

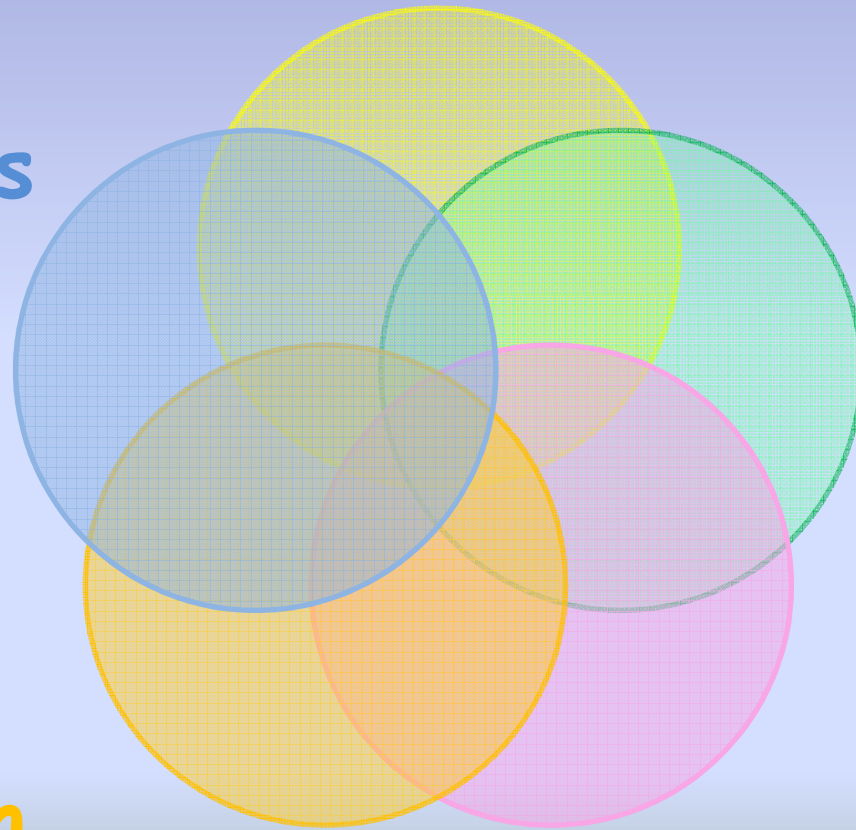
SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE

Perspectives

Situations cliniques

Mise en adéquation

Moyens



EPIDEMIOLOGIE

	Risque de décès *	EIR de grade 3 * ou morbidité majeure *
France Rapport Hémovigilance 2012	4 1,6 **	24
United Kingdom 2012 SHOT Report	3 1,4 **	45
USA 2011 National blood collection and utilization survey report	3 1,7 **	15 !!

