



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DES TRANSFUSIONS DE PRODUITS SANGUINS LABILES

Recommandations pour la pratique clinique

Novembre 1997

Agence Française du Sang (AFS)
6, rue Alexandre Cabanel
75015 Paris

Tél. : 01 44 49 66 00 - Fax : 01 44 49 66 19

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)
159, rue Nationale, 75640 Paris Cedex 13

Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© Éditions E.D.K., Paris, 1998
ISBN : 2-84254-010-7

AVANT-PROPOS

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par l'ordonnance du 24 avril 1996, et dont le fonctionnement est organisé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997. Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités, telles la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique.

Dans le cadre de sa mission d'élaboration de **Recommandations Professionnelles**, l'Agence a répondu à une demande conjointe de la Direction Générale de la Santé et de l'Agence Française du Sang en élaborant des recommandations concernant « les indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles », selon la méthode des **Recommandations pour la Pratique Clinique**.

Les **Recommandations Professionnelles** sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux praticiens une synthèse du niveau de preuve scientifique existant et de l'opinion d'experts sur les aspects cliniques et de santé publique d'un sujet de pratique professionnelle. Ces recommandations sont ainsi une aide à la décision, en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas et les domaines dans lesquels il existe des controverses et/ou des incertitudes. Pour être valides, les recommandations professionnelles doivent être fondées sur les données actuelles de la science, au terme d'une analyse critique des données disponibles dans la littérature médicale, et doivent distinguer ce qui est scientifiquement établi et ce qui relève de l'accord professionnel.

Le développement des **Recommandations Professionnelles** et leur application contribuent à une amélioration de la qualité des soins donnés aux patients et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite d'abord répondre aux préoccupations de tout acteur de santé soucieux d'asseoir ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves Matillon
Directeur général de l'ANAES

L'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), aujourd'hui devenue l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), a été saisie conjointement par la Direction Générale de la Santé et l'Agence Française du Sang afin d'élaborer des Recommandations Professionnelles sur « les indications, les contre-indications et les conditions d'utilisation des différents produits sanguins labiles ».

Les sociétés savantes, les groupes professionnels et les structures administratives citées ci-dessous ont été associés à l'ensemble du processus d'élaboration de ces recommandations et ont, en particulier, participé activement aux réunions du Comité d'organisation :

- l'Agence Française du Sang ;
- l'Association pour le Développement de la Transfusion Sanguine ;
- le Collège Français des Hématologistes ;
- la Direction Générale de la Santé ;
- la Fédération des Groupes d'Études en Néonatalogie et Urgences Pédiatriques ;
- la Société de Réanimation de Langue Française ;
- la Société Française d'Anesthésie-Réanimation ;
- la Société Française d'Hématologie ;
- la Société Française de Néonatalogie ;
- la Société Française de Transfusion Sanguine.

La méthode de travail utilisée a été celle des Recommandations pour la Pratique Clinique¹ L'ensemble du travail a été coordonné à l'ANAES par le Docteur Patrice Dosquet, du Service des Recommandations et Références Professionnelles, dirigé par le Professeur Alain Durocher.

La recherche documentaire a été coordonnée par Madame Patricia Brucker et Monsieur Jean-François Pham, avec l'aide de Madame Laurence Frigère, sous la direction de Madame Hélène Cordier, responsable du Service de Documentation de l'ANAES.

¹ Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour la réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997 : 56p.

Le présent document réunit l'ensemble des recommandations rédigées au terme de ce travail sur l'utilisation thérapeutique des différents produits sanguins labiles : globules rouges, plaquettes, granulocytes et plasma frais congelé.

Les argumentaires détaillés, qui synthétisent la littérature médicale analysée et qui ont servi de base à l'élaboration de ces recommandations, sont disponibles auprès de l'ANAES.²

Parallèlement à la rédaction de ces recommandations, une synthèse des textes réglementaires définissant les conditions d'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles a également été réalisée et est publiée séparément³.

L'ANAES tient à remercier tous les participants au travail d'élaboration des recommandations :

I. LES MEMBRES DU COMITÉ D'ORGANISATION :

Monsieur le Docteur Jean-Patrice Aullen, Médecin Inspecteur Général de Santé Publique, Agence Française du Sang, Paris

Monsieur le Professeur Christian Conseiller, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Cochin, Paris

Monsieur le Professeur Luc Douay, Directeur Médical et Scientifique, Agence Française du Sang, Paris

Monsieur le Docteur Bernard Guidet, Réanimateur Médical, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Monsieur le Professeur Jean-Luc Harousseau, Hématologue, Hôtel-Dieu, Nantes

Monsieur le Docteur Denys Houssay, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine, Poitiers

Monsieur le Docteur Jean-Claude Janaud, Néonatalogiste, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil

Madame le Docteur Anne-Marie Jullien, Hémobiologiste, Direction Générale de la Santé, Paris

Monsieur le Professeur Alain Menget, Néonatalogiste, Hôpital Saint-Jacques, Besançon

Monsieur le Professeur Guy Moriette, Néonatalogiste, Hôpital Cochin, Paris

² Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et contre-indications des transfusions de globules rouges. Paris : ANAES, 1997 : 376 p.
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et contre-indications des transfusions de granulocytes. Paris : ANAES, 1997 : 60 p.
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et contre-indications des transfusions de plaquettes. Paris : ANAES, 1997 : 294 p.
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et contre-indications des transfusions de plasma frais congelé. Paris : ANAES, 1997 : 62 p.

³ Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de produits sanguins labiles. Paris : ANAES, 1997 : 40 p.

Monsieur le Professeur Jean-Didier Rain, Hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Professeur Philippe Rouger, Immunologiste, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris

II. POUR L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL :

Monsieur le Docteur Georges Andreu, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Monsieur le Docteur Gérard Auclerc, Cancérologue, Centre Charlebourg, La Garenne-Colombes

Monsieur le Docteur Antoine Burguet, Néonatalogiste, Hôpital Saint-Jacques, Besançon

Monsieur le Docteur Jean-Louis Chabernaude, Néonatalogiste, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Monsieur le Docteur Olivier Claris, Néonatalogiste, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Monsieur le Docteur Philippe Dailland, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Cochin, Paris

Monsieur le Professeur Michel Doffoël, Hépatogastro-entérologue, Hôpital Civil, Strasbourg

Madame le Docteur Françoise Isnard-Grivaux, Hématologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Monsieur le Docteur Thierry Leblanc, Hématologue Pédiatrique, Hôpital Saint-Louis, Paris

Madame le Docteur Corinne Lejus, Anesthésiste-Réanimateur, Hôtel-Dieu, Nantes

Monsieur le Professeur André Lienhart, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame le Docteur Marianne de Montalembert, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker, Paris

Madame le Professeur Isabelle Murat, Anesthésiste-Réanimateur Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Monsieur le Professeur Yves Ozier, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Cochin, Paris

Monsieur le Professeur Olivier Saint-Jean, Gériatre, Hôpital Charles-Foix, Ivry-sur-Seine

Monsieur le Professeur Umberto Simeoni, Néonatalogiste, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Monsieur le Docteur Laurent Storme, Néonatalogiste, Hôpital Calmette, Lille

Monsieur le Professeur Joseph Tanzer, Hématologue, Hôpital Jean-Bernard-La Milettrie, Poitiers

Monsieur le Docteur Fabrice Tiger, Réanimateur Médical, Hôpital d'Antibes-Juan-les-Pins, Antibes

Monsieur le Docteur Benoît Vallet, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Claude-Huriez, Lille

LES MEMBRES DU GROUPE DE LECTURE :

Monsieur le Docteur Gérard Audibert, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy

Monsieur le Professeur Jacques Belghiti, Chirurgien Viscéral, Hôpital Beaujon, Clichy

Monsieur le Docteur Marc Benbunan, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bergerat, Cancérologue, Hôpital Civil, Strasbourg

Monsieur le Professeur Bernard Blettery, Réanimateur Médical, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon

Monsieur le Docteur Yves Brossard, Hémobiologiste, Centre d'Hémobiologie Périnatale, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Monsieur le Professeur Pierre Carli, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Necker, Paris

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Cazenave, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg, Strasbourg

Madame le Docteur Françoise Chenais, Hémobiologiste, Établissement Interdépartemental de Transfusion Sanguine de l'Isère et de la Savoie, La Tronche

Monsieur le Docteur Jacques Cornet, Chirurgien Gynécologue, Lyon

Monsieur le Docteur Gérard Desbonnets, Médecin Généraliste, Fleurbaix

Monsieur le Docteur Tilman Drüeke, Néphrologue, Hôpital Necker, Paris

Monsieur le Docteur Patrick Dutilleul, Médecin Généraliste, Le Cailar

Monsieur le Docteur Gilles Folléa, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg, Strasbourg

Monsieur le Professeur Frédéric Galacteros, Hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Philippe Gallon, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine Auvergne-Nivernais, Clermont-Ferrand

Monsieur le Docteur Jean-Bernard Gauvain, Gériatre, Centre Hospitalier Régional, Orléans

Monsieur le Professeur Robert Girot, Hématologue, Hôpital Tenon, Paris

Monsieur le Professeur Bernard Grobois, Interniste, Hôpital Sud, Rennes

Monsieur le Docteur Jean-Michel Herpe, Radiologue, Saintes

Monsieur le Professeur Patrick Hervé, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine de Franche-Comté, Besançon

Monsieur le Docteur Yves-Gabriel Heynen, Chirurgien Vasculaire, Vichy

Monsieur le Professeur Guy Leverger, Hématologue Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Monsieur le Docteur Jean-Pierre Mascaro, Anesthésiste-Réanimateur, Clinique Belledone, Saint-Martin-d'Hères

Monsieur le Professeur Jean-Michel Messer, Pédiatre, Strasbourg

Madame le Professeur Françoise Nicolas, Réanimateur Médical, Hôtel-Dieu, Nantes

Monsieur le Docteur Jean-Claude Picaud, Néonatalogiste, Centre Hospitalier, Saint-Brieuc

Monsieur le Docteur Robert Quilichini, Interniste, Hôpital Chalucet, Toulon

Monsieur le Docteur Jacques Saint-Martin, Pédiatre, Centre Hospitalier Général, Pau

Monsieur le Professeur Michel Schmitt, Chirurgien Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, Nancy

Monsieur le Docteur Jean-Claude Soulié, Hémobiologiste, Centre d'Hémobiologie Périnatale, Hôpital Jean-Verdier, Bondy

Monsieur le Docteur Jacques Tabutin, Chirurgien Orthopédique, Centre Hospitalier, Cannes

Monsieur le Docteur Jean-Louis Wiederkehr, Interniste, Hôpital Louis-Pasteur, Colmar

III. POUR L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRANSFUSIONS DE PLAQUETTES

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL :

Madame le Docteur Sylvia Bellucci, Hématologue, Hôpital Lariboisière, Paris

Madame le Docteur Annette Bussel, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Docteur Jean-Louis Chabernaud, Néonatalogiste, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Monsieur le Docteur François Charpentier, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Olivier Claris, Néonatalogiste, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Monsieur le Professeur Patrick Dufour, Cancérologue, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Monsieur le Docteur Rémi Favier, Hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Monsieur le Docteur José-Xavier Hernandorena, Néonatalogiste, Centre Hospitalier, Bayonne

Monsieur le Docteur Jean-Philippe Laporte, Hématologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame le Docteur Anne Lavaud, Hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Thierry Leblanc, Hématologue Pédiatrique, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Professeur Thomas Lecompte, Hématologue, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy

Monsieur le Docteur Gérard Lepeu, Hématologue, Hôpital Henri-Duffaut, Avignon

Madame le Docteur Mauricette Michallet, Hématologue, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Madame le Professeur Nathalie Nathan, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Dupuytren, Limoges

