

Groupe de travail RNHV – e-FIT

Fiche technique

La Réaction Fébrile Non Hémolytique (RFNH)

QU'EST CE QU'UNE REACTION FEBRILE NON HEMOLYTIQUE ET QUELS EN SONT LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ?	2
QUAND SUSPECTER UNE RFNH ET COMMENT EN FAIRE LE DIAGNOSTIC ?	3
QUELLE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET QUELLE CONDUITE TRANSFUSIONNELLE ?	5
COMMENT ORGANISER L'ENQUETE ETIOLOGIQUE ET QUELLES INVESTIGATIONS FAUT-IL ENTREPRENDRE ?	7
QUELLE PROCEDURE D'INFORMATION ET DE NOTIFICATION ?	9

Qu'est ce qu'une Réaction Fébrile Non Hémolytique et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

Définition de la RFNH

La RFNH est l'EIR le plus fréquemment signalé en hémovigilance. Il survient au cours ou au décours immédiat d'une transfusion. Il est caractérisé par la présence d'une augmentation de la température du patient, souvent accompagnée de frissons. Plus rarement, ces derniers peuvent être isolés. Le tableau clinique est toujours mineur.

L'hyperthermie étant un signe retrouvé dans de nombreuses autres catégories diagnostiques d'EIR, la RFNH correspond avant tout à un diagnostic d'exclusion de ces autres catégories.

Physiopathologie

L'hyperthermie va résulter de la présence de cytokines pyrogéniques chez le patient transfusé. Les frissons sont liés à une vasoconstriction cutanée pour conserver cette chaleur et les tremblements associés sont des contractions musculaires pour augmenter la production thermique.

Les cytokines incriminées peuvent être « endogènes », produites par le patient lui-même par une stimulation de ses leucocytes ou de ses cellules endothéliales occasionnée par un élément présent dans le produit transfusé :

- présence d'anticorps anti-HLA, anti-plaquettaire ou anti-granuleux chez le donneur, activant des cellules cibles du receveur,
- présence d'endotoxines dans le produit transfusé, liée à une contamination bactérienne, qui vont agresser des cellules du receveur.

Ces deux cas ne correspondent pas à la RFNH et doivent être rattachés à une autre catégorie diagnostique : incompatibilité immunologique dans le premier cas et infection bactérienne dans le second.

Les cytokines incriminées peuvent être « exogènes », provenant du donneur lui-même selon le mécanisme inverse :

- présence d'anticorps anti-HLA, anti-plaquettaire ou anti-granuleux chez le receveur, activant des cellules cibles dans le produit transfusé,
- accumulation de cytokines dans le produit transfusé lors de son stockage, essentiellement liée à l'involution des leucocytes prélevés lors du don.

Seul le deuxième mécanisme correspond à la RFNH, le premier devant être rattaché à une incompatibilité immunologique.

Quand suspecter une RFNH et comment en faire le diagnostic ?

Diagnostic positif

La RFNH est d'abord un diagnostic clinique avec un receveur qui va présenter, pendant la transfusion d'un PSL ou dans les quatre heures qui suivent, **au moins l'un** des signes cliniques suivants :

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

D'autres signes **associés** peuvent être présents, comme des céphalées, des nausées, une HTA ou une tachycardie modérées, une dyspnée légère (c'est-à-dire des symptômes en rapport avec l'hyperthermie). Mais le tableau clinique est toujours mineur (gravité de grade 1) et n'oriente pas vers un autre diagnostic.

En conséquence :

- *la survenue de ces signes plus de quatre heures après la fin de la transfusion sera rattachée à une autre catégorie diagnostique ou à un EIR « inconnu »,*
- *les élévations de température de moins de 1°C à l'occasion d'une transfusion peuvent être « physiologiques » et ne seront pas déclarées en EIR,*
- *les tableaux cliniques plus importants, et notamment les gravités de grade 3 (a fortiori les grades 4) seront rattachés à une autre catégorie diagnostique ou à un EIR « inconnu »,*
- *les événements liés à des causes identifiées autres que les cytokines (produit trop froid, fenêtre ouverte, ...) doivent, s'ils sont déclarés, être classés dans une autre catégorie diagnostique.*
- *En attendant une modification de e-FIT qui intégrera des items codés concernant ces données, la température atteinte, son delta, et l'âge du PSL seront notés dans les remarques*

Tous les types de produits sanguins labiles peuvent donner lieu à une RFNH, mais ce sont bien entendu les produits cellulaires qui seront le plus en cause compte tenu du mécanisme physiopathologique. L'introduction de la déleucocytation systématique in process a fait baisser la fréquence de cet EIR, mais ne l'a pas abolie.