* Pour 1Mn produits cédés
** Si imputabilité 2-3

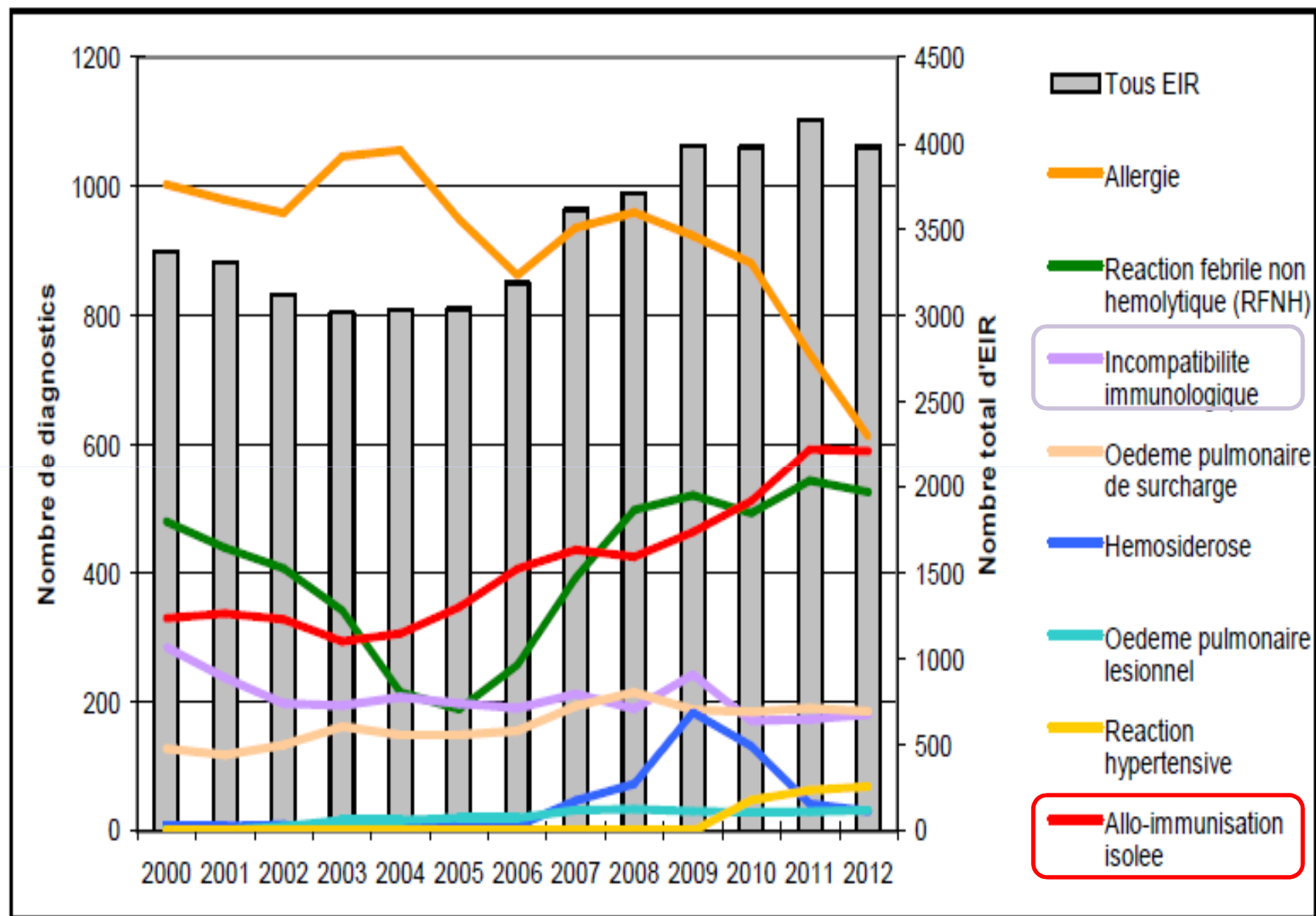
RISQUES TRANSFUSIONNELS

- Risque viral devenu négligeable
- Risque allergique, TRALI, IBTT et oedèmes de surcharge ont pris le relais