Monsieur le Professeur Yves Ozier, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Cochin, Paris

Monsieur le Docteur Gilles Piot, Cancérologue, Clinique des Ormeaux, Le Havre

Monsieur le Docteur Charles-Marc Samama, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Monsieur le Professeur Umberto Simeoni, Néonatalogiste, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Monsieur le Docteur Laurent Storme, Néonatalogiste, Hôpital Calmette, Lille

Madame le Docteur Monique Vicariot, Hématologue, Hôpital Morvan, Brest

LES MEMBRES DU GROUPE DE LECTURE :

Monsieur le Docteur Georges Andreu, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame le Docteur Élisabeth Baumelou, Hématologue, Hôpital Foch, Suresnes

Monsieur le Docteur André Benbassa, Gynécologue-Obstétricien, Clinique Belledonne, Saint-Martin-d'Hères

Monsieur le Docteur Marc Benbunan, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Professeur Philippe Bierling, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Yves Blanloeil, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Cazenave, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg, Strasbourg

Monsieur le Professeur Michel Doffoël, Hépatogastro-Entérologue, Hôpital Civil, Strasbourg

Monsieur le Docteur Yves Durandy, Réanimateur Médical, Institut Hospitalier Jacques-Cartier, Massy

Monsieur le Professeur Claude Ecoffey, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Rennes

Monsieur le Docteur Alain Facon, SAMU Régional de Lille, Lille

Monsieur le Docteur Jean-Marie Garcin, Cardiologue, Hôpital d'Instruction des Armées Begin, Saint-Mandé

Monsieur le Docteur Jean-Bernard Gauvain, Gériatre, Centre Hospitalier Régional, Orléans

Monsieur le Docteur Philippe Hénon, Hématologue, Centre Hospitalier, Mulhouse

Monsieur le Professeur Gérard Janvier, Anesthésiste-Réanimateur, Groupe Hospitalier Sud, Pessac

Madame le Docteur Cécile Kaplan, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris

Madame le Docteur Corinne Lejus, Anesthésiste-Réanimateur, Hôtel-Dieu, Nantes

Madame le Professeur Françoise Nicolas, Réanimateur Médical, Hôtel-Dieu, Nantes

Madame le Docteur Françoise Norol, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Madame le Docteur Maryse Palot, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire, Reims

Monsieur le Professeur Olivier Pourrat, Réanimateur Médical, Hôpital Jean-Bernard-La Miletrie, Poitiers

Monsieur le Docteur Robert Quilichini, Interniste, Hôpital Chalucet, Toulon

Monsieur le Docteur Étienne Subtil, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine Auvergne-Nivernais, Clermont-Ferrand

Monsieur le Docteur Benoît Vallet, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Claude-Huriez, Lille

Madame le Docteur Élisabeth Verdy, Hématologue, Hôpital Tenon, Paris

IV. POUR L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRANSFUSIONS DE GRANULOCYTES

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL :

Madame le Docteur Sylvia Bellucci, Hématologue, Hôpital Lariboisière, Paris

Madame le Docteur Annette Bussel, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Docteur Jean-Louis Chabernaud, Néonatalogiste, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Monsieur le Docteur François Charpentier, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Olivier Claris, Néonatalogiste, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Monsieur le Professeur Patrick Dufour, Cancérologue, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Monsieur le Docteur Rémi Favier, Hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris
Monsieur le Docteur José-Xavier Hernandorena, Néonatalogiste, Centre Hospitalier, Bayonne
Monsieur le Docteur Jean-Philippe Laporte, Hématologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris
Madame le Docteur Anne Lavaud, Hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
Monsieur le Docteur Thierry Leblanc, Hématologue Pédiatrique, Hôpital Saint-Louis, Paris
Monsieur le Professeur Thomas Lecompte, Hématologue, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy
Monsieur le Docteur Gérard Lepeu, Hématologue, Hôpital Henri-Duffaut, Avignon
Madame le Docteur Mauricette Michallet, Hématologue, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon
Monsieur le Docteur Gilles Piot, Cancérologue, Clinique des Ormeaux, Le Havre
Monsieur le Professeur Umberto Simeoni, Néonatalogiste, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg
Monsieur le Docteur Laurent Storme, Néonatalogiste, Hôpital Calmette, Lille
Madame le Docteur Monique Vicariot, Hématologue, Hôpital Morvan, Brest

LES MEMBRES DU GROUPE DE LECTURE :

Monsieur le Docteur Marc Benbunan, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bergerat, Cancérologue, Hôpital Civil, Strasbourg
Monsieur le Professeur Philippe Bierling, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
Monsieur le Professeur Bernard Blettery, Réanimateur Médical, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon
Monsieur le Docteur Antoine Burguet, Néonatalogiste, Hôpital Saint-Jacques, Besançon
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Cazenave, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg, Strasbourg
Monsieur le Professeur Michel Doffoël, Hépatogastro-entérologue, Hôpital Civil, Strasbourg
Monsieur le Professeur Alain Fischer, Hématologue, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Monsieur le Docteur Gilles Folléa, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg, Strasbourg
Monsieur le Docteur Jean-Bernard Gauvain, Gériatre, Centre Hospitalier Régional, Orléans
Monsieur le Docteur Philippe Hénon, Hématologue, Centre Hospitalier, Mulhouse

Monsieur le Professeur Patrick Hervé, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine de Franche-Comté, Besançon

Monsieur le Professeur Gérard Janvier, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Sud, Pessac

Monsieur le Professeur André Lienhart, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame le Professeur Isabelle Murat, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Madame le Professeur Nathalie Nathan, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Dupuytren, Limoges

Madame le Professeur Françoise Nicolas, Réanimateur Médical, Hôtel-Dieu, Nantes

Monsieur le Professeur Olivier Pourrat, Réanimateur Médical, Hôpital Jean-Bernard-La-Miletrie, Poitiers

Monsieur le Docteur Robert Quilichini, Interniste, Hôpital Chalucet, Toulon

Monsieur le Docteur Étienne Subtil, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine Auvergne-Nivernais, Clermont-Ferrand

V. POUR L'ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRANSFUSIONS DE PLASMA FRAIS CONGELÉ

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL :

Madame le Docteur Sylvia Bellucci, Hématologue, Hôpital Lariboisière, Paris

Madame le Docteur Annette Bussel, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Docteur Jean-Louis Chabernaud, Néonatalogiste, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Monsieur le Docteur François Charpentier, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Olivier Claris, Néonatalogiste, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Monsieur le Professeur Patrick Dufour, Cancérologue, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Monsieur le Docteur Rémi Favier, Hématologue, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Monsieur le Docteur José-Xavier Hernandez, Néonatalogiste, Centre Hospitalier, Bayonne

Monsieur le Docteur Jean-Philippe Laporte, Hématologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame le Docteur Anne Lavaud, Hématologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Thierry Leblanc, Hématologue Pédiatrique, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Professeur Thomas Lecompte, Hématologue, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy

Monsieur le Docteur Gérard Lepeu, Hématologue, Hôpital Henri-Duffaut, Avignon

Madame le Docteur Mauricette Michallet, Hématologue, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Madame le Professeur Nathalie Nathan, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Dupuytren, Limoges

Monsieur le Professeur Yves Ozier, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Cochin, Paris

Monsieur le Docteur Gilles Piot, Cancérologue, Clinique des Ormeaux, Le Havre

Monsieur le Docteur Charles-Marc Samama, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Monsieur le Professeur Umberto Simeoni, Néonatalogiste, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Monsieur le Docteur Laurent Storme, Néonatalogiste, Hôpital Calmette, Lille

Madame le Docteur Monique Vicariot, Hématologue, Hôpital Morvan, Brest

LES MEMBRES DU GROUPE DE LECTURE :

Monsieur le Docteur Georges Andreu, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame le Docteur Élisabeth Baumelou, Hématologue, Hôpital Foch, Suresnes

Monsieur le Docteur André Benbassa, Gynécologue-Obstétricien, Clinique Belledonne, Saint-Martin-d'Hères

Monsieur le Docteur Marc Benbunan, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris

Monsieur le Professeur Philippe Bierling, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Monsieur le Docteur Yves Blanloeil, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Cazenave, Hématologue, Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg, Strasbourg

Monsieur le Professeur Michel Doffoël, Hépatogastro-entérologue, Hôpital Civil, Strasbourg

Monsieur le Docteur Yves Durandy, Réanimateur Médical, Institut Hospitalier Jacques-Cartier, Massy

Monsieur le Professeur Claude Ecoffey, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, Rennes

Monsieur le Docteur Alain Facon, SAMU Régional de Lille, Lille

Monsieur le Docteur Jean-Marie Garcin, Cardiologue, Hôpital d'Instruction des Armées Begin, Saint-Mandé

Monsieur le Docteur Jean-Bernard Gauvain, Gériatre, Centre Hospitalier Régional, Orléans

Monsieur le Docteur Philippe Hénon, Hématologue, Centre Hospitalier, Mulhouse

Monsieur le Professeur Gérard Janvier, Anesthésiste-Réanimateur, Groupe Hospitalier Sud, Pessac

Madame le Docteur Cécile Kaplan, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris

Madame le Docteur Corinne Lejus, Anesthésiste-Réanimateur, Hôtel-Dieu, Nantes

Madame le Professeur Françoise Nicolas, Réanimateur Médical, Hôtel-Dieu, Nantes

Madame le Docteur Françoise Norol, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine du Sud-Est Francilien, Hôpital Henri-Mondor, Créteil

Madame le Docteur Maryse Palot, Anesthésiste-Réanimateur, Centre Hospitalier Universitaire, Reims

Monsieur le Professeur Olivier Pourrat, Réanimateur Médical, Hôpital Jean-Bernard-La-Miletrie, Poitiers

Monsieur le Docteur Robert Quilichini, Interniste, Hôpital Chalucet, Toulon

Monsieur le Docteur Étienne Subtil, Hémobiologiste, Établissement de Transfusion Sanguine Auvergne-Nivernais, Clermont-Ferrand

Monsieur le Docteur Benoît Vallet, Anesthésiste-Réanimateur, Hôpital Claude-Huriez, Lille

Madame le Docteur Élisabeth Verdy, Hématologue, Hôpital Tenon, Paris

VI. LES MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ANDEM, ET PLUS PARTICULIÈREMENT :

Monsieur le Professeur Jacques Fermanian

Monsieur le Docteur Pierre Gallois

Monsieur le Docteur Philippe Loirat

Monsieur le Professeur Jacques Marescaux

Monsieur le Professeur René Mornex, Président

Monsieur le Professeur Bruno Varet

Cette étude a pu être réalisée grâce à un financement spécifique accordé par le ministère du Travail et des Affaires sociales (Direction Générale de la Santé) et l'Agence Française du Sang.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	15
Méthode de travail	17
Recommandations	21
<i>Indications et contre-indications des transfusions de globules rouges</i>	21
Les différents produits érythrocytaires disponibles et leurs indications	21
La transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation	34
La transfusion de globules rouges en onco-hématologie	50
La transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique, en dehors du domaine de l'onco-hématologie	66
La transfusion de globules rouges en néonatalogie	72
<i>Indications et contre-indications des transfusions de plaquettes</i>	89
Les différents produits plaquettaires disponibles et leurs indications	89
La transfusion de plaquettes dans le contexte de l'anesthésie	101
La transfusion de plaquettes en onco-hématologie.....	115
La transfusion de plaquettes en néonatalogie.....	125
<i>Indications et contre-indications des transfusions de granulocytes</i>	135
Les différentes préparations disponibles de granulocytes.....	135
Les indications de la transfusion de granulocytes	140
<i>Indications et contre-indications des transfusions de plasma frais congelé</i>	143
Les différentes préparations disponibles de plasma frais congelé.....	143
Les indications de la transfusion de plasma frais congelé	150

