_2. Les fluorocarbones facilitent l'utilisation périphérique de l'oxygène par différents mécanismes. Associés aux différentes techniques d'épargne sanguine, les transporteurs d'oxygène devraient augmenter la marge de sécurité de l'hémodilution et réduire l'utilisation des produits sanguins homologues. L'infarctus du myocarde à la phase aiguë, la circulation extracorporelle et la ventilation liquide sont d'autres applications potentielles. Les études cliniques actuellement en cours permettront de préciser les indications et de définir les modalités d'utilisation.

6.4.1.1. Les solutions d'hémoglobine.



L'hémoglobine naturelle est une molécule tétramérique de poids moléculaire proche de 60 000, formée de deux sous-unités alpha et deux sous-unités bêta. Le fer de chaque hème est porté sur la chaîne d'hémoglobine près d'un radical histidine. L'hémoglobine apparaît sous deux formes : l'oxyhémoglobine ayant une grande affinité pour l'oxygène et la désoxyhémoglobine à faible affinité pour l'oxygène. Le passage de la première à la deuxième forme est facilité par la présence dans le globule d'un effecteur allostérique le 2,3 Di-Phosphoglycérate.

Les dérivés de l'hémoglobine ne sont pas de véritables substituts du sang, puisqu'ils n'en possèdent pas les fonctions complexes, mais des transporteurs d'oxygène, d'une durée de vie intravasculaire brève et d'utilisation temporaire. Ils sont stables, dépourvus de toxicité et d'antigénicité, capables de transporter et de libérer l'O_2 sans régulation et sans réagir avec ce

dernier. Ils présentent des propriétés rhéologiques et une pression oncotique comparables à celles du sang. L'utilisation des solutions d'hémoglobine naturelle, obtenues à partir d'érythrocytes lysés, reste une intervention à risque (formation de methémoglobine, augmentation de la pression oncotique, affinité excessive pour l'O_2, toxicité rénale), ce qui a amené la synthèse des hémoglobines modifiées. Elles sont de 5 types, préparées à partir d'hémoglobine humaine ou bovine ou par génie génétique. Les hémoglobines sont hautement purifiées pour éliminer les traces de stroma, de lipides et d'endotoxines, responsables de toxicité aiguë. Elles sont modifiées par liaison interne entre les monomères ou par liaison avec des macromolécules. Elles peuvent ensuite être polymérisées ou encapsulées dans des liposomes. Ces modifications visent à réguler leur capacité de fixation et de libération d'O_2, à limiter la dissociation en dimères et à les protéger contre l'oxydation en méthémoglobine. L'utilisation de liposomes permet la co-encapsulation d'effecteurs et de protecteurs. Les techniques de génie génétique permettent la production d'hémoglobine recombinante sélectivement modifiée. Les solutions d'hémoglobine modifiée sont utilisées essentiellement dans les chocs hémorragiques et la dilution péri-opératoire. [75]

Les solutions d'hémoglobine nécessitent une purification parfaite au cours d'un processus de préparation complexe pour éliminer les moindres débris membranaires. Des solutions d'hémoglobine ayant un très haut degré de pureté sont désormais fabriquées par plusieurs laboratoires pharmaceutiques. La production de solution d'hémoglobine fait appel à trois sources de matériel posant des problèmes différents. Une solution peut être fabriquée à partir de sang humain, concentrés érythrocytaires périmés. Dans ce cas, la disponibilité de la matière première reste évidemment limitée. La préparation de solution d'hémoglobine à partir de sang bovin permet de surmonter cette difficulté mais pose les problèmes inhérents aux produits biologiques d'origine animale. Enfin, l'hémoglobine peut être produite par génie génétique. Cette approche a l'avantage de permettre la production d'une hémoglobine humaine modifiée pour améliorer sa stabilité et son affinité pour l'oxygène. Cependant, l'hème produit par cette méthode l'est en quantité insuffisante, ce qui nécessite l'adjonction d'hème d'origine bovine provenant d'animaux soigneusement sélectionnés. La production d'hémoglobine recombinante par des animaux transgéniques est une autre approche intéressante. Le risque de transmission virale est pratiquement virtuel pour toutes les formes d'hémoglobine modifiée. Pour les hémoglobines d'origine humaine ou animale, les agents viraux, potentiellement présents dans l'hémoglobine extraite de globules rouges sont inactivés par chauffage, filtration et/ou solvant/détergent. L'efficacité de ces processus a été validée pour les virus de

l'immunodéficience humaine, le cytomégalovirus et le virus de l'hépatite B. Par ailleurs, d'autres techniques utilisées au cours des étapes de fabrication, comme l'ultrafiltration, sont de nature à éliminer les virus et donc à accroître la sécurité de ces solutions. Après les premiers essais, l'enjeu fut la production d'une hémoglobine ayant une affinité normale pour l'oxygène en l'absence de l'effecteur allostérique naturel, le 2,3 di-phosphoglycérate, et pourvue d'une persistance intravasculaire suffisante, le tétramère facilement dissociable étant rapidement éliminé. De fait, les solutions d'hémoglobine modifiées doivent posséder des propriétés de transport de l'oxygène au moins équivalentes à celle du sang, avec une P50 proche de 26mmHg. De plus, elle doit rester dans la circulation assez longtemps pour éviter les administrations répétées. La viscosité, l'osmolarité et les propriétés rhéologiques de ces solutions doivent être comparables à celles du sang. Pour cela, l'hémoglobine doit être modifiée chimiquement ou génétiquement. Différentes approches sont envisagées : polymérisation, pontages, pyridoxylation, encapsulation au sein de liposomes. [76]

L'effet vasoconstricteur observé avec les solutions d'hémoglobine contribue à restaurer l'hémodynamique. L'administration de solutions d'hémoglobine augmente rapidement la pression artérielle, le débit cardiaque, le transport en oxygène et rétablit le débit sanguin dans la plupart des organes. L'augmentation de la pression artérielle moyenne persiste plusieurs heures, l'amplitude et la durée de cette réponse vasopressive étant dépendante de la dose. Ainsi, la diminution des débits sanguins régionaux observée dans la plupart des tissus lors d'une hémorragie massive est immédiatement corrigée après l'administration de solutions d'hémoglobine. Il est admis que l'effet hypertenseur des solutions d'hémoglobine est lié en partie à la fixation du NO par l'hémoglobine. De plus, il est probable que les solutions d'hémoglobine stimulent la libération des catécholamines et d'autres agents vasoconstricteurs, comme l'endothéline. [77]

Les solutions d'hémoglobine font actuellement l'objet d'études cliniques destinées à préciser leurs indications et leurs conditions d'utilisation. Il est clair que les indications potentielles de ces solutions sont nombreuses. Les améliorations considérables des méthodes de purification et de préparation des solutions d'hémoglobine ont rendu possible la mise au point de produits pouvant être administrés chez l'homme. Pratiquement, toutes les solutions entraînent une augmentation de la pression artérielle. Les résultats des différentes études de phases II et III, actuellement en cours, sont nécessaires avant de tirer des conclusions quant à leurs indications et à leurs modalités d'utilisation.

6.4.1.2. Les fluorocarbones.

Les fluorocarbones constituent l'autre voie de recherche pour le développement d'un transporteur de l'oxygène de nature chimique. Depuis qu'en 1966, Clark et Gollan ont montré qu'un rat pouvait survivre en respirant un fluorocarbure oxygéné, de nombreux progrès ont conduit au développement de générations successives de fluorocarbones. Ces produits dérivent des hydrocarbures par substitution maximale de fluor et d'hydrogène. Ce sont des composés de faible masse moléculaire, liquides, limpides, peu visqueux, denses, totalement synthétiques, possédant une forte capacité de dissolution des gaz. Insolubles en milieu aqueux, leur émulsion lipidique peut être administrée par voie intraveineuse.

Pendant les années 80, l'industrie n'avait produit que des solutions diluées contenant au maximum 20 % de fluorocarbones, et utilisant le Pluronique F68 comme principal émulsifiant. Le principal représentant de ce type de fluorocarbone était le Fluosol (Green Cross, Japon). Ce produit était instable à température ambiante et nécessitait une conservation par congélation. D'abord utilisé comme traitement des anémies majeures, le Fluosol a été agréé aux Etats-Unis en 1983 pour l'oxygénation myocardique au cours de l'angioplastie coronaire. Réputé peu efficace car peu concentré, le développement de ce produit est désormais arrêté.

A partir de 1986, sont apparues des préparations plus concentrées et stables à température ambiante. Ces nouvelles solutions sont préparées sous forme d'émulsion lipidique pratiquement prêtes à l'emploi.

Les fluorocarbones ont une efficacité comme transporteurs de l'oxygène de quelques heures (quatre à six heures) mais leur élimination est bien plus lente avec une demi-vie d'élimination d'environ sept jours. Leurs effets secondaires sont limités, un syndrome grippal et une thrombopénie sont souvent rapportés. L'utilisation intraveineuse des fluorocarbones comme transporteurs d'oxygène repose sur leurs deux caractéristiques principales : forte capacité de dissolution de l'oxygène et du gaz carbonique, inertie chimique et biologique. La solubilité de l'oxygène est 2,5 fois plus grande dans les fluorocarbones que dans le sang et l'eau, alors que celle du CO_2 reste peu changée. Le transport de l'oxygène par les fluorocarbures est une fonction linéaire du fluorocrite et de la PO_2. Les fluorocarbones facilitent l'utilisation périphérique de l'oxygène par différents mécanismes. D'abord, la pression partielle artérielle en oxygène étant plus élevée, le gradient de diffusion est plus large. La petite taille des particules de fluorocarbone, $1/70^{ème}$ de la taille des globules rouges,

facilite le recrutement capillaire et augmente la surface d'échange. Enfin, les fluorocarbones, servant de transporteurs relais entre les hématies et les tissus, augmentent l'extraction de l'oxygène transportée par l'hémoglobine. Les nombreux travaux expérimentaux ont permis de proposer différentes indications potentielles pour les émulsions fluorocarbonées. Au cours de la chirurgie hémorragique, l'utilisation des fluorocarbones seuls ou associés à d'autres techniques d'économie de sang permettrait d'améliorer la tolérance à l'hémodilution et éventuellement de réaliser des économies de produits sanguins. Lors des phénomènes d'ischémie, de par leur petite taille particulaire et leur faible viscosité, les fluorocarbones peuvent irriguer des territoires faiblement vascularisés en améliorant les circulations collatérales et en facilitant la diffusion de l'oxygène. Dans le domaine cardiovasculaire, le traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë semble être une voie prometteuse. Ces solutions sont également intéressantes pour le circuit d'amorçage de la circulation extra-corporelle, permettant de réaliser une hémodilution profonde et bien tolérée. Elles contribueraient également à dissoudre les microbulles générées par la circulation extra-corporelle. Dans le domaine de la cancérologie, les fluorocarbones pourraient augmenter la sensibilité des cellules cancéreuses à la radiothérapie et à la chimiothérapie. La réanimation des insuffisances respiratoires aiguës est un autre champ d'application avec le concept de ventilation liquide. Les fluorocarbones sans émulsion lipidique diffusent rapidement, uniformément, et peuvent reperméabiliser les alvéoles collabées pour faciliter les échanges gazeux. [78]