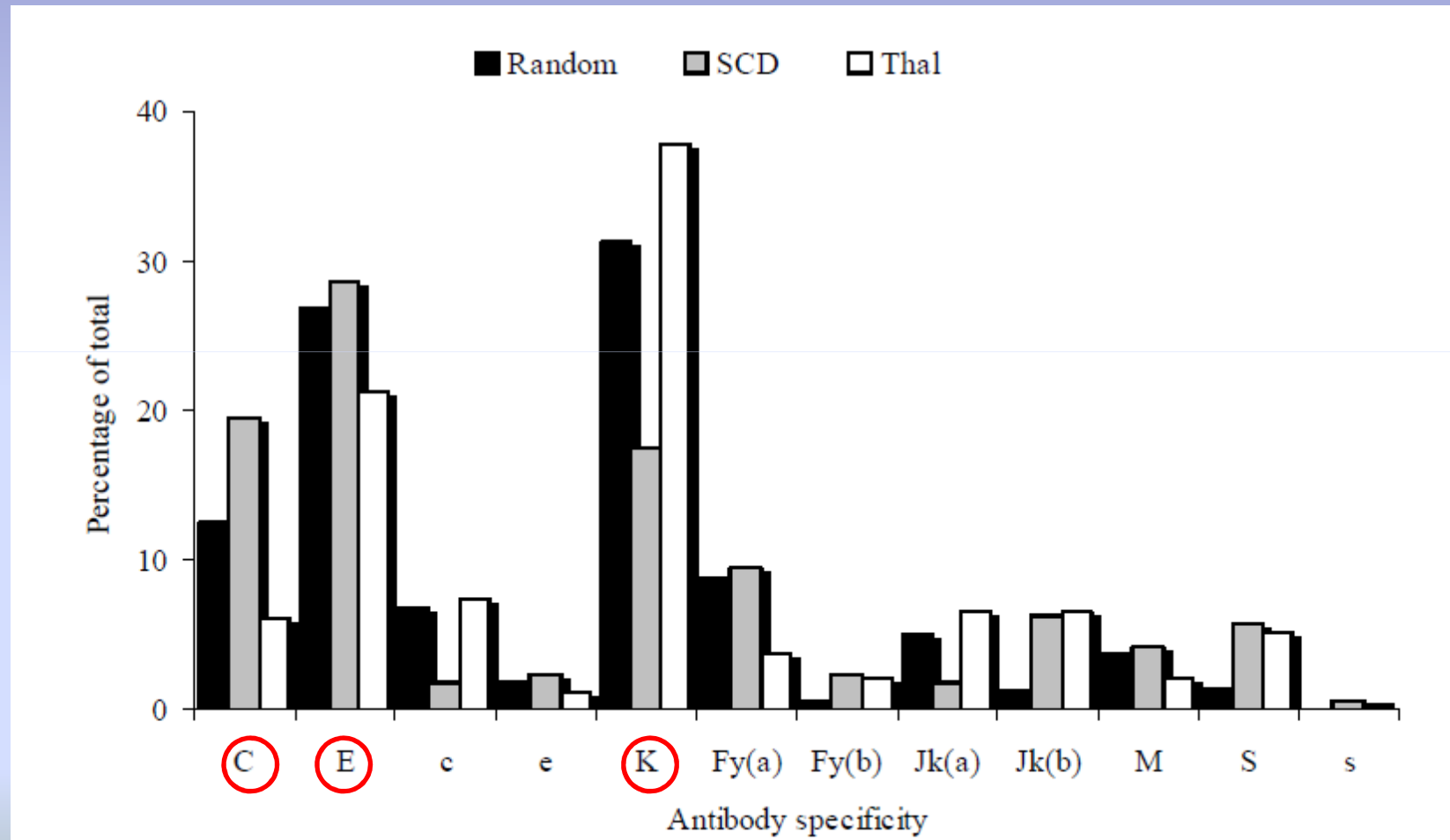
MAIS

- **Accidents ABO** ne diminuent pas significativement (entre 2 et 6/Mn de CGR cédés)
- Risque IH stable même si relativement faible
 - Réactions hémolytiques aiguës et retardées
 - Séroconversions

Figure 18 : Evolution des principaux diagnostics d'imputabilité 2 et 3



ALLOIMMUNISATION



Thèse d'université de Schonewille H 2008 : review of the literature on red cell alloimmunization

ANTICORPS IMPLIQUÉS

	RH	JK	KEL	FY	LU	MNS	Mix	Autres
France 2012 2217 conversions sérologiques	732	466	399	222	177	133		88 dont 22 LE 22 HLA
UK 2012 9 hémolyses aigües, 33 retardées ou 69 conversions sérologiques	44 dont 3RH1 28RH3	28 dont 5JK2*	15	6 dont 1FY2* 1FY3*		1MNS1* 4MNS3* 1MNS5*	9 dont 2 avec JK1	3* privés dont 2 DI3

* Hémolyse aigüe ou retardée

CIRCONSTANCES CLINIQUES

- « Tout-venant »
 - Programmées
 - Urgences vitales
- Obstétrique : femme enceinte et foetus
- Polytransfusés
 - Oncologie/maladies hématologiques dont
 - Hémoglobinopathies
 - Insuffisants rénaux, greffés de moëlle, autres