Toujours du fait du mécanisme physiopathologique, un lien existe entre l'âge du produit transfusé et l'incidence de RFNH.

Diagnostic différentiel

La RFNH est ensuite un diagnostic d'exclusion :

- avec un diagnostic d'incompatibilité immunologique :
 - une incompatibilité érythrocytaire, entraînant une réaction hémolytique,
 - une incompatibilité non érythrocytaire, principalement dans le système HLA,
- avec un diagnostic d'infection :
 - infection bactérienne du produit transfusé,
 - toute infection du receveur, connue ou inconnue avant sa transfusion,
- d'une manière plus générale, la présence d'une pathologie intercurrente pouvant être à l'origine des signes observés sera prise en compte dans cette démarche étiologique.

La biologie ne va intervenir que dans la démarche d'exclusion. Il serait inutile, pour ce type d'EIR bénin, de mettre en œuvre une recherche et un dosage de cytokines, aussi bien chez le receveur que dans le produit transfusé ou chez le donneur.

Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle ?

Attitude vis à vis du receveur

Elle relève de la responsabilité du clinicien qui a en charge le patient et sa transfusion.

Malgré le caractère bénin des RFNH, l'arrêt de la transfusion est souhaitable pour éviter d'aggraver la situation du patient, puisque le mécanisme de la réaction est lié à ce produit.

La RFNH est spontanément résolutive en quelques heures maximum. En conséquence l'abstention thérapeutique est parfaitement justifiée si les signes cliniques sont bien tolérés. En cas de nécessité, les antipyrétiques de base (paracétamol ou aspirine) sont efficaces.

Si la poursuite des transfusions est nécessaire, il est souhaitable qu'elles ne reprennent qu'après avoir écarté toute hypothèse d'incompatibilité immunologique érythrocytaire.

Si le patient a déjà rencontré ce type d'EIR, bien que discutable puisque l'incident était lié au produit lui-même, la pré-médication est envisageable lors des épisodes transfusionnels futurs. La diminution du débit de perfusion est aussi un moyen de lutte contre la récurrence de RFNH.

Attitude vis à vis du(des) produit(s)

Blocage autres PSL du don incriminé

S'il s'agit d'un don ayant donné plusieurs PSL susceptibles d'être transfusés à différents patients (CGR + CPS, CPA séparé), il est souhaitable de bloquer le produits restant en stock dans l'attente des premières investigations (microbiologie éventuelle du produit, caractérisation de l'EIR et imputabilité du produit). Il appartient à un médecin de l'EFS de prendre la décision de l'utiliser ou non.

Au cas où l'autre PSL issu du don aurait déjà été utilisé, le questionnement d'un médecin de l'ES est nécessaire pour vérifier l'absence d'un autre EIR.

S'il s'agit d'un don ayant donné plusieurs PSL susceptibles d'être transfusés au patient ayant fait l'EIR, ce protocole sera interrompu. En cas de besoin transfusionnel, des PSL issus d'autres dons seront utilisés pour ce patient.

Blocage matière première plasmatique

Le blocage du plasma issu des dons incriminés à l'EFS, voire leur rappel éventuel au LFB, peuvent attendre les premiers résultats de l'enquête.
Une orientation diagnostique RFNH n'a pas de raison médicale d'entraîner ce type de mesures.

Attitude vis à vis des anciens dons

Ici encore, toute action peut attendre les progrès de l'enquête.
Une orientation diagnostique RFNH n'a pas de raison médicale d'entraîner une attitude particulière vis à vis des anciens dons du donneur.