6.4.2. Evolution.

La première utilisation d'érythrocytes hémolysés a été rapportée en 1868. La toxicité rénale et les troubles de la coagulation à type de coagulation intravasculaire disséminée ont été les problèmes majeurs rencontrés avec les solutions initiales. La première expérience "positive" a été publiée en1949 par Amberson qui avait perfusé de petits volumes d'une solution d'hémoglobine humaine à une jeune femme en état de choc durant le post-partum. Vingt ans plus tard, Rabiner a traité vingt patients en état de choc hémorragique avec 180 à 300 mg/kg d'hémoglobine libre et ont rapporté une amélioration clinique de ces patients. Savitsky a testé l'administration de 250 ml d'une solution d'hémoglobine chez huit volontaires sains, et n'a observé que quelques effets secondaires mineurs : douleur abdominale, sensation de malaise généralisé, bradycardie associée à une augmentation modérée de la pression

artérielle, anomalie mineure de la coagulation et altération de la fonction rénale spontanément résolutive en six heures. Pour l'essentiel, les effets secondaires étaient attribuables à la présence de résidus membranaires.

L'hémoglobine, pour être utilisable, doit être fixée et maintenue dans le compartiment vasculaire afin d'éviter sa dégradation et de sévères réactions hypertensives. Elle peut être encapsulée dans des liposomes ou greffée sur un polymère. L'approvisionnement en hémoglobine n'est pas encore résolu : l'hémoglobine d'origine animale, pose le problème de son immunogénicité, de sa tolérance et de la possible transmission d'agents infectieux. La fabrication, à large échelle, par génie génétique de l'hémoglobine recombinante humaine, apportera peut être la solution.

Les fluorocarbures sont capables de dissoudre des volumes importants d'oxygène, volumes d'autant plus élevés que la pression partielle d'O_2 est plus forte. Ils sont administrés sous forme d'émulsions, qui ont de nombreux points communs, en particulier en ce qui concerne le solvant, avec les émulsions lipidiques injectables utilisées en nutrition parentérale. Les réactions secondaires sont d'ailleurs identiques (flush, fièvre, céphalées...). On peut imaginer que l'utilisation de solutés de fluorocarbures, combinés aux procédés d'hémodilution peropératoire avec auto-transfusion, puisse, dans un futur relativement proche, permettre d'éviter le recours aux transfusions homologues pendant l'opération. Des essais cliniques (phases I et II) sont en cours afin de continuer à évaluer leur efficacité et leur tolérance. Ces solutés ont déjà été utilisés en quantité limitée pour réaliser des perfusions locales en vue d'une oxygénation localisée (oblitérations artérielles, angioplasties coronaires, perfusions d'organes).

Au cours du choc hémorragique, la première priorité est de corriger la volémie et c'est le rôle du remplissage vasculaire avec des solutés cristalloïdes ou colloïdes, mais la deuxième priorité est de corriger le transport d'oxygène à l'aide de la transfusion de concentrés érythrocytaires. L'hémodilution induite par le remplissage vasculaire dépend de plusieurs facteurs : l'importance de la spoliation sanguine avant le début du remplissage, l'importance du remplissage vasculaire, l'importance du débit hémorragique et le temps. Favorable dans un premier temps, l'hémodilution se traduit rapidement par une baisse du transport d'oxygène, que la transfusion érythrocytaire peut alors seule corriger

Les solutions d'hémoglobine : plusieurs problèmes ont longtemps limité les possibilités d'utilisation des solutions d'hémoglobine chez l'homme :

- la présence de débris érythrocytaires ;

- une diminution considérable de la P50 en l'absence de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) ;

- une demi-vie très courte avec élimination rénale et toxicité tubulaire en raison d'une dissociation très rapide du tétramère qu'est l'hémoglobine en ses différentes sous-unités (α et β).

Plusieurs solutions ont été trouvées afin de pallier ces inconvénients :

- liaison des deux monomères α (*Diaspirin cross-linked hemoglobin*, DCLHb, HemAssist®, Baxter) ;

- liaison des deux monomères β (*pyridoxylated cross-linked hemoglobin*, PLP-Hb) ;

- polymérisation de ces molécules (PolyHeme®, Northfield Laboratories Inc.) ;

- conjugaison avec une macromolécule comme un hydroxyethylamidon ou un dextran,

- encapsulation dans des lyposomes.

L'hémoglobine à partir de laquelle ces molécules ont été produites provient de l'homme (HemAssist®, Baxter), du bœuf (Hémopure®, Biopure) ou d'une hémoglobine recombinante produite par une plante (tabac) ou des bactéries (Optro®, Somatogen Inc.).

Les formes galéniques sont en pleine évolution, car certaines n'étaient guère adaptées à une utilisation en urgence. Ainsi, par exemple, HemAssist® devait être décongelée avant son utilisation. De nouvelles molécules sont très probablement en préparation. Le génie génétique devrait permettre notamment de fabriquer une molécule idéale quant à son profil de fixation et de relargage de l'oxygène d'une part et de fixation de l'oxyde nitrique (NO) d'autre part, et d'obtenir une production d'un produit indemne de risque de contamination virale ou d'agent non conventionnel. Parmi ces différentes solutions, seules trois d'entre elles ont donné lieu à des essais cliniques de grande envergure actuellement publiés (HemAssist®, Hemopure®, PolyHeme), mais six au moins sont entrées dans des essais cliniques. L'HemAssist® n'est plus utilisée chez l'homme en raison d'une publication désastreuse en traumatologie.

Les fluorocarbones : les fluorocarbones sont des composés dérivés des hydrocarbures dont les atomes d'hydrogène ont été remplacés par des halogénés, fluor surtout, et brome. Il peut s'agir de composés cycliques comme le perfluorodecalin (Fluosol-DA®) ou non cyclique comme le perfluorooctylbromide (Perflubron®). Ces composés étant insolubles, ils se présentent sous la forme d'émulsions. Les fluorocarbones ont la propriété de fixer de manière réversible de grandes quantités d'oxygène, proportionnellement à leur nombre d'atomes de fluor. Contrairement à l'hémoglobine avec sa courbe sigmoïde caractéristique, la fixation d'oxygène par les fluorocarbones est linéaire, rendant donc nécessaire une PO_2 élevée pour

obtenir un transport d'oxygène satisfaisant. De plus, avec une PO_2 élevée, le gradient vaisseaux-tissus est très en faveur du relargage d'oxygène par le fluorocarbone, qui peut alors devenir supérieur à celui de l'hémoglobine. Du fait de la taille des gouttelettes de l'émulsion (1/70 de la taille d'un érythrocyte), le Perflubron® est également capable d'oxygéner une microcirculation altérée. Toutefois, sa demi-vie est courte (environ 12 heures) en raison d'une capture rapide par le système réticulo-endothélial. Le Perflubron® s'accumule dans le foie et la rate, puis est transporté vers le poumon qu'il quitte sous forme inchangée par la voie expiratoire.

Si les fluorocarbones sont connus depuis de très nombreuses années, leur utilisation clinique n'a été possible qu'à partir du moment où une émulsion suffisamment concentrée n'a été disponible (Perflubron®, Alliance Pharmaceutical Corp.). Il est possible d'envisager des situations de chirurgie d'urgence où ils pourraient trouver une place, tout du moins si on ne tient pas compte de la nécessité actuelle de disposer d'une possibilité d'autotransfusion à l'issue. Du fait d'une expérience clinique très limitée et de nombreuses questions pendantes, les perfluorocarbones restent pour l'instant clairement du domaine de la recherche clinique, bien que les premiers éléments sur ses effets immunologiques ou sur la coagulation soient rassurants. Enfin, il convient de souligner que, par ailleurs, les fluorocarbones sont proposés dans une autre indication, la ventilation liquide au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë.[79]

6.4.3. Utilisation actuelle – Recommandations – Contre-indications.

Il est possible d'avoir deux points de vue sur les transporteurs d'oxygène, en particulier les solutions d'hémoglobine : considérer qu'ils sont enfin là et seront utilisés dès demain, ou considérer qu'il reste encore un long chemin à parcourir. En tout état de cause, on dispose maintenant de solutions d'hémoglobine et de fluorocarbones acceptables pour une utilisation clinique, au moins en chirurgie réglée. La traumatologie et le choc hémorragique constituent des indications théoriques très séduisantes. Il faut néanmoins reconnaître que la recherche clinique et expérimentale est loin d'être close dans ces domaines. Il est souhaitable que les essais cliniques à venir dans ce domaine soient conduits en tenant compte des erreurs passées et des avancées méthodologiques, afin que des molécules prometteuses ne soient pas inutilement sacrifiées. Par ailleurs, il est loin d'être sûr que les solutions d'hémoglobines actuellement testées en recherche clinique soient effectivement celles que nous garderons

dans l'avenir. Ne sous-estimons pas les efforts considérables des chercheurs de l'industrie pour trouver la molécule idéale.

Une poignée de laboratoires et d'entreprises sont engagés dans la mise au point de substituts du sang. En France, Jean Riess, directeur du Laboratoire de chimie moléculaire du CNRS a conçu Oxygent, un substitut du sang actuellement développé aux Etats-Unis par la société Alliance Pharmaceutical en collaboration avec le groupe Johnson & Johnson et qui fait l'objet d'essais cliniques. Claude Poyart, directeur de l'Unité 299 de l'INSERM, poursuit des travaux sur la mise au point d'une hémoglobine recombinante. Une solution d'hémoglobine est en cours d'essais notamment à l'hôpital Broussais à Paris. Aux Etats-Unis, plusieurs programmes sont en cours de développement. Northfield, propose Polyheme, une hémoglobine polymérisée d'origine humaine qui vient d'obtenir l'autorisation d'être testée à des doses importantes. Northfield mène ses essais en collaboration avec le groupe Baxter qui poursuit lui-même des travaux en Suisse sur de l'hémoglobine humaine modifiée. De son côté, Somatogen associée à Eli Lilly, teste une hémoglobine recombinante. Pour sa part, Bristol-Myers Squibb mène des recherches basées sur des animaux transgéniques. Ajinomoto au Japon et Hemosol au Canada poursuivent le développement de transporteurs d'oxygène basés sur l'hémoglobine alors que Peftoran, en Russie, a déjà mis au point un substitut du sang issu de perfluorocarbones.