LISTE DES ABRÉVIATIONS

2,3 DPG : 2,3-diphosphoglycérate

ACD : *citric acid, citrate, dextrose*

AHA : anémie hémolytique acquise

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

AREC : assistance respiratoire extra-corporelle

AT III : antithrombine III

CCI : *corrected count increment*

CEC : circulation extra-corporelle

CGR : concentré de globules rouges

CGrA : concentré de granulocytes d'aphérèse

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMV : cytomégalovirus

CP : concentré de plaquettes

CPA : concentré de plaquettes d'aphérèse

CPD : *citrate, phosphate, dextrose*

CPS : concentré de plaquettes standard

CPDA : *citrate, phosphate, dextrose, adenine*

DS : déviation standard

ECMO : *extra-corporeal membrane oxygenation*

EDC : épreuve directe de compatibilité au laboratoire

EPO : érythropoïétine

ETS : établissement de transfusion sanguine

G-CSF : *granulocyte-colony stimulating factor*

GM-CSF : *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*

GVH : *graft versus host disease* (maladie du greffon contre l'hôte)

HDNI : hémodilution normovolémique intentionnelle

Hb : hémoglobine

Hb F : hémoglobine fœtale

HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*

HIC : hémorragie intracrânienne

Ht : hématocrite

HTP : hypertension portale

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

O₂ : oxygène

PCR : *polymerase chain reaction*

PDC : plasma dépourvu de cryoprécipité

PDF : produits de dégradation de la fibrine

PFC : plasma frais congelé

PNN : polynucléaires neutrophiles

PSF : ponction de sang fœtal

PSL : produit sanguin labile

PVA : plasma viro-atténué

RAI : recherche d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers

RCV : *red cell volume*

RTP : rendement transfusionnel plaquettaire

SAGM : *saline, adenine, glucose, mannitol*

SD : solvant-détergent

SMD : syndrome myélodysplasique

ST : sang total

TAP : transfusion autologue programmée

TCA : temps de céphaline avec activateur

TdG : transfusion de granulocytes

TP : taux de prothrombine

TQ : temps de Quick

TS : temps de saignement

VSFP : volume sanguin fœto-placentaire

VST : volume sanguin total

MÉTHODE DE TRAVAIL

Les recommandations ont été élaborées selon la méthode des Recommandations pour la Pratique Clinique décrite par l'ANDEM¹.

Promoteurs

Ce travail a été initié par une demande faite à l'ANDEM conjointement par la Direction Générale de la Santé et l'Agence Française du Sang.

La demande portait, d'une part, sur l'élaboration de recommandations professionnelles sur les indications et les contre-indications des transfusions des différents produits sanguins labiles (globules rouges, plaquettes, granulocytes et plasma frais congelé) et, d'autre part, sur la rédaction d'une synthèse à l'usage des professionnels (médecins et infirmières) des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique de ces produits².

Comité d'organisation

Le Comité d'organisation réuni par l'ANDEM associait les principales Sociétés Savantes et groupes professionnels intéressés par le thème. Ce comité a choisi de rédiger les recommandations en utilisant la méthode des Recommandations pour la Pratique Clinique. Compte tenu de l'ampleur du thème à traiter, le travail a été réparti par le Comité d'organisation entre deux groupes de travail, le premier devant traiter la transfusion de globules rouges, le second la transfusion de granulocytes, de plaquettes et de plasma frais congelé.

¹ Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997 : 56 p.

² Le travail de synthèse des textes réglementaires a été réalisé parallèlement à celui d'élaboration des recommandations par un groupe de travail indépendant, coordonné par l'ANDEM et réunissant des représentants de la Direction Générale de la Santé, de l'Agence Française du Sang et des professionnels. Le texte rédigé par ce groupe de travail est publié indépendamment de celui des recommandations sur les produits sanguins labiles (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de produits sanguins labiles. Paris : ANAES, 1997 : 40 p.).

Le Comité d'organisation a désigné les membres des groupes de travail et a établi la liste des questions et des sous-questions auxquelles ces groupes devaient répondre. Ainsi, la rédaction des recommandations se présente sous forme d'une réponse aux diverses questions posées par le Comité d'organisation.

Recherche bibliographique

Les références bibliographiques ont été réunies à partir :

- des listes issues de l'interrogation de trois banques de données médicales (*Medline, Embase et Pascal*) ;
- des listes de références des articles sélectionnés ;
- des fonds bibliographiques des membres du groupe de travail.

Les banques de données *Medline et Embase* ont initialement été interrogées à partir de 1980 à la recherche de recommandations sur la transfusion des différents produits sanguins labiles en langues française, anglaise, allemande, italienne et espagnole. Dans la banque de données *Pascal*, seules les publications en langue française ont été recherchées.

Les banques de données *Medline et Embase* ont ensuite été interrogées avec des mots clés adaptés à chaque question et à chaque produit, à partir de 1990, en se limitant aux articles de langues française et anglaise. Dans la banque de données *Pascal*, seules les publications de langue française ont été recherchées.

Groupes de travail

Il s'agissait de groupes multidisciplinaires, réunissant des médecins exerçant en privé ou en public et d'horizons géographiques variés. La sélection, l'analyse et la synthèse des articles a été réalisée par les membres des groupes de travail. L'analyse de la littérature a été contrôlée par le Docteur Patrice Dosquet, avec l'aide du Docteur Anne Lavaud. Chaque synthèse a ensuite été discutée en réunions de sous-groupe puis en réunions plénières, aboutissant ainsi à une première version du texte des recommandations.

Groupes de lecture

La première version des recommandations a été soumise à un groupe de lecture large, multidisciplinaire, extérieur au groupe de travail, comprenant également les membres du Comité d'organisation et les membres du Conseil scientifique de l'ANDEM.

Rédaction des recommandations

Au terme de la phase de lecture, la version finale des recommandations a ensuite été rédigée par chacun des groupes de travail. L'ensemble de ce travail a été terminé en novembre 1997. La version finale des Recommandations a ultérieurement été modifiée pour tenir compte des évolutions réglementaires survenues après novembre 1997, en particulier du fait de la circulaire DGS/DH no 98/118 du 20 février 1998 « relative à la mise en place de la déleucocytation systématique des produits sanguins labiles (concentrés de globules rouges et concentrés de plaquettes), et aux mesures nécessaires à la montée en charge de ce dispositif ».

Les recommandations s'appuient sur les données disponibles dans la littérature médicale. Les groupes de travail ont analysé et classé la littérature concernant la thérapeutique en fonction de leur niveau de preuve. Puis, ils ont rédigé les recommandations, en définissant leur grade en fonction du niveau de preuve des données publiées grâce à l'échelle décrite ci-dessous³ :

- *Grade A* : grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables (niveau de preuve 1).
- *Grade B* : petits essais comparatifs randomisés avec résultats incertains (niveau de preuve 2).
- *Grade C* : essais comparatifs non randomisés avec groupe témoin contemporain ou suivi de cohorte (niveau de preuve 3) ; essais comparatifs non randomisés avec groupe témoin historique ou études cas-témoins (niveau de preuve 4) ; séries de patients (niveau de preuve 5).

Lorsque les données publiées étaient parcellaires ou contradictoires, le groupe de travail a parfois rédigé des recommandations en se fondant sur l'existence d'un « *accord professionnel fort* », défini comme une opinion

³ Grille inspirée de D. Sackett (Chest 1989 ; 95 : 2S-4S).

quasi unanime des professionnels sur une question donnée. En l'absence d'étude et d'accord professionnel fort, les alternatives sont exposées sans formulation de recommandation en faveur de l'une ou de l'autre.

Le présent document réunit l'ensemble des recommandations élaborées par les différents groupes de travail.

Les argumentaires scientifiques de ces recommandations sont disponibles auprès de l'ANAES.

Cible des recommandations

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble des prescripteurs potentiels de produits sanguins labiles, principalement, mais non exclusivement, à tous les médecins exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés.

RECOMMANDATIONS

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES

Les différents produits érythrocytaires disponibles et leurs indications

Quelles sont les propriétés, les indications et les contre-indications¹ des différentes transformations et qualifications applicables aux produits érythrocytaires ?

Généralités

Les produits sanguins labiles (PSL) érythrocytaires sont obtenus soit à partir d'une unité de sang total, soit à l'aide d'un séparateur de cellules (technique d'aphérèse, employée uniquement, dans le cas des produits érythrocytaires, pour certains dons autologues).

Les PSL érythrocytaires contiennent toujours un anticoagulant, en général le *CPD* (*citrate, phosphate, dextrose*). Il n'existe pas actuellement de procédures d'inactivation virale.

Comme les autres PSL, les produits érythrocytaires peuvent subir une ou plusieurs transformation(s) ou recevoir une ou plusieurs qualification(s) avant leur distribution² (*Encadré 1*). Les principales caractéristiques des différents produits érythrocytaires transformés sont résumées dans le *Tableau I*.

¹ Il n'existe pas à proprement parler de « contre-indications » des différentes transformations et qualifications : en fait, il faut entendre ici « absence d'indication ». Les recommandations précisent seulement les patients chez lesquels les différents produits érythrocytaires sont indiqués.

² Une « transformation » est une opération qui modifie en quantité (nombre de cellules, volume, milieu de suspension) ou en qualité (déplasmatisation, irradiation, etc.) les caractéristiques du produit. Une transformation peut modifier la durée de conservation du produit avant utilisation. Une « qualification » est liée aux caractéristiques du donneur lui-même. Elle ne modifie ni le contenu ni la date de péremption du produit. Les transformations sont associables entre elles ; de même, les qualifications associées au don. Transformations et qualifications sont cumulables. Certaines transformations (addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide, déleucocytation, cryoconservation) peuvent s'appliquer aux PSL érythrocytaires autologues.

Chez les patients recevant plusieurs types de PSL, il faut systématiquement veiller à assurer la cohérence des indications des différentes transformations et qualifications pour chaque produit prescrit.

Encadré 1. Liste des transformations et des qualifications applicables aux produits érythrocytaires.

Transformations
<ul style="list-style-type: none"> • Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide • Appauvrissement en leucocytes³ • Déleucocytation • Déplasmatisation • Cryoconservation • Irradiation par les rayonnements ionisants • Préparation pédiatrique • Réduction de volume • Sang total reconstitué
Qualifications
<ul style="list-style-type: none"> • Phénotypé • Compatibilisé • CMV négatif

Produits de base

Sang total

Indication

La seule indication du sang total reste, en 1997, la transfusion massive (≥ 1 masse sanguine) chez le nouveau-né, à condition que les groupes ABO du nouveau-né et de la mère permettent l'utilisation de globules rouges et de plasma du même groupe. Cette indication résulte d'un accord professionnel fort.

³ La déleucocytation des CGR et des concentrés de plaquettes homologues est rendue systématique en France à partir du 1^{er} avril 1998 (circulaire DGS/DH n° 98/118 du 20 février 1998), le produit de base devient ainsi le concentré déleucocyté (arrêté du 30 mars 1998 relatif à la liste des produits sanguins labiles). La transformation « appauvrissement en leucocytes » disparaît du fait de cette réglementation.

Concentré de globules rouges (CGR)

Un CGR est une suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total. Un CGR contient une quantité résiduelle de plasma, qui peut aller jusqu'à 100 ml, ainsi que des plaquettes (quantité résiduelle non standardisée) et des leucocytes ($\leq 5 \times 10^9$). Les globules rouges ainsi préparés sont en suspension dans une solution anticoagulante et de conservation sans adénine : le CGR a une durée de conservation de 21 jours, calculée à partir de la fin du prélèvement.

Tableau I. Principales caractéristiques des produits érythrocytaires et de leurs transformations.