Attitude vis à vis du(des) donneur(s)

Ici aussi, toute action peut attendre les progrès de l'enquête.
Une orientation diagnostique RFNH n'a pas de raison médicale d'entraîner une attitude particulière vis à vis des anciens dons du donneur.

Le cas échéant, il conviendrait toutefois de réfléchir dans le cas d'un donneur qui aurait provoqué plusieurs EIR de même nature. Ce pourrait être par exemple la manière de retrouver un(e) donneur(se) immunisé(e), dont les anticorps anti-HLA, anti-plaquettaires ou anti-granuleux pourraient provoquer lors d'une transfusion ultérieure des EIR d'une autre catégorie diagnostique pouvant être plus grave (TRALI par exemple).

Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?

Exclusion de l'incompatibilité immunologique

La fièvre accompagne fréquemment les incompatibilités immunologiques. Une série d'examens complémentaires permettra d'exclure cette hypothèse diagnostique :

- vérification du contrôle ultime au lit du malade s'il s'agit d'une transfusion érythrocytaire,
- contrôle des produits transfusés, renvoyés à l'EFS :
 - o sur l'étiquette pour le groupe ABO et la RAI,
 - o sur la tubulure des CGR pour le groupe ABO,
- contrôle du groupe sanguin ABO du patient transfusé, sur le tube post-transfusionnel envoyé à l'ETS,
- contrôle de la RAI et du TCD du patient transfusé, sur le tube post-transfusionnel envoyé à l'ETS :
 - o en comparaison avec la RAI pré-transfusionnelle, et un éventuel TCD pré-transfusionnel,
 - o en cas de RAI positive, faire une ECD avec les CGR transfusés,
 - o en cas de TCD positif, faire une élution et identifier l'éluat ; le cas échéant, faire éventuellement une ECD avec les CGR transfusés,
- demande de recherche d'anticorps anti-HLA (sauf si leur présence est déjà connue).

Dans cette même perspective d'éliminer une incompatibilité immunologique, un contrôle sera fait sous 24 heures de l'efficacité de la transfusion. La RFNH ne provoque pas d'inefficacité transfusionnelle par destruction anticipée des PSL transfusés.

Toute suspicion d'une incompatibilité immunologique doit faire abandonner le diagnostic de RFNH et re-qualifier l'EIR (cf. fiche technique Incompatibilité immunologique).

Exclusion de l'infection bactérienne

La fièvre est bien entendu également très présente dans les EIR par infection bactérienne. Cette hypothèse justifie donc des analyses microbiologiques.

La réalisation d'hémocultures chez le patient reste à la discrétion du médecin en charge de ce dernier. En cas d'abstention thérapeutique, elle est nécessaire si les signes ne sont pas spontanément résolutifs. En cas de traitement anti-pyrétique, elle peut être utile pour ne pas retarder un diagnostic d'infection du patient, que la transfusion peut révéler.

Les résultats doivent être connus de l'EFS.

La prise en charge bactériologique des PSL transfusés relève de la décision de l'EFS, en accord avec l'ES (les hémocultures du patient sont alors obligatoires). Elle est légitime en cas de signes cliniques majeurs :

- hyperthermie de plus de 2°C,
- état de choc,
- signes digestifs.

Le résultat de l'examen direct aura un fort caractère d'orientation diagnostique.

L'EIR sera susceptible d'être re-qualifié en infection bactérienne si un germe est retrouvé chez le patient et/ou dans un PSL (cf. fiche technique infection bactérienne).

Exclusion des autres catégories diagnostiques

La fièvre et/ou les frissons pouvant faire partie du tableau d'autres catégories diagnostiques, il conviendra de s'assurer qu'on écarte bien ces dernières. Les diagnostics d'incompatibilité immunologique et de contamination bactérienne ayant été écarté préalablement, il convient essentiellement de se poser la question :

- d'un EIR de nature allergique :
 - o la fièvre et les frissons n'y sont pas fréquents, mais peuvent exister,
 - o il y a en général d'autres signes cliniques évocateurs comme l'urticaire, mais que l'on n'a pas de raison de retrouver dans la RFNH,
- d'un EIR de surcharge :
 - o la fièvre et les frissons n'y sont pas rares,
 - o il y a en général d'autres signes cliniques évocateurs comme la dyspnée, mais que l'on retrouve parfois dans la RFNH.