6.4.4. Bénéfice apporté / risque résiduel.

Les solutions d'hémoglobine ont démontré cliniquement leur excellente capacité de transport d'oxygène vers les tissus. De nombreux arguments expérimentaux laissent penser que les solutions d'hémoglobine possèdent des avantages sur les érythrocytes pour pénétrer la microcirculation, surtout lorsqu'elle est compromise comme au cours d'un état de choc. Par ailleurs, les solutions d'hémoglobine exercent d'autres effets physiologiques : un effet oncotique qui explique que le remplissage vasculaire soit plus important que le volume administré, et surtout des effets vasculaires. Les solutions d'hémoglobine induisent un effet vasoconstricteur en rapport essentiellement avec une fixation du NO. Toutefois, d'autres mécanismes participent probablement aux effets vasoconstricteurs : effet sur le récepteur vasculaire de l'endothéline, potentialisation des récepteurs $\alpha 2$-adrénergiques. Cet effet vasoconstricteur participe aux effets hémodynamiques globaux bénéfiques des solutions d'hémoglobine dans la réanimation des états de choc, mais peut induire des effets délétères,

notamment sur la circulation splanchnique ou coronaire. Enfin, un certain nombre de problèmes restent encore non résolus. Les solutions d'hémoglobine pourraient favoriser les infections et induire une immunodépression. Toutefois, la transfusion sanguine est également connue pour induire une immunodépression. Enfin, les solutions d'hémoglobine pourraient modifier les fonctions plaquettaires, induire une thrombopénie, et surtout interfèrent avec de très nombreux dosages biochimiques sanguins.

Les effets secondaires déjà observés des fluorocarbones contenus dans les préparations actuellement testées en clinique sont : une élévation de la température du corps au-dessus de 40°C, fièvre et rhume, des diarrhées, une toxicité rénale, hépatique et pulmonaire, une infection si le produit n'est pas bactériologiquement pur, des embolies et thromboses. Toute tentative d'utilisation en dehors des indications cliniques très précises indiquées ci-dessus, même accompagnée d'un monitoring constant et rapproché du patient, serait l'illustration d'une grave inconscience vu le manque de documentation scientifique publiée à ce jour sur ce sujet. Malheureusement, il existe notamment dans le milieu sportif des apprentis sorciers qui se soucient peu des séquelles que peuvent provoquer leur expérimentation sur des cobayes humains.

6.4.5. Limites.

Depuis plus de 30 ans, les cliniciens sont à la recherche d'un substitut au sang. Les raisons qui motivent ce souhait sont nombreuses et leur pertinence n'est pas toujours démontrée. Il peut s'agir de vouloir disposer d'un substitut du sang dans des conditions où celui-ci n'est pas disponible (médecine de guerre, médecine préhospitalière). Il peut s'agir de vouloir diminuer la transfusion sanguine en raison des risques de transmission de maladies virales, d'immunisation et d'erreur transfusionnelle. Toutefois, il faut souligner que le risque résiduel de transmission de maladies virales par la transfusion sanguine est actuellement si faible (1/1 000 000 pour le VIH, 1/100 000 pour les hépatites) qu'il sera difficile, voire impossible, de démontrer une réduction de risque. En revanche, on peut craindre que la dérive sécuritaire, qui se traduit par une sélection de plus en plus drastique des donneurs, n'induise une pénurie de dérivés sanguins telle que l'on se retrouve dans la situation précédente. Enfin, et il s'agit d'une raison qui n'a émergé que récemment avec l'étude des substituts du sang, on

peut vouloir améliorer le transport d'oxygène de manière plus efficace encore que ne le font les globules rouges.

Malgré les progrès significatifs des dix dernières années, il n'existe pas de transporteur d'oxygène utilisable aujourd'hui en clinique comme alternative aux concentrés érythrocytaires. L'efficacité des produits actuellement testés au cours des essais de phase III sera vraisemblablement confirmée. Cependant, leur durée d'action de 6 à 24 heures demeure une limitation. Associés aux différentes techniques d'épargne sanguine périopératoires, transfusion autologue, hémodilution, récupération peropératoire, les transporteurs d'oxygène devraient augmenter la marge de sécurité de l'hémodilution et réduire l'utilisation des produits homologues. Les études cliniques actuellement en cours permettront certainement de déterminer les indications et les modalités d'utilisation de ces solutions

L'objectif est de produire à grande échelle, et à un coût raisonnable, un transporteur d'oxygène sûr, efficace et commode d'emploi. Cet objectif n'est pas encore atteint : les progrès réalisés au cours des 20 dernières années sont importants, mais pas encore décisifs. Il n'existe encore à l'heure actuelle aucun transporteur d'oxygène qui puisse être une alternative satisfaisante à l'utilisation des érythrocytes en chirurgie.

6.5. Les alternatives de demain à la transfusion de CGR

Les alternatives à la transfusion de concentrés de globules rouges que nous avons envisagées jusqu'à présent sont malheureusement encore insuffisantes pour permettre d'éviter totalement la transfusion de produits biologiques d'origine humaine. Aucune de ces techniques ne peut être utilisée dans l'urgence, sur les lieux mêmes de l'accident, ou encore lors d'une hémorragie massive, en dehors du cadre de chirurgie prévue. Il est donc indispensable que de nouvelles voies de recherches soient étudiées si on veut un jour atteindre l'objectif d'une solution exempte de tout risque de transmission d'un agent pathogène connu ou non, ayant toutes les qualités oxyphoriques et rhéologiques nécessaires à une bonne oxygénation des tissus, et dépourvue d'immunogénicité. Deux voies pleines de promesses sont actuellement à l'étude : l'une tournée vers la production *ex-vivo* de cellules sanguines et l'autre vers la réduction de l'immunogénicité des PSL et l'obtention d'hématies universelles.

6.5.1. La production *ex-vivo* de cellules sanguines.

L'objectif de cette technique serait d'obtenir la génération massive *ex vivo* de globules rouges fonctionnels, à partir de cellules souches hématopoïétiques de diverses origines.

A partir de cellules souches hématopoïétiques issues de sang de cordon ombilical, de sang périphérique adulte ou de moelle osseuse adulte, on espère l'obtention en masse (amplification jusqu'à 200 000 fois) de globules rouges matures, c'est-à-dire énucléés. *In vivo*, l'hématopoïèse est régulée par de nombreux facteurs sécrétés par les cellules stromales. Pour permettre en culture une différenciation des cellules souches vers des cellules matures de la lignée érythrocytaire, il est indispensable de recréer ce microenvironnement d'où un protocole d'expansion en trois phases :

- une première de prolifération cellulaire et d'induction de différenciation érythroïde en présence de facteurs de croissance (*stem cell factor* –SCF-, d'interleukine 3 et d'EPO)
- une seconde sur un modèle de reconstitution du microenvironnement en présence d'EPO seule
- une troisième sans facteur de croissance en présence de cellules stromales.

Ce système de culture permet d'obtenir en 18 jours des globules rouges fonctionnels, énucléés, aux caractéristiques proches de globules rouges natifs. On constate que les progéniteurs issus de sang de cordon ombilical donnent naissance *in vitro* à des colonies de plus grande taille et ont une capacité d'expansion plus importante que les progéniteurs issus des deux autres sources, avec un plateau d'amplification cellulaire moyen au quinzième jour de 140 000 fois (contre 16 500 fois pour celles issues de la moelle osseuse ou du sang périphérique). L'hémoglobine des globules rouges générés *in vitro* est capable de fixer et de relarguer l'oxygène comme attendu d'une hémoglobine native. Le suivi des antigènes de groupe comme le ABO ou le Rhésus démontre la capacité de synthèse normale de molécules immunogènes de surface.

Cette approche pourrait trouver des applications dans le domaine de la transfusion sanguine, avec la transfusion possible des précurseurs érythroïdes ou de globules rouges matures. Dans les deux cas, on peut obtenir à partir d'un seul prélèvement l'équivalent de plusieurs concentrés de globules rouges. Le sang de cordon ombilical est une source facilement disponible de cellules hématopoïétiques. Les précurseurs obtenus à J10 ne perdant

pas leur capacité proliférative lors de la congélation, on pourrait ainsi constituer des banques de sang de cordon particulièrement intéressantes pour certaines situations cliniques, telles que les phénotypes rares. La possibilité de produire des globules rouges à partir des propres cellules souches du patient pourrait être une solution prometteuse dans le cadre de poly-immunisations. D'autre part, ce nouveau PSL devrait se montrer particulièrement efficace, puisqu'il permet la transfusion d'une population homogène en âge d'une durée de vie proche de 120 jours par comparaison aux 28 jours de demi-vie moyenne des globules rouges prélevés chez un donneur, en raison de la présence conjointe de globules rouges d'âge variable, ce qui diminuerait le nombre de transfusions et allégerait la surcharge martiale. L'absence de leucocytes dans la suspension de globules rouges de culture permet une amélioration de la conservation à 4°C des globules rouges du fait de l'absence de cytokines relarguées par les leucocytes sénescents.

Outre leur utilisation en transfusion sanguine, ces cultures de cellules pourraient permettre une meilleure approche de certains agents pathogènes intra-érythrocytaires tels que Plasmodium, afin de développer de nouveaux médicaments. Elles vont permettre l'étude des mécanismes de l'érythropoïèse terminale non encore complètement identifiés. Enfin, pourquoi ne pas envisager, après manipulation génétique des progéniteurs dans le but de produire des protéines cytoplasmiques ou membranaires, ces globules rouges comme des vecteurs thérapeutiques d'un nouveau type, à la biodistribution idéale ?