Environ 545 000 transfusés en 2012, en France

MOYENS

- Humains
- Informatiques
- Techniques
- Financiers / Réglementaires

MOYENS HUMAINS

Personnel habilité, entraîné, responsable

(70% des erreurs sont imputables au personnel)

– EFS :

- don
- QBD
- laboratoire IH
- distribution
- transporteurs

– ES :

- **personnel des admissions**
- IDE et IADE : prélèvement, réception, « entreposage », CULM, surveillance des patients
- **médecins formés (?) : prescription, surveillance**
- coursiers

MOYENS INFORMATIQUES

Le système informatique actuel

– EFS :

- Base donneurs
 - Base receveurs
- Organisées par régions

– ES :

- Logiciels gérant les entrants avec attribution d'un numéro d'admission différent à chaque hospitalisation
- Logiciels par services cliniques (urgences), laboratoires, pharmacie...
- Logiciels des dépôts

MOYENS TECHNIQUES

Laboratoire IH

- Groupe sanguin/phénotype étendu
- RAI, test direct à l'antiglobuline, élution/adsorption
- Epreuve de Compatibilité Directe (ECD)
- Génotypage/Biologie moléculaire

Services cliniques

- Contrôle Ultime au Lit du Malade (CULM)

MOYENS FINANCIERS et LÉGISLATIFS

Les moyens financiers

diminuent malgré une pression de plus en plus forte de

La législation et du système qualité

Qui tendent vers le risque 0 et fixent les règles au nom « du principe de précaution »

COMMENT TRANSFUSER

- **A moindre risque ?**
 - Accidents ABO
 - Alloimmunisations
 - RHT aiguës et retardées
 - Morbidité à long terme
- **A moindre coût?**
 - ABO-D vs ABO-RH-KEL/Double détermination ?
 - Phénotypage étendu / Génotypage
 - RAI de moins de 3 jours ou + ?
 - Cross match ? Pour qui ?
 - CULM utile ?

ABO-D versus ABO-RH-KEL

	ABO-D	ABO-RH-KEL	Remarques
RH1	oui	oui	<p>Immunisation RH1 +++ Ag RH1 : 1% en Asie Anti-RH1 dangereux pour la femme en âge de procréer</p>
RH2-3-4-5	non	oui	<p>Immunisation RH2/3 ++ Anti-RH4 dangereux pour la femme en âge de procréer Nombreux variants RH chez les sujets d'origine africaine-antillaise</p>
KEL1	non	oui	<p>Immunisation KEL1 +++ 10% population caucasienne mais 0.4→0.7% en Inde Anti-KEL1 dangereux pour la femme en âge de procréer</p>

ABO-D versus ABO-RH-KEL

- ABO-D : de première intention
- ABO-RH-KEL
 - Femmes en âge de procréer
 - Futurs polytransfusés
 - Sujets d'origine africaine-antillaise ??
 - Si pathologie à fort risque d'alloimmunisation

ALLOIMMUNISATION et PATHOLOGIES

Table 1. Alloimmunization risk in various diseases

Disease	References	Number of patients per study (range; total)	Immunization risk (median; range)
SCD ¹ Drépanocytose	148-162	34-1044; 3409	30.0; 9.9-46.8
<i>Children</i>	161-165	42-245; 596	18.5; 7.8-29.5
Thalassemia	128,130,150,166-173	39-1434; 3424	9.7; 5.0-28.4
Hematologic			
Syndrome myélodysplasique	178-182	16-112; 231	23.2; 12.5-58.6
<i>Myeloid leukemia</i>	178,179	35-209; 244	7.5; 5.7-8.6
Leucémie lymphoïde Chronique	178,179	13-193; 206	0.3; 0.0-0.5
Renal failure	143,178,180,183,194-198	81-405; 1296	5.9; 1.1-14.0
Transplantation			
Organ	76,190-193	35-1132; 3007	6.2; 2.7-9.0
Grefe de moëlle	185-189	117-217; 885	2.3; 1.3-9.1
SIDA	183,184	72-81; 153	2.6; 1.4-3.7
Surgery	199-201	374-530; 1356	5.3; 2.1-8.0

¹ Sickle cell disease; ² Myelodysplastic syndrome; ³ Chronic myeloproliferative disease