Produit	Type de transformation	Contenu en hémoglobine par produit (g)			Volume (ml)			Durée de conservation (jours)		
								Système clos avec adénine		Système ouvert
		Min	M	Max	Min	M	Max	Oui	Non	
Sang total UA		45	58	80	460	510	560	7	7	
CGR UA		45	58	80	175	250	380	35	21	
CGR SAGM UA		45	58	80	255	330	460	42		
CGR SAGM UA	Appauvri en leucocytes	43	53	75	245	300	430	42		
CGR SAGM UA	Déleucocyté	40	50	70	230	280	410	42		24 heures
CGR SAGM UA	Déplasmatisé	35	40	60						6 heures
CGR SAGM UA	Cryoconservé	35	40	60						24 heures*
CGR SAGM UA	Irradié	45	58	80	255	330	460	42/1**		
CGR SAGM UA	Réduction de volume	45	58	80	175					24 heures
CGR SAGM UA	Sang reconstitué	45			320					24 heures
CGR SAGM UA	Préparation pédiatrique				50			42		24 heures
Sang total UE		25		45	283		333	7	7	
CGR UE		25		45	100		240	35	21	
CGR SAGM UE		25		45	125		340	42		

CGR : concentré de globules rouges ; SAGM : milieu de conservation saline, adénine, glucose, mannitol ; UA : unité adulte ; UE : unité enfant ; Min : minimum ; M : moyen ; Max : maximum.

* après décongélation.

** 42 jours après le prélèvement, si l'irradiation est faite avant le 15^e jour de conservation ; 24 heures après l'irradiation, si elle est faite à partir du 15^e jour de conservation.

Indications

C'est le produit érythrocytaire standard, au même titre que le CGR ayant subi la transformation « addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide ».

Transformations

Transformation « addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide »

Il est actuellement de règle d'intégrer l'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide à la préparation des CGR, dont le but est de diminuer les lésions de stockage des globules rouges et d'allonger ainsi la durée de conservation. En France, il s'agit habituellement de la solution SAGM (*saline, adenine, glucose, mannitol*), qui permet de conserver les CGR 42 jours (« CGR SAGM »).

Indications

Le CGR SAGM doit être considéré comme le produit érythrocytaire de base, utilisable dans quasiment toutes les situations.

Chez le nouveau-né, la quantité de solution SAGM effectivement injectée est en règle générale très inférieure au seuil de toxicité estimé de ses divers composants. Les CGR SAGM doivent donc être largement utilisés, comme chez l'adulte. En période néonatale, la seule situation clinique dans laquelle le CGR SAGM n'est pas utilisé est la transfusion massive (≥ 1 masse sanguine), qu'il s'agisse d'exsanguino-transfusion, d'ECMO (*extra-corporeal membrane oxygenation*) ou d'AREC (assistance respiratoire extra-corporelle). Cette contre-indication résulte d'un accord professionnel fort.

Transformation « appauvrissement en leucocytes »

Les CGR appauvris en leucocytes sont préparés à partir du sang total par centrifugation puis élimination de la couche leuco-plaquettaire. Le bénéfice identifié de cette transformation par rapport aux CGR standard⁴ (CGR et CGR SAGM) est une réduction d'environ 50 % de la fréquence des réactions frissons-hyperthermie.

⁴ Dans le reste de ce texte, nous utiliserons l'expression courante CGR « standard » pour parler des CGR et des CGR SAGM n'ayant subi aucune transformation (autre que l'addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide et que la déleucocytation systématique à partir du 1^{er} avril 1998) et n'ayant reçu aucune qualification.

La déleucocytation systématique des CGR homologues à partir du 1^{er} avril 1998 (obligation réglementaire) a fait disparaître cette transformation.

Transformation « déleucocytation »

La déleucocytation des CGR est réalisée par filtration⁵. Les CGR et les CGR SAGM standard contiennent 2×10^9 à 5×10^9 leucocytes. Les CGR déleucocytés contiennent moins de 10^6 leucocytes (réglementation française). Selon la technique utilisée, la durée de validité du produit déleucocyté est soit celle du produit de départ, soit limitée à 24 heures s'il y a eu rupture du circuit clos.

Indications

Elles sont définies en fonction des avantages attendus de la déleucocytation.

- Prévention de l'allo-immunisation anti-HLA chez les patients susceptibles de recevoir des transfusions itératives :
 - ayant une hémoglobinopathie ou une autre anémie constitutionnelle ;
 - ayant une aplasie médullaire, une hémopathie maligne ou un cancer ;
 - candidats à la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques, ou à la transplantation rénale (en dehors des protocoles transfusionnels spécifiques avant transplantation rénale).

Cette prévention est d'autant plus efficace que les patients n'ont pas d'antécédents d'allo-immunisation par grossesses ou par transfusions antérieures. Il s'agit d'une recommandation de grade B.

- Prévention des réactions frissons-hyperthermie, dues notamment à la présence d'anticorps anti-HLA, chez les patients ayant déjà présenté ce type de réaction ou susceptibles de recevoir des transfusions itératives. Il s'agit d'une recommandation de grade C.
- Réduction du risque de transmission transfusionnelle du cytomégalovirus (CMV) chez un patient devant recevoir des produits « CMV négatifs » en l'absence de produits « CMV négatifs » disponibles. Il s'agit d'une recommandation de grade B.

⁵ L'expression usuelle CGR « filtré » doit être systématiquement abandonnée pour celle de CGR « déleucocyté ».

La réduction de ce risque grâce à la déleucocytation apparaît équivalente à celle offerte par la qualification « CMV négatif ». Les causes d'échec de la prévention de la transmission du CMV sont différentes avec les deux types de produits. Actuellement, il n'y a pas d'étude démontrant la supériorité de l'un des deux modes de prévention, ni l'intérêt de leur association par rapport à l'un ou à l'autre employé isolément.

- Transfusions de globules rouges aux nouveau-nés. Cette indication résulte d'un accord professionnel fort.

Un accord professionnel fort tend à étendre l'utilisation de CGR déleucocytés à l'ensemble du domaine pédiatrique, en particulier en onco-hématologie.

- Les avantages apportés par la déleucocytation ne sont pas établis de façon indiscutable et nécessitent des études complémentaires pour ce qui est de la prévention :
 - de la récurrence des tumeurs solides ;
 - des infections post opératoires ;
 - de la réactivation du CMV chez les sujets CMV positifs ;
 - de l'activation et de la dissémination de l'infection par le VIH chez les patients séropositifs.

Du fait de ses avantages attendus multiples, la déleucocytation est devenue systématique pour tous les produits érythrocytaires homologues (de même pour les concentrés de plaquettes homologues) à partir du 1^{er} avril 1998⁶.

Transformation « déplasmatisation »

Les CGR déplasmatisés contiennent moins de 0,5 g de protéines extracellulaires. De surcroît, ils ont un contenu très réduit en plaquettes. Ils sont périmés au bout de 6 heures.

Indications

Elles résultent d'un accord professionnel fort.

⁶ Des PSL homologues non déleucocytés pour transfusion préalable à une greffe d'organe restent disponibles (arrêté du 30 mars 1998 relatif à la liste des produits sanguins labiles).

- Les patients intolérants aux protéines plasmatiques, que cette intolérance soit démontrée ou seulement suspectée :
 - antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures (urticaire étendu, bronchospasme et œdème de Quincke, choc anaphylactique) ;
 - déficit en IgA sériques en cas de présence d'anticorps anti-IgA.
- En cas d'antécédents de purpura post-transfusionnel. La technique de déplasmatisation doit assurer également une déplaquettisation du produit.
- L'utilisation de CGR déplasmatisés est discutée en cas d'antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques mineures (urticaire, rash cutané) répétées.
- Dans les conditions actuelles de préparation des CGR, l'utilisation systématique de CGR déplasmatisés n'est plus justifiée chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Chez le nouveau-né, l'utilisation de CGR déplasmatisés est préconisée au cours des exceptionnelles entérocolites associées à une polyagglutinabilité T. La déplasmatisation rendant impossible la réalisation de « préparations pédiatriques » pour des raisons techniques, ses avantages doivent alors être mis en balance avec ceux de ces préparations.
- Lorsque le produit à transfuser contient un anticorps potentiellement dangereux pour un nouveau-né, et s'il n'y a pas d'alternative, la déplasmatisation du produit s'impose.

Transformation « cryoconservation »

La cryopréservation permet la conservation à long terme d'hématies viables et fonctionnelles. Selon la température de conservation (- 30 °C, - 80 °C ou - 196 °C), la durée de stockage est de 4 mois à plus de 20 ans. Les CGR ainsi obtenus ont une concentration de protéines plasmatiques réduite, analogue à celle des CGR déplasmatisés (< 0,5 g par produit), et ont un faible taux résiduel de plaquettes et de leucocytes (généralement entre 10^6 et 10^7).

Indications

- Patients de phénotype érythrocytaire rare ou exceptionnel (« public négatif »).
- Patients ayant de multiples anticorps anti-érythrocytes rendant impossible la distribution de CGR compatibles à partir d'un établissement de transfusion sanguine (ETS) standard.

- Les CGR cryoconservés peuvent être également employés dans les mêmes indications que les CGR déplasmatisés et déleucocytés, mais l'emploi de CGR cryoconservés n'est pas opérationnel à grande échelle.

Transformation « irradiation par les rayonnements ionisants »

Les CGR sont exposés à une dose de rayonnements ionisants de 25 à 45 grays (Gy) (réglementation française), afin de prévenir la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle.

Indications

Elles reposent sur des séries de cas publiés de GVH post-transfusionnelle (recommandations de grade C).

- Patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital cellulaire.
- Avant ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues, médullaires ou sanguines.
- Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques, dès le début du conditionnement.
- Transfusion de CGR issus d'un don dirigé intra familial, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur (obligation réglementaire).
- En médecine périnatale : transfusion intra-utérine, exsanguino-transfusion ou transfusion massive (≥ 1 masse sanguine) chez le prématuré.
- En onco-hématologie pédiatrique, les CGR sont habituellement systématiquement irradiés (accord professionnel fort).
- D'autres indications cliniques, malgré l'existence de cas ou de séries de cas publiés, restent controversées :
 - maladie de Hodgkin en cours de traitement ;
 - chimiothérapies lourdes pour lymphomes non hodgkiniens, leucémies aiguës ou tumeurs solides ;
 - receveurs de greffe d'organe.

Dans ces deux dernières situations, l'indication doit tenir compte de l'intensité de l'immunosuppression, l'irradiation des produits ne paraissant justifiée qu'en cas d'immunosuppression profonde.

Transformation « préparation pédiatrique »

La préparation pédiatrique consiste à diviser aseptiquement un CGR en plusieurs unités. Un seul don peut ainsi conduire à la production de plusieurs unités utilisables successivement pour un même patient.

Indications

Les nouveau-nés, pour diminuer le nombre des donneurs lorsque des transfusions répétées de globules rouges sont nécessaires.

Transformation « réduction de volume »

La réduction de volume consiste à éliminer aseptiquement une partie du milieu de suspension d'un CGR par centrifugation. L'hématocrite (Ht) est alors compris entre 70 et 85 %.

Indications

Receveur soumis à une restriction du volume de ses apports, essentiellement en néonatalogie.

Transformation « sang total reconstitué »

La reconstitution de sang total consiste à mélanger aseptiquement un CGR, soit avec de l'albumine à 4 %, soit avec du plasma frais congelé (PFC). Elle doit être réalisée par l'ETS.

Indications

Les nouveau-nés, pour la réalisation d'exsanguino-transfusions, d'AREC et d'ECMO.

Qualifications

Qualification « phénotypé »

La qualification « phénotypé » s'applique à tous les CGR pour lesquels cinq antigènes (C, E, c, e du système Rh et K du système Kell) sont déterminés systématiquement, sans préjuger de la détermination d'autres antigènes.