Cette nouvelle approche mise au point par le professeur Luc Douay et ses collaborateurs est révolutionnaire. Son développement pourrait permettre d'envisager une solution face aux difficultés d'approvisionnement, dans les situations d'impasse transfusionnelle ou encore de pouvoir faire face au manque de disponibilité de certains phénotypes rares. La difficulté reste à l'heure actuelle la mise au point de conditions de culture permettant une production de masse de ces globules rouges. [80]

6.5.2. La réduction de l'immunogénicité des PSL et l'obtention d'hématies universelles dans le système ABO.

Le problème de la transfusion est qu'elle peut déclencher une réaction, soit par stimulation du système immunitaire soit avec des anticorps préexistants (naturels, ou formés

suite à une première stimulation lors d'une grossesse ou d'une transfusion antérieure). On constate malheureusement encore de nombreux accidents transfusionnels dus à l'allo-immunisation, que l'application rigoureuse des règles de compatibilité donneur-receveur ne suffit pas à prévenir dans toutes les situations. De ce constat est née l'idée de chercher des alternatives à la compatibilisation. Deux possibilités sont envisagées :

- d'une part la réduction de la réactivité des cellules injectées avec les anticorps pré-existants : c'est le concept d'hématies universelles (dans le système ABO) ;

- d'autre part la réduction de leur immunogénicité, afin de prévenir l'apparition ou l'extension transfusionnelle d'une allo-immunisation. Celle-ci concernerait tous les systèmes antigéniques exposés sur les cellules sanguines.

6.5.2.1. L'obtention d'hématies universelles dans le système ABO.

L'objectif de cette technique serait de permettre d'améliorer la disponibilité en hématies O, résolvant ainsi les problèmes de constitution et de composition de stock d'urgence et de transfusion dans les phénotypes les plus rares.

Les antigènes du système ABO sont représentés par les sucres terminaux des chaines latérales glucidiques de glycoprotéines ou de glycolipides. L'idée est d'éliminer les sucres immuno-dominants des antigènes A et B, représentés respectivement par la Nacétylgalactosamine (GalNAc) et le galactose (Gal), pour produire des hématies O.

La conversion d'hématies B en O est la première à avoir été rapportée, avec l'utilisation d'une alpha-galactosidase purifiée à partir de grains de café et ultérieurement avec une enzyme recombinante. Aucune réaction transfusionnelle n'a été notée lors des essais cliniques de phase II, réalisés sur 21 sujets A ou O, et le rendement attendu en terme d'hémoglobine s'est avéré tout à fait normal. Seuls quelques individus ont montré une augmentation du titre de l'anti-B ainsi qu'une faible agglutination des hématies, sans qu'il n'y ait d'impact ni sur la clinique, ni sur la durée de vie des hématies.

La conversion d'hématies A en O a été plus tardive du fait du caractère plus complexe de l'antigène A et de la difficulté à trouver des glycosidases appropriées. Mais la découverte de nouvelles enzymes capables d'éliminer les antigènes A et B a résolu le problème. De plus, ces enzymes utilisables à pH neutre et à température ambiante rendent leur utilisation possible à grande échelle.

6.5.2.2. Perspectives d'atténuation, voire d'abolition, de l'immunogénicité des cellules sanguines.

L'idée de rendre furtives des hématies transfusées s'est développée avec les techniques permettant l'enfouissement des structures de membrane dans une gangue de substance neutre sur le plan biologique, le PEG.

Les PEG sont une famille de polyéthers neutres ayant en commun une structure de base identique : $HO-(CH2-CH2)_n-CH2-CH2-OH$. Ils ne sont pas chargés et sont hydrosolubles. En milieu aqueux, chaque molécule de PEG et, par extension chaque structure pegylée, est entourée d'une coque de molécules d'eau liées au PEG qui en modifie l'accessibilité aux biomolécules et aux cellules. Différents paramètres tels que le poids moléculaire du dérivé (lié au nombre variable d'oxyéthylènes), la structure spatiale (avec 3 formes principales : linéaire, branchée et en étoile) et le procédé de couplage avec des protéines donnent naissance à une infinité de composés possibles, à la disposition spatiale et aux effets biologiques très différents. Ainsi, à poids moléculaire égal, les formes branchées se distinguent des formes linéaires par une densité différente et un volume d'exclusion spatial différent. Le PEG est méthylé à une extrémité pour donner un méthoxy-PEG (mPEG), ce qui permet l'association à un agent couplant qui assurera la liaison avec les groupements aminés terminaux de la molécule cible.

La fixation de mPEG sur des hématies ne semble pas montrer d'effets physiologiques très sensibles dans des limites normales d'utilisation : on n'a pas noté de modifications sensibles de la morphologie des hématies pegylées, ni de leur viabilité. Leurs fonctions oxyphoriques, de perméabilité et de transport des anions et des cations, ainsi que leur résistance osmotique sont intégralement préservées.

La couche d'exclusion du PEG est l'entité physique responsable de l'immuno-camouflage des antigènes de membrane. L'efficacité de la couche d'exclusion est fonction de la longueur et de la densité des polymères hautement mobiles de PEG qui produisent par inhibition stérique un nuage occupant de l'espace autour de la cellule. En fait, la couche d'exclusion liée au PEG agit comme un tamis de taille moléculaire perméable aux petites molécules (dioxygène, glucose) et aux petites protéines tout en excluant les protéines plus grandes comme les anticorps. De la même façon, le masquage des charges électriques de surface par la couche neutre de PEG joue également un rôle important en prévenant à la fois les interactions antigène-anticorps et les interactions cellulaires.

Les objectifs immunologiques de la pegylation sont de deux ordres : l'inhibition ou l'atténuation de l'interaction des cellules immunitaires avec leur antigène spécifique et la protection des motifs antigéniques et des structures qui les portent d'une agression par des anticorps ou des cellules effectrices cytotoxiques ou phagocytaires. Les faits observés lors des différentes études qui ont été menées soulèvent cependant deux problèmes : le PEG est supposé immunologiquement neutre c'est-à-dire qu'il n'est pas censé susciter de réponse immunitaire ni même pouvoir réagir avec des anticorps spécifiques. Or, on a observé l'absorption passive de protéines plasmatiques par le PEG qui en ce sens pourrait devenir porteur de motifs antigéniques. Le second problème est lié à l'existence possible d'anticorps réagissant avec le PEG lui-même.

Les objectifs immuno-hématologiques de la pegylation sont :

- la prévention de l'allo-immunisation, particulièrement chez des sujets porteurs de phénotypes anormaux susceptibles de développer des anticorps anti-public et chez les sujets soumis à des transfusions itératives ;
- la transfusion des patients immunisés.

La pegylation crée un volume d'exclusion autour des hématies, susceptible de masquer les sites antigéniques proches de la membrane cellulaire comme les antigènes du système Rhésus. En revanche, l'effet du PEG pour les antigènes plus éloignés est moins clair et en tout état de cause pour le système ABO, il n'empêche pas l'interaction des IgM naturelles avec leur cible moléculaire.

La pegylation des hématies semble être prometteuse, mais elle ne pourra certainement pas résoudre les problèmes de compatibilité ABO, puisque le PEG n'empêche pas la fixation du complément activé par les IgM anti-A ou anti-B par la voie classique, mais au contraire il l'augmente, accroissant ainsi la lyse des hématies. En fait, la pegylation pourrait prévenir ou diminuer la probabilité de survenue d'une allo-immunisation et elle pourrait trouver un intérêt dans les anémies hémolytiques auto-immunes. Toutefois, les nombreux paramètres conditionnant l'efficacité de la pegylation ne sont pas encore maîtrisés. [81]

7. La transfusion dans le monde.

Des millions de vie sont sauvées chaque année grâce aux transfusions de sang. Pourtant, dans la plupart des pays en voie de développement, des personnes décèdent encore

du fait d'un approvisionnement insuffisant en sang et en produits sanguins. Ceci touche en particulier les femmes dans le cas des complications de la grossesse, les enfants atteints de malnutrition, de paludisme ou d'anémies sévères mettant en jeu le pronostic vital, les victimes de traumatismes, tout spécialement chez les populations pauvres et désavantagées. La survenue du VIH dans les années 1980 a mis en lumière l'importance d'assurer la sécurité au même titre qu'un approvisionnement suffisant en sang au niveau national. Dans bien des pays, même quand le sang est disponible, de nombreux receveurs continuent à être exposés à des infections transmissibles par transfusions (ITT) du fait d'un recrutement et d'une sélection insuffisante des donneurs de sang ainsi que de la transfusion de sang non testé. L'OMS a identifié la sécurité transfusionnelle comme un sujet de santé publique exigeant un haut niveau de priorité et a initié la Collaboration Mondiale pour la Sécurité Transfusionnelle (CMST). Il s'agit d'un effort mondial pour augmenter la sécurité transfusionnelle en améliorant les connaissances, en utilisant mieux les compétences existantes, en encourageant les échanges et en suggérant des mécanismes réalistes, efficaces et pratiques. L'OMS a développé une stratégie pour la sécurité transfusionnelle à l'échelle mondiale. Elle est décrite dans l'Aide-mémoire de l'OMS pour la sécurité transfusionnelle. Les conditions suivantes doivent être réunies :

- Organisation et gestion : création de services de transfusions bien organisés, coordonnés au niveau national, incluant des systèmes qualité dans toutes les activités.
- Donneurs de sang : collectes de sang seulement auprès de donneurs volontaires, bénévoles provenant de groupes de populations à faible risque.
- Tests de dépistage sur le sang : dépistage des infections transmissibles par transfusions sur tous les dons de sang incluant VIH, virus des hépatites B et C et syphilis, ainsi que groupage sanguin, test de compatibilité, parallèlement à la préparation de dérivés thérapeutiques à partir du don de sang.
- Utilisation clinique du sang : réduction des transfusions inutiles par le biais d'une utilisation optimale du sang chez les malades.

La Base de Données mondiale sur la Sécurité transfusionnelle (BDMST) a donc été établie pour obtenir des informations sur les services de transfusion sanguine dans tous les Etats Membres de l'OMS avec les objectifs suivants :

- Evaluer la situation mondiale sur la sécurité transfusionnelle
- Obtenir la meilleure information disponible sur les services de transfusion sanguine de chaque Etat Membre

- Identifier les problèmes et les besoins, de manière à fournir une assistance technique appropriée
- Identifier les pays où l'assistance est prioritaire
- Suivre les progrès et les tendances de la sécurité transfusionnelle.

Puisque des différences significatives sont apparues entre pays d'une même région, un facteur commun a été recherché pour permettre une analyse significative : l'Index de Développement Humain (IDH) conçu par le Programme de Développement des Nations Unies. L'Index de Développement Humain classe les pays comme ayant un IDH bas, moyen ou haut sur la base des critères suivants : espérance de vie, accès à l'enseignement, revenus corrigés.

L'analyse des ressources en sang par rapport à la population révèle que 83 % de la population du monde a accès à seulement 40 % de l'approvisionnement global en sang. Le taux de dons pour 1 000 habitants est à peu près 20 fois plus élevé dans les pays développés (IDH élevé) que dans les pays ayant un IDH bas.