Quelle procédure d'information et de notification ?

Circuit d'alerte

L'observation de tout EIR fébrile lors d'une transfusion doit impérativement donner lieu à un signalement immédiat auprès de l'EFS, afin que celui-ci puisse bloquer d'autres produits sanguins potentiellement à risque tant que la démarche étiologique n'a pas été initiée.

Ce signalement est prolongé par l'information du correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins qui va diligenter l'enquête.

Etape du diagnostic différentiel

Les correspondants d'hémovigilance de l'établissement de soins et du site de l'EFS vont travailler de concert sur la démarche étiologique, afin de confirmer la réalité de l'EIR et sa catégorie diagnostique.

Notification sur e-FIT

Ne pas oublier de renseigner les aspects particuliers d'une FEIR RFNH :

- la pathologie intercurrente,
- les analyses complémentaires ayant servi au diagnostic différentiel.

Concernant l'imputabilité, les bases sont les suivantes :

- il n'y a pas d'imputabilité 4 puisque c'est un diagnostic d'exclusion, sans critères pathognomoniques,
- il n'y a pas d'imputabilité 0, pour les mêmes raisons :
 - o soit ce n'est pas un EIR et il n'y aura donc pas de déclaration,
 - o soit il faut le mettre en « Inconnu » avec une plus forte imputabilité,
- l'imputabilité 3 est retenue quand le diagnostic d'exclusion a été mené à son terme, permettant surtout d'exclure une incompatibilité immunologique et une IBTT,
- l'imputabilité 2 est retenue quand aucune autre hypothèse diagnostique ne ressort, mais que leur exclusion formelle, en particulier pour l'incompatibilité immunologique et l'IBTT, n'a pas été ou n'a pu être conduite à terme,
- l'imputabilité 1 est peu envisageable :
 - o elle impose qu'aucune autre hypothèse diagnostique ne ressort,
 - o elle suppose que c'est plus l'état ou la pathologie du patient que le produit qui pourrait être le point de départ de la réaction observée,
 - o si les raisons qui conduisent à ce doute sont avérées, il est alors préférable de basculer en « Inconnu ».

Rappelons que, si deux diagnostics sont au même niveau de possibilité, la FEIR doit être classée en « Inconnu » et les deux hypothèses expliquées dans les commentaires.

Traçabilité de l'EIR côté receveur et côté donneur(s)

La FEIR terminée doit être insérée dans le dossier médical du patient, et la trace de l'EIR doit ressortir en cas de nouvelle prescription transfusionnelle.

La fiche de délivrance doit comporter la mention de l'EIR observé, en regard du ou des produits incriminés. L'exemplaire retourné à l'EFS lui permettra d'en enregistrer la confirmation de transfusion avec la mention de la survenue d'un EIR. L'autre exemplaire rejoint le dossier médical du patient.

Il appartient à l'EFS de déterminer si un commentaire est mis dans le dossier du ou des donneur(s) incriminé(s).

Glossaire

- CGR : concentré de globules rouges
- CPA : concentré de plaquettes d'aphérèse
- CPS : concentré de plaquettes standard
- EDC : (ou ECD) épreuve directe de compatibilité au laboratoire
- EFS : Etablissement français du sang
- ES : établissement de santé
- ETS : établissement de transfusion sanguine
- EIR : effet indésirable chez un receveur (de PSL)
- FEIR : fiche d'effet indésirable receveur
- HLA : human leukocyte antigen
- IBTT : (ex-ITCB) infection bactérienne transmise par transfusion
- LFB : Laboratoire du fractionnement et des biotechnologies
- PSL : produit sanguin labile
- RAI : recherche d'anticorps (agglutinines) irréguliers(e)s
- RFNH : réaction fébrile non hémolytique
- TCD : test de Coombs direct
- TRALI : transfusion-related acute lung injury