Le phénotype est dit « étendu » lorsque, en plus du phénotype Rh Kell, au moins un antigène d'autres systèmes (Duffy, Kidd, MNS, Lewis, etc.) est déterminé.

Indications

- Les CGR phénotypés Rh et Kell sont formellement indiqués (obligation réglementaire) chez :
 - les patients ayant ou ayant eu un (des) allo-anticorps anti-érythrocytaire(s), afin de prévenir les accidents hémolytiques transfusionnels ;
 - les patients de sexe féminin, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice, afin de prévenir l'apparition d'allo-anticorps anti-érythrocytaires, qui représentent un risque supplémentaire d'accident hémolytique fœto-maternel en cas de grossesse.
- Ils sont recommandés chez les patients susceptibles de recevoir des transfusions itératives, afin de prévenir l'apparition d'allo-anticorps anti-érythrocytaires (recommandation de grade C).
- Une autre indication mérite d'être prise en compte, mais n'est pas établie : le phénotypage c, E, K d'un patient étant réalisable en urgence, des CGR phénotypés peuvent être éventuellement utilisés en situation d'urgence vitale ne permettant pas d'attendre le résultat de la recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires.
- L'utilisation de CGR de phénotype étendu est indiquée (obligation réglementaire) :
 - en cas d'allo-immunisation complexe, en fonction de la nature des allo-anticorps détectés chez les patients, afin de prévenir les accidents hémolytiques transfusionnels ;
 - à titre préventif chez certains patients susceptibles de recevoir des transfusions itératives, en particulier drépanocytaires ou thalassémiques (accord professionnel fort).

Qualification « compatibilisé »

L'épreuve directe de compatibilité (EDC) au laboratoire de CGR phénotypés Rh Kell est une analyse non systématique, complémentaire de la recherche des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires chez le receveur. Elle consiste à tester le sérum du receveur vis-à-vis des hématies contenues dans la tubulure du CGR que l'on

envisage de lui transfuser, puis d'attribuer à ce CGR la qualification « compatible » si l'épreuve est négative⁷.

Indications

La qualification CGR compatible est obligatoire pour tout patient présentant ou ayant présenté un (ou plusieurs) allo-anticorps anti-érythrocytaire(s) vis-à-vis de CGR phénotypés Rh Kell.

Qualification « CMV négatif »

La qualification « CMV négatif » s'applique aux CGR provenant de donneurs chez lesquels la recherche d'anticorps anti-CMV est négative au moment du don. La disponibilité des produits CMV négatifs est limitée du fait de la séroprévalence élevée (30 à 80 %) des anticorps anti-CMV dans la population des donneurs de sang.

L'intérêt de cette qualification est de réduire le risque d'infection post-transfusionnelle par le CMV, en particulier la primo-infection, avec la morbidité et la mortalité qui en découlent dans les groupes à risque.

La réduction de l'infection post-transfusionnelle à CMV peut également être obtenue par l'utilisation de CGR déleucocytés. Actuellement, il n'y a pas d'étude démontrant la supériorité de l'un de ces deux modes de prévention par rapport à l'autre, ni l'intérêt de leur association par rapport à l'un ou l'autre employé isolément.

Indications

Elles reposent sur des séries de cas publiés et des études de cohorte (recommandations de grade C).

- Femmes enceintes CMV négatives ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV.
- Prématurés dont la mère est séronégative ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV.
- Receveurs CMV négatifs d'un greffon CMV négatif, quelle que soit la nature du greffon, en l'absence de CGR déleucocytés.
- Receveurs de greffe de poumon, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du CMV.
- Indications ne faisant pas l'objet d'un accord professionnel :

⁷ Le délai maximal de validité de l'EDC est de 3 jours comptés à partir de la date du prélèvement du receveur. Le CGR compatible porte obligatoirement les mentions suivantes : identité du receveur, date de réalisation et durée de validité de l'EDC.

- receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en cas de statut CMV positif du receveur ou du donneur ;
- patients CMV négatifs en situation d'attente de greffe, afin de préserver leurs chances de rester CMV négatifs ;
- receveurs CMV négatifs de greffe autre que celle de cellules souches hématopoïétiques ou de poumon, lorsque le donneur est CMV positif ;
- receveurs de greffe CMV positifs.

Quelles sont les propriétés des produits érythrocytaires en fonction de leur durée de conservation ?

Dans le langage courant, on parle de CGR « frais » si leur durée de conservation est inférieure à 7 jours. Il ne s'agit ni d'une qualification ni d'une transformation.

Les CGR conservés moins de 7 jours contiennent des globules rouges qui ont subi peu de lésions de stockage. Ainsi, la fraction de globules rouges transfusés qui circulent 24 heures après transfusion est élevée (> 80 %). Cette fraction décroît régulièrement avec la durée de conservation du CGR jusqu'à une limite de 70-75 %, qui détermine le délai de péremption.

Les modifications métaboliques induites par la conservation au niveau des globules rouges et du plasma ont peu de conséquences cliniques. Elles sont cependant redoutées chez les nouveau-nés, chez lesquels la transfusion de CGR conservés moins de 7 jours est recommandée en cas de transfusion massive ou de détresse respiratoire non contrôlée par la thérapeutique. Cette indication résulte d'un accord professionnel fort.

Existe-t-il un effet immunosuppresseur de la transfusion de globules rouges ?

Deux risques sont suspectés : risque de récurrence tumorale et risque infectieux post-opératoire. Il n'y a pas actuellement de preuve formelle que la transfusion de globules rouges les augmente effectivement, ni que la déleucocytation les prévienne, les études publiées étant toutes méthodologiquement critiquables. Ces deux

risques suspectés sont un argument supplémentaire pour limiter les indications transfusionnelles aux patients qui en ont besoin.

Pour trancher la question, des études prospectives randomisées sont à mettre en œuvre selon une méthodologie rigoureuse, tout en reconnaissant leurs grandes difficultés de réalisation.

La transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation

En cas d'anémie aiguë, peut-on définir le contenu et le transport artériel en oxygène adaptés aux besoins ?

- 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 (TaO_2), afin de satisfaire la consommation en oxygène (O_2) de ces tissus ($\dot{V} O_2$).

- TaO_2 dépend de deux grandeurs ($TaO_2 = \dot{Q} \times CaO_2 \approx \dot{Q} \times SaO_2 \times [Hb] \times 1,39$) :

- le débit cardiaque (\dot{Q}) ;

- la concentration du sang artériel en O_2 (CaO_2), qui dépend elle-même principalement de la concentration en hémoglobine [Hb] et de la saturation du sang en O_2 (SaO_2)¹.

Au cours de l'anémie aiguë, TaO_2 peut baisser en raison de la diminution :

- de la concentration en hémoglobine [Hb] ;

- du débit cardiaque (\dot{Q}), soit par perte volémique non compensée, soit par souffrance myocardique hypoxique et diminution de l'éjection ventriculaire ;

- de la saturation du sang en oxygène (SaO_2), par altération de la fonction ventilatoire et des échanges gazeux.

En pratique, il n'est pas possible de caractériser les besoins en O_2 des tissus. $\dot{V} O_2$ et TaO_2 ne sont pas mesurés et encore moins leurs variations. Il est cependant possible de raisonner sur l'existence d'un seuil

¹ Dans la formule ci-dessus, le calcul de CaO_2 ne tient pas compte de la quantité d' O_2 dissoute dans le sang artériel, qui est considérée comme négligeable au regard de la quantité d' O_2 transportée par l'Hb ; 1,39 = quantité d' O_2 en ml que peut transporter 1 g d'Hb.

critique de transport de l'O₂ (TaO₂crit) au-dessous duquel la consommation en O₂ de l'organisme ($\dot{V}O_2$) baisse, traduisant une diminution du métabolisme aérobie. En cas d'anémie aiguë, le transport artériel en O₂ adapté aux besoins est celui qui permet d'obtenir TaO₂ > TaO₂crit.

Pour une valeur donnée de TaO₂crit, il existe des valeurs critiques de CaO₂ et de \dot{Q} , respectivement CaO₂crit et \dot{Q} crit. Ces deux valeurs critiques sont inversement proportionnelles. Ainsi, en cas d'anémie aiguë, la possibilité de réponse de l'organisme par une augmentation du débit cardiaque est tout aussi déterminante que la concentration d'Hb dans la décision de transfusion.

TaO₂crit dépend également des besoins en oxygène de l'organisme ($\dot{V}O_2$) : lorsque $\dot{V}O_2$ est diminuée (repos, sédation, hypothermie), le niveau de TaO₂crit est également abaissé ; inversement, l'augmentation de $\dot{V}O_2$ (agitation, fièvre, polypnée) entraîne une élévation de TaO₂crit.

Chez l'homme anesthésié, ce seuil critique (TaO₂crit) serait de l'ordre de 5 ml O₂/kg.min. Le danger d'hypoxie tissulaire qui résulte de valeurs inférieures à ce seuil rend souhaitable de se situer nettement au-dessus. Ce seuil est d'autant plus élevé que la $\dot{V}O_2$ est plus élevée et que le taux d'extraction périphérique de l'O₂ (ERO₂) est bas. **La valeur de 10 ml O₂/kg.min chez l'adulte est généralement acceptée (« seuil de sécurité »).** Ce chiffre provient essentiellement des études expérimentales réalisées chez l'animal.

À titre d'exemples numériques² :

- Si [Hb] = 7 g/dl, pour un poids de 70 kg, une $\dot{V}O_2 = 200$ ml/min et une SaO₂ \simeq 100 %, on a CaO₂ \simeq [Hb] \times 1,39 \times SaO₂ = 7 \times 1,39 \simeq 9,7 ml O₂/dl. Pour $\dot{Q} = 10$ l/min (soit 1,43 dl/kg.min), TaO₂ = $\dot{Q} \times$ CaO₂ \simeq 13,9 ml O₂/kg.min, valeur supérieure au « seuil de sécurité » de 10 ml O₂/kg.min.

L'acceptation de cette concentration d'Hb est conditionnée par une $\dot{V}O_2$ normale et l'aptitude du sujet à doubler son débit cardiaque.

- Si [Hb] = 10 g/dl, avec les mêmes hypothèses que précédemment,

² Pour la concentration d'Hb, le groupe de travail a maintenu le g/dl comme unité plutôt que le g/l, car il reste le plus utilisé en pratique, bien qu'il ne fasse pas partie du Système International.

$CaO_2 \simeq 13,9 \text{ ml O}_2/\text{dl}$. Si $\dot{Q} = 5 \text{ l/min}$ (soit $0,71 \text{ dl/kg}\cdot\text{min}$), $TaO_2 \simeq 0,71 \times 13,9 = 10 \text{ ml O}_2/\text{kg}\cdot\text{min}$, valeur correspondant au « seuil de sécurité ».

Une atteinte des possibilités de compensation de la baisse de CaO_2 par l'augmentation de \dot{Q} ou de ERO_2 doit inciter à une décision de transfusion anticipée.

• **Ces considérations expliquent en grande partie pourquoi les recommandations existantes proposent souvent d'accepter une diminution de la concentration d'Hb jusqu'à 7 g/dl chez les sujets sans antécédents cardio-vasculaires, et de transfuser des globules rouges lorsque la concentration d'Hb est au-dessous de 10 g/dl chez les sujets sans réserve cardiaque. Le groupe de travail reprend ces recommandations à son compte.**

Ces valeurs ne sont pas applicables avant l'âge de 2 ans en raison des modifications de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 et de l'augmentation de $\dot{V}O_2$ à cet âge. Chez le nouveau-né, les capacités d'adaptation sont également abaissées par une réduction des réserves inotropes du cœur à cet âge. De plus, l'existence d'une détresse respiratoire peut être responsable d'une hypoxémie. Il résulte de tout cela une augmentation de TaO_{2crit} . Pour toutes ces raisons, il est habituel de recommander une concentration d'Hb supérieure à 13 g/dl chez le nouveau-né en détresse respiratoire, sans qu'il existe d'étude clinique permettant d'asseoir cette recommandation. Cette recommandation s'applique également en cas de mise en œuvre de techniques d'épuration extracorporelle du CO_2 (AREC et ECMO).