La sécurité et l'approvisionnement adéquat en sang sont de la responsabilité de chaque autorité sanitaire nationale. Il leur incombe de mettre en place un service de transfusion sanguine bien organisé et coordonné au niveau du pays. Ceci requiert la reconnaissance officielle d'une organisation spécifique avec la seule et unique responsabilité de ce programme, un budget adéquat, une politique et un plan national transfusionnel, soutenu par un encadrement législatif et réglementaire de toutes les activités. Une politique et un plan national pour la transfusion sanguine sont en place dans 94 % des pays développés (IDH élevé), avec un réel engagement et soutien du gouvernement. En comparaison, une politique nationale du sang n'est effective que dans 59 % des pays ayant un IDH bas ou moyen et plus particulièrement ceux où les services de transfusion sont implantés dans les hôpitaux. L'un des meilleurs indices d'un service national de transfusion sanguine bien organisé et coordonné est le succès à recruter et fidéliser les donneurs de sang volontaires bénévoles. Cet indicateur montre une différence importante entre les pays qui ont ou qui n'ont pas de service de transfusion sanguine bien coordonné au niveau national, quelle que soit la classification IDH. De nombreuses études ont montré que les donneurs familiaux ou de remplacement et les donneurs rémunérés présentent une incidence et prévalence d'infections transmissibles par transfusion plus élevées que les donneurs volontaires non rémunérés. Dans les pays à IDH bas ou moyen, moins de 40 % des dons de sang proviennent de donneurs non rémunérés. En revanche, ce pourcentage s'élève à 98 % dans les pays à IDH élevé. Même dans les régions à haute prévalence pour des infections comme le VIH, un programme bien organisé, basé sur

des dons du sang volontaires non rémunérés et sur des procédures de sélection effective des donneurs peut arriver à obtenir une faible prévalence des marqueurs des maladies infectieuses dans la population des donneurs de sang. Ceci est clairement démontré par des services de transfusion sanguine exemplaires tels que ceux du Zimbabwe et de l'Afrique du Sud. Les données de la BDMST montrent que plus de 40 % du sang donné n'a pas été testé pour les infections transmissibles par transfusion dans les pays ayant un IDH bas ou moyen. Cela veut dire qu'environ 80 % de la population mondiale accède à seulement 20 % de l'approvisionnement en sang sécurisé et testé. Des millions de patients qui sont transfusés avec du sang non testé sont pour cette raison à risque pour les infections transmissibles par transfusion. Les causes les plus fréquentes d'un dépistage imparfait des infections transmises par transfusion sont les suivantes : approvisionnements irréguliers en trousses de dépistage et réactifs de haute qualité, équipes insuffisamment formées et absence de programmes d'assurance qualité ou même de stratégies de dépistage. L'analyse des données concernant le groupage ABO et Rhésus D ainsi que l'épreuve de compatibilité montre que plus de 70 % des pays pratiquent ces tests. L'incompatibilité ABO reste une des causes majeures de mortalité associée à la transfusion, conséquence de tests inappropriés et d'un manque de standardisation des procédures opératoires. L'analyse d'autres points clefs révèle un manque général de traçabilité du fait de renseignements insuffisants sur les patients nécessitant une transfusion et l'incapacité à conserver les échantillons de sang des patients. Ceci met en lumière le besoin de mettre en place:

- Un dépistage approprié des infections transmissibles par transfusion et le groupage sanguin sur tous les dons,
- De bonnes pratiques de laboratoire,
- Des procédures adéquates pour l'identification des donneurs de sang, des dons, des tests pour le laboratoire, des patients receveurs et des produits sanguins.

La transfusion devrait être prescrite pour traiter des situations cliniques susceptibles d'entraîner la mort ou associées à une morbidité significative quand elles ne pourraient être prévenues ou traitées efficacement par d'autres moyens. L'utilisation clinique optimale du sang et des produits sanguins impose la diminution des transfusions inutiles et le recours chaque fois que possible à la perfusion de solutés de remplacement intraveineux ainsi qu'à d'autres alternatives simples à la transfusion. De nombreuses études, en pays développés comme en voie de développement, ont rendu compte de variations considérables dans la prescription, souvent avec un nombre élevé de transfusions inutiles. L'utilisation inappropriée de sang et de produits sanguins, associée à la transfusion d'unités de sang non testées ou mal

testées, particulièrement dans les pays avec des programmes de transfusion sanguine peu développés, entraîne un risque accru d'ITT pour les malades. Cette utilisation injustifiée augmente aussi l'écart entre l'approvisionnement et la demande, contribuant ainsi à la pénurie de sang et de produits sanguins pour les malades qui nécessitent vraiment une transfusion. Une politique nationale et un guide de bonnes pratiques sont nécessaires pour encourager l'utilisation clinique optimale du sang conjointement au suivi et à l'évaluation de la pratique transfusionnelle. Une pratique transfusionnelle efficace en clinique demande que le sang total soit séparé en ses divers composants de telle sorte que le bon composant soit disponible pour le bon patient. La disponibilité et l'utilisation des composants sanguins sont limitées dans de nombreux pays ayant un IDH bas ou moyen. Les données de la BDMST indiquent que l'utilisation du sang total est dix fois plus élevée dans les pays ayant un IDH bas ou moyen que dans le monde développé. Ce défaut de séparation du sang en ses composants se traduit par des réserves insuffisantes pour le traitement en urgence des patients nécessitant des composants sanguins spécifiques.

Les services de transfusion sanguine ont des besoins de formation approfondie et multidisciplinaire pour l'ensemble de leurs personnels, en particulier ceux affectés au recrutement des donneurs et à la collecte du sang, aux laboratoires, ainsi que les responsables médicaux, et les directeurs des services qualité. Une formation est aussi indispensable pour les cliniciens qui prescrivent la transfusion. Une formation insuffisante met en danger la sécurité transfusionnelle et nuit à la qualité des soins pour les patients nécessitant une transfusion. L'analyse des données de la BDMST suggère que les moyens et l'infrastructure requis pour une formation adéquate ne sont pas disponibles de manière universelle, malgré la reconnaissance des besoins de formation autant dans le monde développé qu'en voie de développement. Globalement, 72 % des pays ne peuvent satisfaire leurs besoins de formation et de nombreux personnels ne sont pas familiarisés avec les notions de qualité et les outils de gestion de la qualité qui peuvent améliorer l'efficacité, sans efforts ou ressources supplémentaires. L'OMS a lancé, en 2000, un Projet de Gestion de la Qualité en Transfusion Sanguine. Ce projet global a pour but de renforcer la sécurité transfusionnelle au travers de programmes régionaux de formation en gestion de la qualité, de la mise en place de contrôles externes de la qualité au niveau régional et de la création de réseaux régionaux de qualité.[82]

La transfusion sanguine dans l'Union Européenne.

Lors d'un récent colloque des communautés européennes, qui s'est tenu en Irlande, la commission européenne a souhaité faire progresser l'élaboration d'une stratégie commune,

relative à la sécurité transfusionnelle avec en particulier, des règles communes d'un état à l'autre concernant l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et les tests pratiqués sur les dons de PSL. Le processus de sélection des donneurs diffère dans l'Union Européenne et il serait utile d'aboutir à un accord sur les règles et les procédures de sélection des donneurs. La commission a réalisé au début de 1997, une enquête sur les réglementations et les pratiques actuelles dans les états membres. Cette enquête a mis en lumière des divergences importantes. Ces divergences entravent la libre circulation des produits sanguins et plasmatiques, empêchant ainsi d'atteindre l'objectif d'autosuffisance communautaire ("*de nombreux citoyens européens ne se fient pas à la qualité et à la sécurité des produits sanguins provenant d'autres pays que le leur*"). Si l'enquête a révélé un consensus en matière d'exclusion permanente en présence de marqueurs positifs, tels que VIH, hépatite C, syphilis, etc., il existe des variations considérables dans les exclusions temporaires dans les délais, variant du simple au triple, par exemple pour tatouage (6 à 12 mois), tuberculose guérie (2 à 5 ans), toxoplasmose guérie (1 à 2 ans). Les variations reflètent l'absence de données scientifiques incontestables. En revanche, pour le don de sang total, le volume maximal prélevé (450 ml +/- 10 %) et l'intervalle minimal entre 2 dons (8 semaines) sont pratiquement les mêmes dans tous les états membres et sont conformes aux recommandations du Conseil de l'Europe (1997) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (1994). Seuls 2 états membres suivent les normes américaines en autorisant un volume plus élevé (500 à 525 ml). Pour les pratiques de la plasmaphérèse, il existe des divergences importantes (volume par don, par semaine, par an). La fréquence des dons varie de 2 fois par semaine à 2 fois par mois, et le nombre maximum de dons, de 4 à 50 par an. L'usage de la plasmaphérèse manuelle ou automatique peut expliquer certaines de ces divergences. L'Union Européenne importe encore des Etats-Unis un volume important de plasma et de produits plasmatiques provenant de donneurs rémunérés. Compte tenu des capacités potentielles de prélèvement et de production de plasma, cette situation doit être dénoncée. Concernant les pratiques de dépistage des maladies transmissibles, l'enquête a montré que tous les états membres imposent la recherche d'anticorps contre le VIH type I et II, le VHC, la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) et de la syphilis. La prescription d'autres tests de dépistage varie entre les états membres. Il n'existe pas d'obligation de pratiquer un test pour la malaria, mais certains états le prévoient ou l'imposent. La recherche d'anticorps contre le virus lymphotrope T humain (HTLV I et II) est pratiquée dans 6 états membres ; la recherche d'anti-HBc est pratiquée dans 5 états membres. Aucun état membre n'impose de tests portant sur l'antigène p24 du VIH. Il existe cependant un projet dans l'un d'entre eux. La recherche des ALAT (alamine amino transférase) n'est pas

imposée par la pharmacopée européenne. Cependant, le plasma collecté par certains états membres, qui n'a pas subi ce test, est rejeté par d'autres. Les experts européens considèrent également que le dépistage ALAT est devenu superflu en raison de l'existence du test VHC.

C'est ainsi que le Conseil de l'Union Européenne recommande :

- Une terminologie commune pour éviter les confusions et les malentendus, en raison d'interprétations différentes des mêmes termes ;
- Des critères communs d'exclusion des donneurs de sang et de plasma (en particulier concernant les exclusions temporaires) ;
- Des volumes maximaux par an, ainsi que l'intervalle minimum entre 2 dons (pour les donneurs volontaires et bénévoles) ;
- Des prescriptions communes pour les tests de qualification des PSL. Pour tous les dons de sang et de plasma anti-VHC, anti-VIH 1 et 2, HBsAg. malaria pour les seules personnes ayant voyagé dans des pays endémiques.