⁴ Hematopoietic Stem Cell

PHÉNOTYPAGE ÉTENDU

- Réalisation / Transfusion
- Pour quels patients ?
 - Si alloimmunisés
 - Si pathologie à risque de transfusions multiples
 - Faut-il l'étendre à d'autres populations ?
- Dans quel but ?
 - Étayer le diagnostic
 - Prévenir une nouvelle alloimmunisation

PATIENTS ALLOIMMUNISÉS

- Etude rétrospective 20 ans (1983-2002)
 - 1043 sujets alloimmunisés par une transfusion
 - 653 retransfusés (médiane 5CGR)
 - 21,4% font un ou plusieurs nouveaux Ac, dont 60% dès le premier épisode → forts répondeurs
 - Risque de s'immuniser à nouveau X 20
- **Conclusion : Transfuser en phénotype étendu**

PATIENTS D'HÉMATO-ONCOLOGIE

- Etude rétrospective 10 ans (1987-1996)
 - 564 sujets atteints d'une maladie hématologique maligne
 - Médiane de 16CGR transfusés par patient
 - Risque d'immunisation (nbreAc/nbre de PSL transfusés) : 0.5% vs 5,9%, chez sujets « sains » mais même % de sujets répondeurs :
9% s'immunisent vs 10,4% sujets « sains » → « les bons répondeurs malades font moins d'Ac »
 - Risque de s'immuniser à nouveau X 3,3
 - Ac en cause : 73% RH/KEL
- Conclusion : pas de différence avec primotransfusés
- Transfuser en ABO-RH-KEL

PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES

- Taux élevé d'alloimmunisation :
 - 8 à 36% selon les études avec une moyenne de 25%
- Risque accru réaction hémolytique/possible hyperhémolyse
 - Syndrome by-stander
 - Hyperactivation macrophagique
 - Syndrome inflammatoire
- Transfusions avec sang caucasien
 - Immunisation JK2, MNS3
 - FY3
- Variants moléculaires
 - RH1, RH2, RH4 et RH5
 - MNS
- Conclusion : Transfuser en phéno étendu si alloimmunisé
Une étude des gènes *RHD* et *RHCE* pourrait se discuter

TABLE 5. Studies evaluating alloimmunization and matching for RBC antigens

Matching ABO, D only		
Reference	Number of patients/transfusions	Percentage alloimmunized/number of alloantibodies per 100 units transfused
Ambruso et al. ⁴	85/1,941	34%/3.4
Rosse et al. ⁶	1,044/—*	18-31% (27% in study group)/—
Vichinsky et al. ⁷	107/—	30%/—
Aygun et al. ⁹	140/3,239† (pediatric and adult patients)	37%/2.8†
Castro et al. ¹⁰	351/8,939†	29%-35%/3.8†
Sakhalkar et al. ¹¹	387/14,263†	31%/1.7†
Matching extended beyond ABO, D, including C, E, K		
	Number of patients/transfusions	Percentage alloimmunized/rate, alloantibodies per 100 units transfused
Vichinsky et al. ¹³	Extended matching for C, E, K 61/1,830	8-11%/0.5
Sakhalkar et al. ¹¹	Extended matching for C, E, K 113/2,345	5%/0.26
Matching extended beyond ABO, D, in addition to C, E, K		
	Number of patients/transfusions	Percentage alloimmunized/rate, alloantibodies per 100 units transfused
Tahhan et al. ⁸	Extended matching to K, C, E, S, Fy ^a , Fy ^b 40/—	0/—

* Bar notes data not provided or available.

† Different from results for present report, Table 4, p < 0.00005.

Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). *Transfusion* 2011;51:1732-9.

THALASSÉMIE

- 407 thalassémiques :
 - 70% majeures,
 - 50% d'origine asiatique
- 17 Réactions Hémolytiques Transfusionnelles
 - 9 documentées → KEL, RH3, RH4, JK1/2, MNS3
- 20% développent des Ac :
 - majorité C, D, E, KEL mais 38% JK, FY et Mia
- AutoAc chez 6.5% dont 84% ont des alloAc associés

Transfuser en phénotype étendu si alloimmunisation

RAI ET ÉPREUVE DE COMPATIBILITÉ

- RAI 3 jours ou plus ?
- RAI post-transfusionnelle ?
- RAI ou/et Crossmatch
- Crossmatch pour qui ?