En cas d'anémie aiguë, quels sont les signes de mauvaise tolérance qui justifient la transfusion de globules rouges ?

• Le délai d'instauration de l'anémie « aiguë » n'est pas clairement défini dans la littérature. Pour la pratique, il sera entendu que ce terme recouvre les anémies se constituant en moins de 48 heures, c'est-à-dire essentiellement les anémies par hémorragies.

En pratique, une fois l'anémie aiguë reconnue et quantifiée, c'est dans la fourchette de 10 à 7 g/dl d'Hb que se pose habituellement le problème de sa tolérance et donc de l'indication transfusionnelle. En effet, au-dessus

de ce seuil, la transfusion est rarement nécessaire ; en dessous, elle est très fréquemment réalisée sans autres justificatifs, bien que des survies aient été rapportées pour des concentrations d'Hb plus basses, notamment chez des sujets refusant toute transfusion.

- En cas d'anémie aiguë, il existe une intrication des symptômes dus à l'hypovolémie et à la perte d'Hb.

Bien qu'il s'agisse d'une situation clinique fréquente et grave, il n'existe pas d'étude permettant de préciser les signes cliniques pertinents caractérisant la sévérité d'une anémie aiguë. De telles études sont souhaitables.

En l'absence d'étude, il est possible d'apporter les éléments de réflexion suivants pour aider à la prise de décision.

Chez l'adulte

Le *Tableau II* représente une synthèse acceptée des symptômes observés en fonction de l'importance des pertes sanguines et non les résultats d'études cliniques. Les signes de gravité suivants sont également fréquemment cités : syncope, dyspnée, tachycardie, angor, hypotension orthostatique, accident ischémique transitoire. Ces signes doivent être recherchés.

Tableau II. Symptomatologie en fonction de l'importance des pertes sanguines chez l'adulte.

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 ou imprenable
Pouls (/min)	Tachycardie modérée	100-120	> 120 (faible)	> 120 (très faible)
Recoloration capillaire	Normale	Lente (> 2 s)	Lente (> 2 s)	Indélectable
Fréquence respiratoire	Normale	Normale	Tachypnée (> 20/min)	Tachypnée (> 20/min)
Débit urinaire (ml/h)	> 30	20-30	10-20	0-10
Extrémités	Normales	Pâles	Pâles	Pâles et froides
Coloration	Normale	Pâle	Pâle	Grise
Conscience	Normale	Anxiété ou agressivité	Anxiété ou agressivité ou altérée	Altérée ou coma

Chez l'enfant

L'Encadré 2 synthétise, chez l'enfant, les symptômes en fonction de l'importance des pertes hémorragiques.

Encadré 2. Classification des symptômes en fonction de l'importance des pertes hémorragiques chez l'enfant.

- Perte sanguine inférieure à 15 % de la masse sanguine totale (Classe 1)
 - pression artérielle normale
 - fréquence cardiaque augmentée de 10 à 20 %
 - pas de modification du temps de recoloration cutanée
- Perte sanguine comprise entre 20 et 25 % de la masse sanguine totale (Classe 2)
 - tachycardie > 150/min
 - tachypnée > 35-40/min
 - allongement du temps de recoloration cutanée
 - diminution de la pression artérielle
 - diminution de l'amplitude du pouls
 - hypotension orthostatique > 10-15 mmHg
 - débit urinaire > 1 ml/kg.h
- Perte sanguine comprise entre 30 et 35 % de la masse sanguine totale (Classe 3)
 - tous les signes précédents sont présents
 - débit urinaire < 1 ml/kg.h
 - somnolence, vomissements, sueurs, agitation
- Perte sanguine supérieure à 50 % de la masse sanguine totale (Classe 4)
 - pouls non palpables
 - obnubilation

- **Recommandations**

En l'absence de conclusions cliniques fondées sur des études, les recommandations suivantes pour la transfusion de CGR peuvent être proposées. Elles reposent sur un accord professionnel fort.

- . La correction de l'hypovolémie est un objectif prioritaire.
- . L'indication transfusionnelle ne se discute pas en cas de choc avéré avec insuffisance circulatoire au cours d'une hémorragie aiguë.
- . La mauvaise tolérance à l'anémie aiguë justifie la décision transfusionnelle. Elle est jugée sur la persistance, malgré la correction de l'hypovolémie, des symptômes observés, associés à une chute de la concentration d'Hb ou à un contexte clinique rendant celle-ci évidente.
- . L'objectif de la transfusion ne sera pas la normalisation de la concentration d'Hb, mais la correction des signes de mauvaise tolérance observés.

- . Dans tous les cas, toute décision transfusionnelle ou de surveillance attentive doit être notifiée et étayée dans le dossier du patient.
- . Que le patient soit transfusé ou non, la recherche de signes de mauvaise tolérance, d'une persistance ou d'une récurrence du saignement sera répétée régulièrement.
- . La recherche d'arguments cliniques pour la transfusion au décours d'une anémie aiguë doit intégrer les capacités d'adaptation du sujet à la baisse du transport en O₂, capacités qui sont importantes chez un sujet jeune, en bonne santé, mais limitées chez le sujet âgé, insuffisant cardiaque ou respiratoire. Une coronaropathie connue ou asymptomatique constitue le facteur limitant principal à l'augmentation du débit cardiaque en cas d'anémie aiguë et augmente la morbidité et la mortalité.
- . Chez un sujet jeune sans tare, et après correction de l'hypovolémie, une polypnée excessive, une tachycardie supérieure à 130/min ou une hypotension persistante doivent faire envisager la transfusion de CGR.
- . Chez un sujet âgé ou coronarien, ou porteur d'un rétrécissement aortique, l'apparition ou l'aggravation d'un angor, des modifications - y compris asymptomatiques - de l'ECG en faveur d'une ischémie myocardique constituent une indication transfusionnelle. De même, l'apparition d'un déficit neurologique - y compris transitoire - chez le sujet âgé ou vasculaire doit être considérée comme un signe de mauvaise tolérance d'une anémie aiguë.
- . Chez un sujet insuffisant cardiaque ou respiratoire, une altération de la vigilance, une lipothymie d'effort ou une hypotension persistante incitent à la transfusion, de même qu'une baisse significative de la PaO₂ objectivant le retentissement sur les gaz du sang.
- . Les médicaments β -bloquants et les inhibiteurs calciques bradycardisants, qui limitent l'efficacité des mécanismes compensateurs, doivent également être intégrés dans la décision transfusionnelle.
- . Chez l'enfant, la transfusion de CGR ne se discute pas dans les chocs de classe 3 ou 4. Dans les chocs de classe 1 ou 2, il faut d'urgence restaurer la volémie. L'indication d'un apport de CGR dépend, dans ce cas, de la réponse au traitement instauré et de la situation clinique (saignement persistant ou non).

Quelle doit être la vitesse de correction d'une anémie aiguë par transfusion de globules rouges, et quels sont les éléments permettant d'apprécier cette correction ?

Quantité d'Hb à transfuser en cas d'anémie aiguë

Calcul de la quantité d'Hb à transfuser en fonction de la concentration que l'on souhaite atteindre

Le nombre de CGR à transfuser (N_{CG}) dépend :

- de la quantité d'Hb présente dans chaque CGR (QHb_{CG}). Le contenu en Hb (voir *Tableau I, p. 33*) n'est pas habituellement connu. Il est au moins de 45 g pour les CGR standard (non transformés), de 43 g pour les CGR appauvris en leucocytes, de 40 g pour les CGR déleucocytés et de 35 g pour les CGR déplasmatisés et cryoconservés ;
- du volume sanguin total du patient (VST) ;
- de la concentration initiale d'Hb [Hb_i] ;
- de la concentration finale d'Hb désirée (Hb_d).

Il est possible de calculer le nombre de CGR à transfuser au moyen de la formule suivante :

$$N_{CG} = (VST / 100) (Hb_d - Hb_i) / QHb_{CG},$$

(avec VST en ml ; Hb_d et Hb_i en g/dl),

Le VST peut être calculé soit à l'aide d'abaques prenant en compte le poids et la taille, soit par la règle des 5 de Gilcher (*Encadré 3*).

Encadré 3. Règle des 5 de Gilcher permettant de calculer le VST.

Femme	obèse	maigre	normale	athlétique
VST (ml/kg)	60	65	70	75

Homme : VST de la femme + 5 ml/kg
Enfant de plus de 1 an : identique à la femme adulte normale (70 ml/kg)
Nourrisson de moins de 1 an : 70-75 ml/kg
Nouveau-né : 75-85 ml/kg

Aucune formule, aucune règle publiée ne permet d'évaluer la quantité de CGR à transfuser -en cas de besoin- chez une femme enceinte ou chez un patient âgé de plus de 70 ans.

Concentration optimale d'Hb à atteindre

Lorsque l'origine de l'anémie a été identifiée et traitée, la déplétion interrompue et la volémie normalisée, il n'existe pas dans la littérature d'élément permettant de guider le choix de la concentration d'Hb ou de l'Ht optimal à atteindre.

La transfusion doit être effectuée sur la base d'un CGR, celui-ci pouvant être suffisant pour faire disparaître les symptômes de mauvaise tolérance. Il apparaît donc que la notion selon laquelle il ne convient pas de transfuser un seul CGR est devenue obsolète. Dès lors que les recommandations actuelles sont respectées, la quantité de CGR à transfuser devient la quantité minimale pour faire disparaître les signes observés de mauvaise tolérance et/ou faire remonter la concentration d'Hb à un niveau acceptable.

Vitesse de correction d'une anémie aiguë

Le but de la transfusion étant ici la disparition des signes de mauvaise tolérance de l'anémie aiguë, il est logique d'espérer l'atteindre le plus rapidement possible. Cependant, aucune étude n'a permis de déterminer quelle était la vitesse optimale de correction, en particulier chez le coronarien.

La vitesse de perfusion habituellement utilisée chez l'adulte est de 10 à 15 ml/min, soit un CGR en 20 minutes.

La vitesse maximale est limitée par les effets délétères potentiels d'un apport massif d'érythrocytes :

- complications hémodynamiques, dominées par l'œdème aigu du poumon. L'examen clinique, en particulier l'auscultation pulmonaire, suffit généralement pour dépister une éventuelle défaillance ventriculaire gauche ;
- hyperkaliémie. L'hyperkaliémie secondaire à l'apport rapide de potassium n'a en pratique de conséquences qu'en pédiatrie ou chez l'insuffisant rénal, l'effet étant généralement minime chez l'adulte normal ;
- hypothermie. En cas de transfusion massive, le réchauffement des CGR par un matériel thermostaté est nécessaire.

La vitesse maximale est également limitée par les moyens de perfusion utilisés. L'accélération de la transfusion peut être obtenue, dans l'ordre croissant d'efficacité, par gravité (élévation du flacon), par l'utilisation d'une tubulure à bulbe (*blood pump*), d'un manchon sous pression à gonflage manuel, ou encore d'une pompe à galets ayant un système de détection des bulles d'air avec alarme non neutralisable.

La transfusion doit être réalisée de préférence sur une veine périphérique.

Chez le nouveau-né, la vitesse habituelle est de 3 à 15 ml/kg.h.

Quelles sont les limites acceptables de l'hémodilution en chirurgie ?