Certaines recommandations communautaires ne sont pas en accord avec les bonnes pratiques de prélèvement (arrêté du 22 septembre 1993) observées en France. Nous citerons le nombre de dons de sang et de plasma par an, le volume de plasma par séance de plasmaphérèse (volume fixe indépendamment du poids du donneur), la liste des examens obligatoires à réaliser avant le don.

Le Comité encourage vivement la France à se positionner vis-à-vis des recommandations de la Commission Européenne, que ce soit sur l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma que sur les tests de dépistage pratiqués sur les dons de produits sanguins. Il existe des mesures de sécurité transfusionnelle indiscutables. C'est le socle commun qui devrait être admis par tous les états membres, pour permettre la libre circulation des donneurs et des produits. Cette attitude n'exclut pas la possibilité de mesures de sécurité complémentaires propres à un état membre, selon le principe de précaution, même s'il est le plus souvent non démontré sur le plan scientifique.

L'Institut national de la transfusion sanguine, créé par Mme Simone Veil, alors ministre des Affaires sociales et de la Santé, et par P. Douste-Blazy, alors ministre délégué à la santé, en mars 1994, après l'affaire du sang contaminé, est une structure indépendante dédiée à la maîtrise des risques transfusionnels et au développement médical et scientifique de la transfusion en France et en Europe. Cet institut, qui a aussi des activités de recherche, d'enseignement et de formation, reste le référent national pour les malades ayant un groupe sanguin rare et exceptionnel (de dix-huit groupes sanguins identifiés en 1990, on est passé à trente en 2004 !).

A la suite d'un congrès européen en juillet 2001 a été créé le réseau européen des sociétés savantes de médecine transfusionnelle, EuroNet-TMS, dont l'objectif est de dresser un état des lieux de la transfusion sanguine en Europe, et d'amener les gouvernements à prendre des mesures guidées par des données médicales et scientifiques et proposées par des gens de terrain, prêts à partager leur savoir pour aider au développement de la transfusion. Ce réseau, mis en place par l'Institut national de la transfusion sanguine, a d'abord regroupé les quinze pays européens, puis a intégré en 2004 les dix derniers pays adhérents à l'Union. Tous n'ont pas un institut tel que le nôtre, mais leurs sociétés savantes équivalent à notre Société française de la transfusion sanguine. Un premier document, le Livre blanc de la transfusion sanguine 2005, qui sera présenté à Athènes en juillet pour une diffusion européenne, rapporte les données collectées par le réseau, dresse un bilan des évolutions depuis le 27 janvier 2003, date de la publication de la directive européenne de 2002 qui a pour tâche de vérifier que tous les pays européens sont au diapason en matière de sécurité transfusionnelle ; il définit des orientations, des stratégies pour atteindre cet objectif.

Le premier sujet d'inquiétude concerne le principe de bénévolat du don du sang, certains pays s'interrogeant sur sa nécessité. Le risque d'une dérive est d'autant plus grand que la directive européenne de 2002 n'est pas claire sur ce point : elle stipule seulement qu'il faut favoriser le don du sang bénévole. L'anonymat du don, réaffirmé dans la directive 2002, est aussi fondamental, c'est une condition de protection du donneur : si le don n'est pas anonyme, le receveur se trouve en situation de gratitude, parfois insupportable et source d'agressivité vis-à-vis du donneur.

La Constitution européenne prévoit d'améliorer les normes de qualité et de sécurité du sang et de ses dérivés. On ne peut que s'étonner des disparités géographiques dans l'organisation de la transfusion en Europe et de l'hétérogénéité des pratiques de prescription des produits sanguins labiles ou de dépistage. Parmi les dix nouveaux pays qui ont rejoint l'Union en 2004, certains accusent un retard en matière de sécurité transfusionnelle ; malheureusement, tous n'en sont pas aussi conscients que la Lettonie et la Lituanie, qui expriment la volonté de rattraper leur retard. Il faut donc encourager les pays à agir de concert. Un observatoire européen permettrait de faire des propositions pour homogénéiser les mesures. Il faudrait aussi standardiser les normes de fabrication des produits sanguins labiles, afin de permettre leur contrôle.

Une autre donnée importante concerne les différences de prescription des produits sanguins labiles d'un pays à l'autre en Europe : en France, ce sont 40 produits sanguins labiles qui sont prescrits en moyenne pour 1 000 habitants, versus 93 en Finlande, 90 au Danemark,

73 en Allemagne, 56 en Grande-Bretagne, 33 en Grèce. Il apparaît donc que, en France, nous prescrivons environ deux fois moins de produits sanguins labiles qu'en Europe du nord ; cette sous-prescription est sans doute une retombée de l'affaire du sang contaminé. La décision de transfuser un patient n'est pas prise au bon moment, elle est retardée, parce que les prescripteurs vivent avec l'idée qu'il est préférable de ne pas transfuser. Plus inquiétant, quinze ans après le début de cette affaire, on peut chiffrer la mortalité à une centaine de morts par an et la morbidité à plusieurs milliers de cas qui sont liés à cette extrême prudence, selon les données (en cours de publication) de deux enquêtes réalisées par la Société française d'anesthésie-réanimation et par l'INSERM. Ce ne sont pas les hémophiles qui ont à souffrir de cette situation, puisque désormais ils sont traités à 80 % par des produits de recombinaison génétique, un secteur à part de la transfusion. Mais, pour les autres patients, nous nous retrouvons devant une problématique de non-transfusion. En France, les médecins transfusent lorsque le taux d'hémoglobine s'abaisse à 7 g ou 8 g par litre, et ils ont une attitude attentiste au-delà de ce seuil, alors que, au Danemark ou en Finlande, un patient cancéreux sera transfusé, même avec des taux d'hémoglobine à 12 g par litre, dans le but d'un meilleur confort. [83]

Conclusion.

La transfusion sanguine et même plus généralement l'hématologie sont longtemps restées du domaine de la magie, ne prenant leur essor que bien après les autres matières médicales. L'utilisation rationnelle du sang et de ses composants n'a été possible qu'à partir du moment où les techniques d'observation ont été suffisamment performantes pour permettre aux scientifiques d'analyser le sang de manière précise et rigoureuse. C'est ainsi qu'on a pu expliquer posément le rôle de chacun des éléments du sang mais également son immunogénicité. La transfusion sanguine correspond à la mise en œuvre de toutes ces connaissances. On transfuse en connaissant les spécificités des groupes sanguins du receveur et du donneur, afin d'éviter les accidents immunologiques, mais on transfuse également de manière sélective, à savoir que le receveur, qui n'a pas forcément besoin de tous les composants du sang, tissu complexe, ne se verra apporter que ce dont il a besoin. De cette manière les globules rouges, qui ont pour propriétés thérapeutiques le transport et la délivrance de l'oxygène, seront transfusés dans le cadre de la réanimation volémique ou

oxygénée, des anémies rencontrées en hémato-oncologie, de l'anémie chronique et dans les anémies rencontrées en obstétrique et en gynécologie.

Le concentré érythrocytaire est de loin le composant sanguin le plus utilisé. Il est préféré au sang total pour deux raisons principales : les lésions dues au stockage des constituants plasmatiques et cellulaires au cours de la conservation du sang total sont plus importantes que lors de la conservation des produits correspondants et le CGR permet de réduire l'exposition des patients transfusés régulièrement. Il est donc indiqué dans toutes les anémies importantes où la masse globulaire est diminuée et le volume plasmatique augmenté par rapport à la normale. La décision de transfusion repose sur la concentration en hémoglobine du patient, mais elle est également fonction de la rapidité d'installation de l'anémie, de la tolérance du patient face à l'anémie, des complications qui peuvent la justifier (fatigue, infection, complications respiratoires) ainsi que de l'âge et des antécédents médicaux du patient. L'efficacité de la transfusion est appréciée à la fois sur la disparition des signes cliniques de mauvaise tolérance et par les contrôles cliniques post-transfusionnels.

Une fois que nous avons eu bien cerné les règles immunologiques de la transfusion, les produits sanguins ont été largement distribués, la transfusion apportant une amélioration importante du confort de vie du patient. Malheureusement, cette large utilisation des produits sanguins a entraîné la contamination d'un grand nombre de patients par le virus de l'immunodéficience humaine, risque alors totalement méconnu. Cette tragédie a fait prendre conscience des risques inhérents à l'utilisation de produits biologiques d'origine humaine. Les risques connus, qu'ils concernent les maladies transmissibles, les accidents immunologiques ou les accidents de surcharge font l'objet de précautions importantes. L'analyse de ces risques confirme la phase initiale de sélection des candidats à un don de sang comme étant une étape primordiale de la sécurité transfusionnelle. De plus, nous avons vu qu'un dispositif de surveillance de la chaîne transfusionnelle a été mis en place dés 1993 : il s'agit de l'hémovigilance, qui repose sur une déclaration obligatoire des incidents, une traçabilité des PSL, un suivi des patients transfusés et la formation et l'information des acteurs de santé. Mais le problème de la sécurité transfusionnelle reste entier pour ce qui est des risques méconnus, notamment par rapport à des agents pathogènes que l'on n'aurait pas encore identifiés. Si la transfusion homologue n'a jamais été aussi fiable qu'actuellement, elle reste pourtant effrayante par son terrible passé et inquiétante à cause de l'éventualité d'un avenir encore chargé de lourds secrets. C'est pourquoi des solutions alternatives à la transfusion des CGR homologues se sont mises en place, tandis que d'autres sont en cours de développement.

La transfusion autologue programmée, qui consiste à prélever un futur opéré afin de constituer une réserve de son propre sang qui sera disponible le jour de l'intervention est bénéfique pour le patient puisqu'elle permet une diminution des effets indésirables par rapport à la transfusion de sang homologue. Elle est également intéressante pour la société puisqu'elle contribue à limiter le phénomène de pénurie de sang homologue. Elle est efficace dans le sens où elle permet une diminution des transfusions homologues, même si elle est insuffisante à elle seule dans environ 8 % des cas. Elle ne peut pas être utilisée dans certains cas : l'anémie avec une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dL, les états infectieux à cause d'un risque augmenté de bactériémie et certains antécédents médicaux du patient. Ses inconvénients majeurs résident dans des protocoles de mise en œuvre contraignants et la nécessité que le patient soit capable de régénérer la masse globulaire prélevée pour que la TAP soit efficace.