RAI : CONTRÔLES

- Etude rétrospective multicentrique sur 5 ans
 - 1778 patients alloimmunisés
 - 50% ont reçu une seule transfusion
- Délai d'apparition des anticorps
 - apparaissent en moyenne dans les 15 jours
 - 0,4% des patients font un nouvel Ac dans les 3 jours
- Caractéristiques des anticorps : f(spécificité)
 - labilité des anti-Kidd (-6% à 3 mois)
 - apparition lente des anti-FY1

RAI : CONTRÔLES

- en contexte transfusionnel
Tous les 3 jours
- En l'absence d'antécédents transfusionnels ou d'épisodes immunisants (grossesse, greffe) dans les six mois précédents, le délai de validité d'une RAI négative peut raisonnablement être prolongé (consensus à 21 jours)
- après un épisode transfusionnel
plus prudent d'effectuer une RAI à trois mois

RAI VERSUS CROSSMATCH

Le problème ne se pose plus

	RAI	EDC
cellules	Panels commerciaux Standardisés, stables,	CGR donneurs
ABO/privés	non	oui
sensibilité	oui (hématies HMZ)	non
automatisation	facile	non
délai	45' puis valable 3j	45' à chaque CGR
BB	Sang frais	Sang réservé moins frais
stock	CGR non immobilisés	CGR immobilisés

RAI et CROSSMATCH



- Pour quels patients ?
 - Si alloimmunisés
 - Si drépanocytaires, polytransfusés ?
- Dans quels buts
 - Dépister une incompatibilité **ABO**
 - **Dépister un privé**
 - Pallier une erreur de QBD/laboratoire IH

« ANTI-PRIVÉS »

- Fréquence des **anti-privés** varie de **0.3 à 10%**
- Fréquence des **antigènes privés** est très variable selon les populations étudiées
 - **KEL3** : 2% en Europe et <0.01% chez les sujets africains
 - **RH20** : 20 à 40% selon les populations africaines et < 0,01% chez le caucasien
 - **Mi^a** ou **MNS7** : jusqu'à 15% chez les asiatiques (Chine et SE asiatique) et < 0,01% ailleurs
- Risque de **rencontre entre privé et Ac anti-privé** très faible : évalué entre **1/1600 et 1/10⁴** transfusions
- La plupart des anti-privés sont
 - des Ac naturels de type IgM sans incidence clinique
 - associés à d'autres Ac dans 50% des cas
 - chez 30% des sujets porteurs d'AHAI

CROSS-MATCH

- Donc dans 50% des cas crossmatch réglementaire
- Dans le reste des cas :
 - risque $< 1/3200$ à $1/20\ 000$ de rencontre Ag/Ac
 - réaction hémolytique très improbable
- Conclusion :
 - réserver le cross-match aux sujets alloimmunisés
 - adapter les panels de dépistages aux « privés » représentés dans la population ou susceptibles de donner des réactions hémolytiques réputées graves (DI3)

CONCLUSIONS

- **ABO RH KEL :**
 - femmes en âge de procréer, polytransfusés
- **Phénotypage étendu :**
 - à réaliser chez les polytransfusés
 - transfuser en phéno étendu : alloimmunisés
- **RAI :**
 - 3 jours de validité
 - contrôle à distance de la transfusion
- **Crossmatch :**
 - alloimmunisés
 - drépanocytaires (recommandé)
- **CULM :** dernier rempart avant accident ABO

PERSPECTIVES

- **Personnel** : formation +++
 - progrès à faire :
 - prescription adaptée : seuil et tolérance clinique
 - interprétation du CULM
 - faire participer le malade
- **Informatique** : Logiciel commun receveurs
- **Technique**
 - génotypage haut débit des donneurs, à terme des receveurs avec « matching » électronique
 - à quand la RAI par Elisa ?
- **GR universels, culture de GR**