Il n'existe pas de consensus général sur le niveau acceptable d'hémodilution. Il existe cependant des arguments venant de plusieurs ordres de faits : l'absence de réel fondement aux règles anciennes (Hb/Ht = 10/30), la bonne tolérance de concentrations relativement basses d'Hb dans les études rétrospectives, le nombre encore important de transfusions jugées inutiles *a posteriori* dans les audits de dossiers.

Éléments à prendre en compte

En préopératoire

Deux éléments sont à prendre en considération : la situation présente du patient et l'évaluation des événements à venir. Lorsqu'il existe des signes préopératoires de mauvaise tolérance, que l'anémie soit aiguë ou chronique, la situation ne se distingue pas de ce qui est indiqué par ailleurs. La transfusion peropératoire est fréquemment nécessaire lorsque la concentration d'Hb préopératoire est inférieure à 8 g/dl et le saignement peropératoire supérieur à 500 ml. Mais il n'existe pas de données permettant de préférer *a priori* une transfusion préopératoire. L'âge, l'état supposé des coronaires et de la fonction ventriculaire gauche sont les principaux facteurs de la décision.

En peropératoire

La baisse de la consommation d'O₂ et le contrôle étroit par l'anesthésiste réanimateur font que de faibles concentrations d'Hb, c'est-à-dire de l'ordre de 7 g/dl, sont généralement bien tolérées par les sujets jeunes sans pathologie médicale ou anémiques chroniques bien compensés. Lorsque des concentrations plus basses

d'Hb sont envisagées, ou lorsque ces mêmes concentrations sont présentes chez des sujets pathologiques, le monitoring de la $S\bar{v}O_2$ (saturation en O_2 du sang veineux mêlé) peut être recommandé, et, chez le patient coronarien, celui du segment ST de l'ECG. Chez le sujet coronarien avec altération de la fonction ventriculaire gauche, des concentrations inférieures à 10 g/dl peuvent être mal supportées.

En postopératoire

Deux facteurs sont à prendre en considération : d'une part, la contrainte métabolique est plus élevée, d'autre part, la surveillance est généralement moins rapprochée qu'au bloc opératoire au fur et à mesure que le temps passe. Schématiquement, deux attitudes sont possibles : soit adapter les traitements et la surveillance au niveau d'hémodilution, soit adapter le niveau d'hémodilution aux possibilités de la thérapeutique et de la surveillance. Ainsi, l'absence de frisson obtenu par le maintien de la normothermie ou la poursuite de l'anesthésie, et la surveillance en soins intensifs peuvent autoriser des taux d'hémodilution comparables à ceux du peropératoire, lorsque l'évolution reste non compliquée. À l'opposé, la prévision d'un frisson ou d'une fièvre, d'une agitation, une surveillance ordinaire en salle peuvent faire préférer une concentration plus élevée d'Hb.

Recommandations que l'on peut proposer à partir des données actuellement disponibles

- Une transfusion pour une concentration minimale d'Hb de 7 g/dl (Ht : 21 %) est acceptable pour :
 - les sujets bien portants, y compris les enfants, de classe ASA I³ et quelques-uns de classe II, sous hémodilution normovolémique peropératoire. Cette concentration peut être également tolérée en postopératoire par certains de ces patients tant que l'évolution ne se complique pas. Les complications pouvant justifier la transfusion comprennent une fatigue empêchant 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 % ;

³ Les classes de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) sont les suivantes :

Classe I : Patient en bonne santé (exemple : hernie inguinale chez un patient par ailleurs en bonne santé).

Classe II : Patient avec une maladie générale modérée (exemple : bronchite chronique ; obésité modérée ; diabète contrôlé par le régime ; infarctus du myocarde ancien ; hypertension artérielle modérée).

Classe III : Patient avec une maladie générale sévère mais non invalidante (exemple : insuffisance coronaire avec angor ; diabète insulino-dépendant ; obésité pathologique ; insuffisance respiratoire modérée).

Classe IV : Patient avec une maladie générale invalidante mettant en jeu le pronostic vital (exemple : insuffisance cardiaque sévère ; angor rebelle ; arythmie réfractaire au traitement ; insuffisance respiratoire, rénale, hépatique ou endocrinienne avancée).

Classe V : Patient moribond qui ne survivrait pas 24 heures, avec ou sans opération (exemple : rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale, en grand état de choc).

- les patients sous CEC en hypothermie.
- Une hémoglobinémie à 8 g/dl (Ht : 24 %) est acceptable comme concentration :
 - minimale préopératoire dans les chirurgies pour lesquelles il n'est pas attendu de pertes supérieures à 500 ml de sang ;
 - postopératoire pour la plupart des opérés de chirurgie cardiaque (à l'exception possible des patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche, aux coronaires incomplètement revascularisées, tachycardes malgré le traitement, en bas débit cardiaque ou fébriles) ;
 - peropératoire ou postopératoire chez la plupart des patients de classe ASA II ou III (par exemple, obésité bien compensée, diabète sans défaillance majeure d'organe, ou hypertension artérielle chronique sans hypertrophie ventriculaire gauche).
- Une concentration minimale d'Hb de 10 g/dl (Ht : 30 %) est acceptable :
 - chez des patients suspectés de ne pas pouvoir augmenter leur débit cardiaque ou un débit régional pour compenser l'hémodilution (par exemple, patients cardiaques n'ayant pas subi de chirurgie cardiaque et atteints de pathologie valvulaire, ischémique ou congénitale, patients atteints de pathologie cérébro-vasculaire symptomatique) ;
 - en postopératoire, en cas de complication augmentant de façon substantielle la consommation d'O₂ (infection, bronchospasme ou autre complication pulmonaire augmentant le travail respiratoire) ou réduisant la réserve cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire) ;
 - patients âgés (> 65 ans), avec quelques exceptions ;
 - la plupart des patients nécessitant une ventilation mécanique prolongée (> 48 h) ;
 - les nouveau-nés en l'absence de pathologie pulmonaire.

En conclusion

Des concentrations d'Hb inférieures à 7 g/dl ne peuvent être généralement recommandées. Elles concernent des cas particuliers, dûment surveillés. Les concentrations supérieures à 10 g/dl sont généralement inutiles. **Les valeurs les plus fréquemment proposées sont de l'ordre de 7 g/dl en peropératoire, 8 g/dl en postopératoire.** Mais la plupart des experts concluent que la décision finale est clinique.

En cas de pathologie, notamment cardiaque, ces valeurs sont à réviser à la hausse, sans dépasser la concentration de 10 g/dl sauf mauvaise tolérance avérée ou prévision que cette concentration sera atteinte à court terme. Par extension, cette valeur peut être proposée chez le sujet atteint de pathologie vasculaire ou d'insuffisance respiratoire.

Ces recommandations sont valables également pour la femme enceinte et les enfants âgés de plus de 2 ans.

- Dans la mesure où la complexité des situations rencontrées laisse une grande marge d'appréciation au clinicien, seule une évaluation rétrospective de la justification de la transfusion est possible. Pour la permettre, il est nécessaire que le dossier médical comporte la mention, non seulement des produits transfusés, mais également du motif de cette transfusion.

Quelles sont les transformations et les qualifications des produits à respecter en chirurgie, si l'on décide de transfuser des globules rouges homologues ?

Les indications définies précédemment s'appliquent à la transfusion de globules rouges homologues en anesthésie et en réanimation.

Transfusion autologue

Transfusion autologue programmée (TAP)

Deux éléments doivent être pris en compte pour envisager un programme de TAP : le malade et l'intervention chirurgicale.

- Une TAP peut, en principe, être envisagée chez tout malade adulte ou enfant de plus de 10 kg en l'absence des contre-indications suivantes :
 - . exposant à un risque pour le malade :
 - anémie avec [Hb] < 11 g/dl, Ht < 33 % (contre-indication à la mise en route ou à la poursuite du programme) ;
 - toute pathologie infectieuse latente ou patente (urinaire, digestive, dentaire, autre) ; malades porteurs chroniques de sonde urinaire ;
 - pathologie cardiaque, notamment :
 - angor instable ;
 - crise angineuse dans les 8 jours précédents ;
 - rétrécissement aortique serré ;
 - cardiopathie cyanogène ;
 - artériopathie cérébrale occlusive sévère ;
 - . exposant à un risque de contamination du receveur éventuel en cas d'erreur d'attribution du produit autologue : sujets porteurs de marqueurs viraux directs ;
 - . refus du malade pour des raisons personnelles ou convictions religieuses.

Chez l'enfant, la TAP est en pratique difficile à réaliser en dessous d'un poids de 15-20 kg en raison des problèmes d'abord veineux.

La TAP est possible chez la femme enceinte. Toutefois, les indications transfusionnelles obstétricales sont rares et difficilement prévisibles. De plus, les hémorragies du péripartum nécessitent souvent plusieurs CGR, rendant une transfusion homologue de complément le plus souvent nécessaire. L'indication de la TAP est à

envisager en cas de placenta accreta ou praevia recouvrant, de groupe sanguin rare, d'allo-immunisation et d'incompatibilité fœto-maternelle.

- Une TAP peut être envisagée pour une intervention chirurgicale électorale, programmée avec un délai de 3 à 6 semaines, et supposant des pertes sanguines prévisibles excédant 1 000 à 1 500 ml. À titre d'exemple, citons la chirurgie orthopédique (hanche, genou, chirurgie étendue du rachis), la chirurgie cardiaque, la chirurgie vasculaire majeure.

En raison des multiples facteurs déterminant l'abondance des pertes sanguines pour un type d'intervention donné, il est indispensable que chaque centre effectue une évaluation aussi précise que possible du profil des besoins transfusionnels dans chaque type de chirurgie pratiquée en routine, de façon à ajuster l'indication d'une TAP et le chiffre de CGR autologues nécessaires à sa pratique.

- Les situations modifiant le rapport bénéfice/risques de la TAP doivent faire l'objet d'une concertation entre partenaires médicaux (anesthésiste, hémobiologiste, chirurgien) :
 - le bénéfice escompté de la TAP n'a de sens que chez les patients dont l'espérance de vie est égale ou supérieure à une dizaine d'années ;
 - des problèmes particuliers de transfusion homologue peuvent augmenter le rapport bénéfice/inconvénients de la TAP (faible disponibilité en sang homologue compatible dans un système de groupe sanguin rare, risque d'une allo-immunisation transfusionnelle).
- La supplémentation en fer est de règle en cas de TAP.
- Dans le cadre de la TAP, les indications documentées de l'érythropoïétine sont celles figurant dans le libellé de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- La TAP n'élimine pas l'éventualité d'une transfusion homologue en cas de nécessité. Elle ne peut et ne doit être présentée au malade comme une garantie de non-exposition à des PSL homologues.

Transfusion autologue par hémodilution normovolémique intentionnelle (HDNI) ou par érythraphèse

- 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'hémoglobininémie. La validation de l'efficacité de cette approche d'économie de la transfusion homologue est insuffisante. 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'HDNI n'est pas indiquée dans des chirurgies à saignement modéré (< 50 % du volume sanguin), sinon dans des circonstances particulières (par exemple, groupes sanguins rares, 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'hémoglobininémie. La surveillance continue de la $S\bar{v}O_2$ est recommandée pour les hémodilutions profondes.

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. Les volumes maximaux tolérables de sang non lavé sont impossibles à préciser car sans doute variables avec le type de chirurgie et de saignement. La

technique apparaît sûre pour des volumes n'excédant pas 1 000 ml. La retransfusion de volumes supérieurs nécessite un lavage.

- L'utilisation de systèmes simples de récupération sans lavage dans la réanimation préhospitalière des hémothorax traumatiques est une technique de sauvetage documentée.

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.
- 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. La période de recueil doit être limitée aux 6 premières heures postopératoires.

La transfusion de globules rouges en onco-hématologie

Quelles sont les indications et les modalités de la transfusion de globules rouges homologues au cours des hémopathies malignes et en oncologie, en dehors des greffes de cellules souches hématopoïétiques ?