La récupération péri-opératoire consiste en une transfusion autologue péri-opératoire : il s'agit de récupérer le sang épanché dans le champ opératoire en chirurgie aseptique pour le réinjecter au patient au cours de l'intervention. Une autre technique consiste à pratiquer une hémodilution normovolémique avant l'intervention afin de diminuer les conséquences d'un saignement. Cette dernière permet d'espérer une modeste économie de sang homologue au prix d'un abaissement important de l'hémoglobinémie. Elle peut être envisagée dans le cadre de chirurgies très hémorragiques en complément d'autres techniques. Quant à la récupération per ou post-opératoire, elle ne peut pas être utilisée dans le cadre de la chirurgie néoplasique, dans des champs opératoires infectés ou en cas d'utilisation de colle biologique. Ces systèmes sont actuellement rentables compte tenu du prix d'un CGR déleucocyté. Ces techniques sont de plus en plus utilisées, en complément ou non de transfusions de PSL.

L'érythropoïétine, hormone d'origine rénale dont la sécrétion est stimulée par l'hypoxie agit au niveau de la moelle osseuse en stimulant la multiplication et la différenciation des précurseurs des globules rouges vers des globules rouges matures. L'hormone recombinante, la r-HuEPO a reçu une AMM pour corriger l'anémie de l'insuffisant rénal depuis 1988. L'efficacité de la r-HuEPO associée à un programme de TAP pour améliorer le nombre de dons et la masse globulaire générée a été démontrée sur les populations à haut risque transfusionnel. En augmentant l'hématocrite avant l'intervention, l'EPO permet une perte plus importante de globules rouges avant que le seuil transfusionnel ne soit atteint. La r-HuEPO a montré son efficacité pour corriger les anémies chroniques mal tolérées mais elle ne peut pas apporter de solution pour corriger une anémie aigue mal tolérée. Son utilisation est contre-indiquée par certains antécédents médicaux du patient (HTA, angor) et une concentration en hémoglobine sanguine supérieure à 15 g/dL. Le coût des spécialités actuellement sur le

marché est élevé, mais ce médicament a une tolérance excellente, il permet une amélioration de la qualité de vie du patient importante et diminue le recours à des transfusions potentiellement dangereuses. L'EPO est une alternative valide à la transfusion, permettant contrairement à celle-ci une correction complète de l'anémie et sa prévention. Toutefois la transfusion reste indispensable lorsque l'anémie doit être corrigée rapidement ou en cas d'échec de l'EPO.

Ces techniques alternatives à la transfusion sanguine se sont développées ces dernières années, permettant de limiter les risques liés à la transfusion homologue. Toutefois, elles restent insuffisantes dans certaines situations, notamment en cas d'urgence, sur les lieux mêmes de l'accident. C'est ce qui explique l'intérêt d'un nouveau concept en cours de développement à l'heure actuelle, les transporteurs d'oxygène. Deux voies font l'objet de recherches cliniques avancées pour le moment : les solutions d'hémoglobine et les fluorocarbones. Les solutions d'hémoglobine ont démontré cliniquement leur excellente capacité de transport d'oxygène vers les tissus. Leurs effets oncotiques et vasculaires expliquent un remplissage vasculaire plus important que le volume administré. Les fluorocarbones restent encore clairement du domaine de la recherche clinique, bien que les premiers éléments sur les effets immunologiques ou sur la coagulation soient rassurants. Malheureusement, malgré les progrès significatifs de ces dernières années, il n'existe pas encore de transporteur d'oxygène utilisable aujourd'hui en clinique comme alternative aux concentrés érythrocytaires.

D'autres voies sont actuellement à l'étude. Il s'agit notamment de la production *ex-vivo* de cellules sanguines, dont l'objectif est d'obtenir la génération massive *ex-vivo* de globules rouges fonctionnels à partir de cellules souches hématopoïétiques issues de sang de cordon ombilical, de sang périphérique adulte ou de moelle osseuse adulte. L'hémoglobine des globules rouges générés dans ces conditions est capable de fixer et de relarguer l'oxygène comme attendu d'une hémoglobine native. Cette approche pourrait trouver des applications intéressantes dans le cadre de certaines situations cliniques telles que les phénotypes rares ou les patients poly-immunisés. De plus, cette technique devrait se montrer particulièrement efficace puisqu'elle permet la transfusion d'une population homogène en âge d'une durée de vie proche de 120 jours. La difficulté reste à l'heure actuelle la mise au point de conditions de culture permettant une production en masse de ces globules rouges.

Une autre voie de recherche est consacrée à l'obtention d'hématies universelles dans le système ABO, par élimination par des enzymes spécifiques des sucres immuno-dominants des antigènes A et B. La découverte d'enzymes utilisables à pH neutre et à température ambiante

laisse envisager l'utilisation possible de cette technique à grande échelle, afin de constituer des stocks d'hématies O.

Enfin, la perspective d'atténuation de l'immunogénicité des cellules sanguines par enfouissement des structures de membrane dans un PEG semble prometteuse pour diminuer la probabilité de survenue d'une allo-immunisation ainsi que dans le domaine des anémies hémolytiques auto-immunes. Mais les nombreux paramètres conditionnant l'efficacité de la pegylation ne sont encore pas maîtrisés et le coüt de mise en œuvre de cette technique risque de constituer un frein à son développement.

La question est : transfusion homologue ou alternative transfusionnelle ? A bien regarder, il n'existe pas encore de solution pour pallier à la transfusion homologue dans certaines situations. Dans de nombreux cadres, les alternatives à la transfusion, seules ou associées entre elles, peuvent permettre d'éviter le recours à cette transfusion, qui si elle est plus sûre que jamais n'est pas rassurante pour le patient. Un long chemin a été parcouru par rapport aux débuts de la transfusion sanguine ; les risques transfusionnels ont été mis en évidence et tout le personnel soignant s'affaire à les limiter toujours davantage. Dans un avenir proche, les transporteurs d'oxygène devraient se développer et permettre d'accéder à une sécurité encore plus complète.

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
ODONTOLOGIE
NANCY

BIBLIOGRAPHIE.

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

1. BERNARD J.
Histoire illustrée de l'hématologie de l'antiquité à nos jours.
Paris : Editions R Dacosta ; 1992 : 1-279.

2. STARR D.
Medecine, money and myth : an epic history of blood.
Transfus.med, 2001 ; 11 : 119-145.

3. SCHMIDT P.
The first photograph of blood transfusion.
Transfusion, 2001 ; 41 : 968-969.

4. GIANGRANDE P.
Historical review,history of blood transfusion.
Br.j.haematol, 2000 ; 110 : 758-767.

5. GIRAUD C., KORACH J.M., ANDREU G., et al.
Historique de l'hémaphérèse.
Transfus.Clin.Biol, 2002 ; 9 : 161-162.

6. GENETET B.
Hématologie.
Paris : technique et documentation Lavoisier ; 1988 : 1-233.

7. SALMON C.
Les groupes sanguins ou L'écriture des gènes.
Paris. Editions Masson ; 1997 : 1-214.

8. HOLME S., DEAN ELFATH M., WHITLEY P.
Evaluation of in vivo and in vitro quality of apheresis collected RBC stored for 42 days.
Vox Sang, 1998 ; 75 : 212-217.

9. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville.
Arrêté du 5 avril 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et modifiant l'arrêté du 15 novembre 1993.
Journal Officiel 1994 ; 8 mai : 6733-6741.

10. HOGMAN CF., AKERBLOM O., HEDLUND K., et al.
Red cell suspensions in SAGM medium.
Vox Sang, 1983 ; 45 : 217-223.

11. Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Direction de la prospective et de l'information médicale, Délégation Evaluation Médicale.
Evaluation de la transfusion de produits sanguins labiles chez le nouveau-né en Ile-de-France.
Paris : AP-HP ; 1995.

12. MASSE M.
Contrôles de performance de la filtration.
Rev.fr.transfus.hémobiol, 1993 ; 36 : 243-52.

13. LANE TA.
Leukocyte reduction of cellular blood components. Effectiveness, benefits, quality control, and costs.
Arch Pathol Lab Med, 1994 ; 118 : 392-404.

14. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville.
Arrêté du 30 mars 1998 relatif à la liste des produits sanguins labiles.
Journal officiel 1998 ; 5 avril : 5331-5333.

15. ANGUE M., CHATELAIN P., FIABANE S., et al.
Pratique transfusionnelle. Viabilité des globules rouges humains conservés pendant 35 jours après déplétion en leucocytes (étude *in vitro*).
Rev. fr. transfus. immuno hématol, 1989 ; 32 : 27-36.

16. RENNIE I., RAWLINSON PS., CLARK P.
Universal leukodepletion of blood and febrile transfusion reactions.
Transfus. Med, 2001 ; 11 : 115.

17. ADREU G., MARINIERE AM., FRETZ C., et al.
Infections à cytomégalovirus post-transfusionnelles : incidences et méthodes de prévention.
Rev. fr. transfus. immuno hématol, 1991 ; 34 : 213-232.

18. MILLER JP., MINTZ PD.
The use of leukocyte-reduced blood components.
Hematol./oncol. clin. North Am., 1995 ; 9 : 69-90.

19. BRAND A., CLAAS FHJ., VOOGT PJ.,et al.

Alloimmunisation after leucocyte-depleted multiple random donor platelet transfusions.
Vox Sang, 1988 ; 54 : 160-166.

20. BLUMBERG N., HEAL JM.
Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection.
Arch Pathol Lab Med, 1994 ; 118 : 371-379.

21. AUFEUVRE JP.
Transfusion et cancer.
Transfus.Clin.Biol, 1994 ; 3 : 237-246.

22. VAMVAKAS EC, BLAJCHMAN MA.
Deleterious clinical effects of transfusion-associated iimmunomodulation : fact or fiction ?
Blood, 2001 ; 97 : 1180-95.

23. MASSE M.
Contrôles de performance de la filtration.
Rev.fr.transfus.hémobiol, 1993 ; 36 : 243-252.

24. DZIECZKOWSKI JS., BARRETT B., NESTER D., et al.
Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell-reduced cellular blood components.
Transfusion, 1995 ; 35 : 20-25.

25. BEAUJEAN F.
Sécurisation des concentrés érythrocytaires par congélation : quelle place en 1994 ?
Transfus.Clin.Biol, 1994 ; 3 : 193-195.

26. MOLLISON PL.
Survival curves of incompatible red cells. An analytical review.
Transfusion, 1986 ; 26 : 43-50.

27. HUCHET J.
Immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte.
Concours med., 1994 ; 116 : 1349-1354.

28. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville
Arrêté du 4 août 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de distribution et pris en application de l'article L.668-3 du code de la santé publique.
Journal Officiel 1994 ; 26 août : 12394-12400.

29. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville.
Arrêté du 4 janvier 1995 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de qualification biologique du don et pris en application de l'article L. 668-3 du code de la santé publique.
Journal Officiel 1995 ; 30-31janvier : 1611-1626.

30. National Institutes of Health.
Perioperative red blood cell transfusion.
JAMA, 1988 ; 260 : 2700-2703.

31. WEST JB.
Gas transport to the periphery. How gases are moved to the peripheral tissues. Respiratory physiology the essentials.
Baltimore, Williams & Wilkins Eds ; 1990 : 69-85.

32. DELIVORIA-PAPADOPOULOS M, WAGERLE LC.
Oxygen diffusion and transport. Pulmonary physiology. Fetus, newborn, child, and adolescent.
Philadelphia : Lea & Febiger ; 1990 ; 281-305.

33. WASSERMAN.K., WHIPP BJ.
Exercise physiology in health and disease.
Am. rev. respir. dis., 1975 ; 112 : 219-249.

34. TOY P., FEINER J., VIELE MK., et al.
Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans.
Transfusion, 2000 ; 40 : 457-460.

35. SCHLICHTIG R., KRAMER DJ., PINSKY MR.
Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical delivery.
J. appl. physiol., 1991 ; 70 : 169-178.

36. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation. 2002 ; 5.

37. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation. 2002 ; 9.

38. Practice Guidelines for blood component therapy : a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy.

Anesthesiology ; 1996 ; 84 : 732-747.

39. ADREU G., BENBUNAN M., BOASSON M., et al.
Pratiques transfusionnelles en hématologie clinique. Recommandations de la Commission d'Evaluation du Collège Français des Hématologistes pour le support transfusionnel dans le traitement des leucémies aiguës en aplasie thérapeutique.
Nouv. rev. fr. hématol, 1993 ; 35 : 517-522.

40. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie 2002 : 5.

41. GIROT R.
Les modalités de la transfusion sanguine dans la drépanocytose et dans la thalassémie.
Transfus.Clin.Biol, 1994 ; 1 : 19-21.

42. NOROL F., NADJAHI J., BACHIR D., et al.
Transfusion et alloimmunisation chez les patients drépanocytaires.
Transfus.Clin.Biol, 1994 ; 1 : 27-34.

43. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges en hématologie et en oncologie 2002 : 16-21.

44. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique. 2002 : 1.

45. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges en néonatalogie 2002 : 1-2.

46. Luban NLC.
Review of neonatal red cell transfusion practices.
Blood Rev ; 1994 ; 8 : 148-153.

47. Agence Française du sang.
Recommandation 93/03 : le don dirigé.
Paris : AFS ; 1993.

48. HABIBI B.
Dons dirigés, une illusion à ne pas entretenir.
Rev. fr. transfus. immuno hématol, 1987 : 30 ; 85-86.

49. ANAES / Services des Références médicales.
Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles.
Novembre 1997 ; 79.

50. CONRAD M.E.
Diseases transmissible by blood transfusion: viral hepatitis and other infectious d disorders.
Semin Hematol., 1981 ; 18 : 122-146.

51. GIRAUD Ch., KORACH J.M., ANDREU G..
Le don du sang.
Transfus.Clin.Biol, 2002 ; 9 : 174.

52. TANGUY J.F.
Le risque bactérien de la transmission sanguine.
Thèse : Médecine : Rennes 1 : 1991 ; 155.

53. HUNTER N., FOSTER J.,CHONG A.
Transmission of prion diseases by blood transfusion.
J. gen. virol., 2002 ; 83 : 53-59.

54. WENDEL S.
Current Concepts on the transmission of bacteria and parasites by blood components.
Rev. paul. med., 1995;113:1036-1052.

55. GIRAUD Ch., KORACH J.M., ANDREU G..
Le don du sang.
Transfus.Clin.Biol, 2002 ; 9 : 168-170.

56. DANIC B., BECEL C., BEAUPLET A.
Peut-on hiérarchiser les contre-indications au don du sang ?
Transfus.Clin.Biol, 2002 ; 9 : 281.

57. GIRAUD Ch., KORACH J.M., ANDREU G..
Le don du sang.
Transfus.Clin.Biol, 2002 ; 9 : 175-176.

58. MAUGARD C. EFS Pyrénées Méditerranée.
Méthodes en développement pour l'inactivation des PSL.
Actualités transfusionnelles ; juin 2001.

59. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Rapport annuel 2002, unité d'hémovigilance, données nationales. 2002 ; 8-9.

60. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Rapport annuel 2002, unité d'hémovigilance, données nationales. 2002 ; 11-12.

61. BRICARD H, GERARD JL, DUBUS L.
Transfusion autologue programmée.

Département d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, CHU de la Côte-de-Nacre. Conf. actual., 1996 ; Paris ; 43-57.

62. ROSENCHER N, BABINET A, ANRACT PH.
Stratégie transfusionnelle en orthopédie : nouveau concept, nouvelles techniques. Hôpital Cochin ; Paris. 1996.

63. HABIBI B.
Transfusions autologues.
Rev. fr. transfus. immuno hématol., 1980 ; 23 ; n° 1 ; 51-68.

64. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Rapport annuel 2002, unité d'hémovigilance, données nationales. 2002 ; 11-12.

65. ANAES / Service des Recommandations Professionnelles.
Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de produits sanguins labiles.
Novembre 1997 ; 43.

66. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Rapport annuel 2002, unité d'hémovigilance, données nationales. 2002 ; 25.

67. ANAES, Services des Références médicales.
Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles.
Novembre 1997 ; 50.

68. ANAES, Services des Références médicales.
Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles.
Novembre 1997 ; 49.

69. ROYER B, AROCK M.
Utilisations thérapeutiques des facteurs de croissance hématopoïétiques. Erythropoïétine et thrombopoïétine.
Ann Biol Clin, mars-avril 1998 ; 56 ; N°2 ; 143-152.

70. CAYLA JL, DUVALLET A.
Erythropoïétine : dépistage d'apport exogène.
Presse Med., 1999 ; 28 ; 18 ; 992-996.

71. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Argumentaire. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.
Août 2002 ; 20.

72. GUYARD M-F.

Quand et comment prescrire le fer et l'érythropoïétine en milieu chirurgical. Département d'Anesthésie Réanimation chirurgicale, Pr. B. Dureuil, C.H.U. de ROUEN.

73. DEBAENE B.
Place de l'érythropoïétine en période périopératoire.
Conf. actual., 2001 ; 121-132.

74. SPAETH D.
Principes généraux du traitement de l'anémie des patients cancéreux.
Bull.**cancer**, novembre 2002 ; 89, N°11, 935-947.

75. REMY B, DEBY-DUPONT G, LAMY M;
Apports et perspectives des dérivés de l'hémoglobine.
Schweiz Med Wochenschr, 1997 ; 127 : 1088-1096.

76. HUGHES GS Jr, YANCEY EP ALBRECHT R.
Hemoglobin-based oxygen camer preserves submaximal exercise capacity in humans.
Int. j. clin. pharmacol. ther. toxicol. , 1995; 58 : 434-443.

77. VLAHAKES GJ , LEE R , JACOBS EE Jr , et al.
Hemodynamic effects and oxygen transport properties of a new blood substitute in a model of massive blood replacement.
J. thorac. cardiovasc. surg., 1990 ; 100 : 379-388.

78. HIRSCHL RB, PRANIKOFF T, WISE C.
Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome.
Jama, 1996 ; 275 : 383-389.

79. LEVY JH.
Hemoglobin-based oxygen-carrying solutions.
Anesthesiology, 2000 ; 92 : 639-641.

80. DOUAY L, GIARRATANA M.C.
La transfusion sanguine demain. Production *ex-vivo* de cellules sanguines, à propos des hématies.
Paris : Editions J. Libbey Eurotext ; 2005 : 63-74.

81. MULLER J.Y, CHIARONI J.
La transfusion sanguine demain. La réduction de l'immunogénicité des produits sanguins labiles et l'obtention d'hématies universelles.
Paris : Editions J. Libbey Eurotext ; 2005 : 92-105.

82. Rapport sur la SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE DANS LE MONDE 2000. Etabli à partir de la Base de Données mondiale sur la Sécurité transfusionnelle. 1998-1999 ; disponible sur World Wide web : http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/SumRep_French.pdf

83. MAILLARD C ; Disparités de la transfusion sanguine en Europe. Concours méd, juin 2005, 21.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR N° 2500

Date de soutenance : 29 mai 2006

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Présenté par **Virginie CHEVRIER**

Sujet :

Evolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges : passé et à venir. Etude comparative entre différents pays.

Jury :

Président : M. Claude VIGNERON, Professeur

Juges : M. Pierre Labrude, Professeur
Mme Marie Toussaint-Hacquard, Assistante Hospitalo-universitaire

Vu,

Nancy, le 7 avril 2006

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

Claude VIGNERON, Professeur — **Claude VIGNERON**, Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le 14/4/06

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement :

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE OPTOMETRIE NANCY

N° d'identification : 2 500

TITRE : PH Nancy 06 n°24

Evolution de la pratique transfusionnelle des concentrés de globules rouges : passé et à venir. Etude comparative entre différents pays.

Thèse soutenue le 29 mai 2006

Par **Virginie CHEVRIER**

RESUME :

La transfusion sanguine n'a pris son essor qu'au début du XXème siècle, avec la découverte des groupes sanguins et la compréhension des règles immunologiques qui la régissent. En connaissant le rôle de chacun des composants sanguins, le patient est transfusé de manière sélective ; c'est ainsi que la transfusion des concentrés de globules rouges est utilisée pour le traitement de l'anémie, quelle que soit son origine. Mais alors que le recours à la transfusion est de plus en plus fréquent du fait de l'amélioration importante de la qualité de vie du patient qu'elle procure, le drame de la contamination des transfusés par le virus de l'immunodéficience humaine fait prendre conscience des risques inhérents à l'utilisation des produits biologiques d'origine humaine. La mise en place de l'hémovigilance a permis de garantir une sécurité transfusionnelle sans précédent, mais les craintes liées à la transfusion homologue persistent. C'est pourquoi des solutions alternatives à la transfusion de concentrés de globules rouges se devaient d'être développées.

MOTS CLES : Transfusion – Concentrés de globules rouges - Alternative

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Professeur Claude Vigneron	Hématologie	Expérimentale Bibliographique Thème	☐ ☒ ☐

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
2 – Hygiène / Environnement
(3)– Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 – Biologie
6 – Pratique professionnelle