Au cours des hémopathies malignes de l'adulte

Seuil transfusionnel

Les transfusions de globules rouges sont indiquées chez les patients ayant une anémie ne laissant pas espérer de correction spontanée à court terme, afin de maintenir la concentration d'Hb au-dessus du seuil de 8 g/dl. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Il ne semble pas nécessaire de fixer un seuil supérieur à 8 g/dl chez les patients ayant des capacités d'adaptation conservées. En revanche, un seuil inférieur à 8 g/dl ne paraît pas souhaitable puisque plusieurs études font état d'un allongement du temps de saignement lié à une anémie plus profonde. Bien que ces études aient été réalisées en dehors du domaine des hémopathies malignes et que le temps de saignement ne soit pas un bon indicateur du risque hémorragique, on peut craindre qu'une anémie plus profonde puisse favoriser un saignement chez ces patients, qui sont le plus souvent simultanément thrombopéniques.

Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 g/dl. Il s'agit de toutes les circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d'O₂, à savoir (de façon non exhaustive) : les infections sévères, les complications pulmonaires, les bronchospasmes, les complications cardiaques réduisant la réserve fonctionnelle cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire), etc. Il en est de même chez les sujets âgés de plus de 55-60 ans en cours de traitement intensif hématologique.

L'indication des transfusions de CGR en fonction du seuil fixé doit tenir compte de la cinétique de l'aplasie induite par la chimiothérapie et de la date attendue de la sortie d'aplasie. Ainsi, le maintien de la concentration d'Hb au-dessus du seuil fixé est d'autant plus à respecter que le patient est en aplasie

thérapeutique, avec, à ce stade, un risque hémorragique plus important. En revanche, l'indication transfusionnelle est à réévaluer lorsque le patient est à proximité de la sortie attendue d'aplasie.

Chez les patients en fin de vie, aucune étude n'est disponible concernant les indications des CGR. Des recommandations proposent également un seuil transfusionnel à 8 g/dl. Toutefois, dans ce contexte, il est important d'étudier au cas par cas le retentissement objectif, mais aussi subjectif de l'anémie et le mieux-être réellement apporté par les transfusions, afin d'éviter une prescription systématique de CGR fondée sur la seule concentration d'Hb. La finalité de la transfusion étant de participer au maintien optimal d'un certain degré de qualité de vie, il faut évaluer systématiquement s'il y a eu ou non un bénéfice observé au décours de la transfusion précédente, ainsi que les problèmes qu'elle a pu entraîner (importance des réactions transfusionnelles chez les malades poly-immunisés, déplacements imposés pour la réaliser, etc.).

Produits transfusés

Les CGR doivent être :

- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998)
- phénotypés

Cette qualification est indispensable chez les femmes, de la naissance à la fin de la période procréatrice, chez les patients ayant ou ayant eu des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires et chez tous les patients susceptibles d'être transfusés itérativement. En fait, les avis divergent sur l'intérêt des CGR phénotypés en cas de leucémie aiguë, car des études ne montrent pas de bénéfice en terme de prévention de l'allo-immunisation avec ce type de CGR et les transfusions itératives sont transitoires.

- parfois irradiés

L'irradiation est indispensable :

- avant ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues, sanguines ou médullaires ;
- chez les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques, dès le début du conditionnement ;
- lorsque les culots globulaires sont issus de dons dirigés intra familiaux, quel que soit le degré de parenté entre le donneur et le receveur (obligation réglementaire).

La survenue de GVH post-transfusionnelles (complication rare, mais qui provoque une mortalité supérieure à 90 %) fait discuter l'extension de l'indication de cette transformation des CGR en cas de traitement d'induction « lourd » (chimiothérapie aplasante intensive et entraînant une immunodépression prolongée) pour certaines hémopathies malignes : leucémies aiguës, lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin. Cependant, il n'existe pas actuellement d'accord professionnel sur ce point, malgré les cas et les séries publiés. Des études complémentaires sur l'incidence de la GVH post-transfusionnelle en fonction des hémopathies et des types de traitement sont indispensables.

- parfois CMV négatifs

Les CGR CMV négatifs sont indiqués chez les patients CMV négatifs receveurs ou candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur CMV négatif. Par extension, cette indication a été étendue à l'ensemble des patients CMV négatifs, candidats potentiels à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, la réduction du risque de transmission du CMV apparaît équivalente avec la déleucocytation des CGR comparativement aux CGR CMV négatifs. Il n'y a pas actuellement d'étude démontrant la supériorité de l'un de ces deux modes de prévention sur l'autre, ni l'intérêt de leur association par rapport à l'un ou l'autre employé isolément.

En oncologie chez l'adulte

- Les indications et les modalités de la transfusion de CGR en oncologie sont identiques à celles des hémopathies malignes chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- L'anémie chronique est une complication habituelle et multifactorielle chez les patients cancéreux, surtout en phase avancée ou après des chimiothérapies intensives. Elle peut être temporaire (patients recevant des chimiothérapies adjuvantes) et ne pas nécessiter de support transfusionnel systématique, notamment chez les patients jeunes. Au contraire, elle peut persister et s'aggraver du fait de l'évolution de la maladie et de la toxicité des traitements employés ; le support transfusionnel peut être alors nécessaire et prolongé.

Les données de la littérature sur les anémies et les transfusions de CGR chez les sujets cancéreux sont rares mais permettent cependant, par leur concordance, de proposer un seuil transfusionnel à 8 g/dl, les

transfusions étant répétées pour maintenir cette concentration de base et arrêtées dès que la symptomatologie liée à l'anémie disparaît (asthénie, dyspnée, retentissement sur l'oxygénation cérébrale et la fonction cardiaque). En revanche, le seuil peut être fixé à un niveau plus élevé (10 g/dl) en cas d'anémie mal tolérée, en particulier en cas de dyspnée au cours de cancer bronchique ou de métastases pulmonaires symptomatiques, notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans (accord professionnel fort).

- En cas de chimiothérapie à base de cisplatine, un traitement préventif par érythropoïétine recombinante est possible si la concentration d'Hb avant chimiothérapie est inférieure à 9 g/dl (ce facteur de croissance ayant l'AMM dans cette indication particulière).

En hématologie et en oncologie pédiatriques

Seuil transfusionnel

Les transfusions de CGR sont indiquées si la concentration d'Hb est inférieure à 8 g/dl (seuil pour lequel il existe des arguments physiopathologiques chez l'adulte) chez un enfant recevant une chimiothérapie continue ne laissant pas espérer une correction spontanée à court ou à moyen terme de son anémie. La tolérance de l'anémie est bonne chez l'enfant et sa correction est le plus souvent non urgente. Néanmoins, une telle anémie est le plus souvent symptomatique et justifie un support transfusionnel. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Produits transfusés

Les différentes caractéristiques des CGR reposent plus sur l'expérience acquise et sur des études effectuées chez l'adulte que sur des attitudes validées par des études pédiatriques spécifiques.

Les CGR doivent être :

- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998)
- phénotypés

Cette qualification est justifiée par l'âge des patients et le risque théorique d'une allo-immunisation pouvant avoir un impact à long terme.

- irradiés

Les indications sont les mêmes que chez l'adulte, mais tendent à être élargies du fait d'un accord professionnel fort, dans le but d'éviter au maximum la survenue d'une GVH post-transfusionnelle (à laquelle est associée une mortalité supérieure à 90 %), même si cette attitude n'est pas strictement validée.

L'élargissement minimal des indications de l'irradiation systématique (en dehors de l'autogreffe et de l'allogreffe) englobe :

- la maladie de Hodgkin ;
- les lymphomes non hodgkiniens traités par polychimiothérapie ;
- les enfants âgés de moins de 1 an traités pour cancer.

Mais beaucoup considèrent que les indications à prendre en compte sont encore plus larges : tout enfant traité par un protocole de chimiothérapie intensive.

- parfois CMV négatifs

Le taux de séroprévalence pour le CMV est globalement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte et cela fait des enfants une population plus à risque de primo-infection par le CMV transmise par un produit sanguin. Mais, la déleucocytation systématique permet de ne pas recourir à l'utilisation de CGR CMV négatifs sur ce terrain, même si l'enfant est susceptible de recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Volume à transfuser

Le volume à transfuser doit être suffisant pour remonter la concentration d'Hb à au moins 10 g/dl. Un niveau plus élevé peut être envisagé dans le souci de diminuer le nombre de donneurs. L'autre approche visant à diminuer le risque transfusionnel est l'utilisation, chez l'enfant de faible poids, de préparations pédiatriques.

La formule définie précédemment dans le chapitre concernant l'anémie aiguë (p. 40) peut être utilisée, mais la formule suivante est couramment employée en onco-hématologie pédiatrique pour estimer le volume à transfuser :

Volume à transfuser (en ml de CGR) = $P \times \Delta Hb \times (3 \text{ à } 4)$

(P : poids en kg ; ΔHb : élévation souhaitée de la concentration d'Hb en g/dl)

Quelles sont les indications et les modalités de la transfusion de globules rouges homologues en cas d'allogreffes et d'autogreffes de cellules souches hématopoïétiques ?

Chez l'adulte

Seuil transfusionnel

Les transfusions de globules rouges ont pour objectif de maintenir la concentration d'Hb au-dessus du seuil de 8 g/dl. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Le maintien de ce seuil est d'autant plus important qu'aucune récupération spontanée n'est à espérer avant un minimum de 3 à 4 semaines après greffe. Par ailleurs, l'intensité du conditionnement de greffe, chez des patients en général lourdement traités antérieurement, expose les greffés à des complications infectieuses graves pouvant augmenter rapidement la consommation en O₂.

Produits transfusés

Les CGR doivent être :

- irradiés
- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998) et CMV négatifs

La prévention du CMV et l'absence de réactivation du CMV étant un objectif majeur, les culots doivent être déleucocytés et de surcroît CMV négatifs lorsqu'il s'agit de patients CMV négatifs allogreffés à partir d'un donneur CMV négatif. L'intérêt de culots CMV négatifs chez les malades CMV négatifs greffés à partir de donneurs CMV positifs n'est pas établi.

En cas d'autogreffe, notamment avec irradiation corporelle totale et/ou manipulation du greffon *in vitro*, les mêmes mesures transfusionnelles prophylactiques vis-à-vis du CMV sont à appliquer chez les patients CMV négatifs.

- phénotypés

Cas particuliers des transfusions érythrocytaires au cours des allogreffes : les règles transfusionnelles tiennent compte des groupes érythrocytaires du donneur et du receveur et du délai d'administration des culots par rapport à la date de greffe.

Chez l'enfant

Les indications et les modalités de transfusion de globules rouges sont identiques chez l'enfant et chez l'adulte.

Quelles sont les indications et les modalités de la transfusion de globules rouges homologues au cours des autres maladies constitutionnelles et des aplasies médullaires acquises ?

Au cours des maladies constitutionnelles et de l'aplasie congénitale

- Il s'agit ici d'anémies chroniques de l'enfant le plus souvent bien tolérées. Le seuil transfusionnel est habituellement de 7 à 8 g/dl en fonction de la tolérance clinique. Il n'existe aucune étude définissant un seuil optimal. Il n'y a pas d'indication à l'hypertransfusion et le délai entre deux transfusions est rarement inférieur à 4 semaines.

Les CGR doivent être :

- phénotypés Rh Kell. Le phénotypage du patient doit être le plus étendu possible et les donneurs strictement sélectionnés en fonction de ce phénotype
- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998)
- ni CMV négatifs, ni irradiés

Le statut CMV du receveur et du donneur n'est pas à prendre en compte chez ces enfants non immunodéprimés, par ailleurs protégés par la déleucocytation des CGR. L'irradiation n'est pas justifiée sur ce terrain non immunodéprimé. Les seules exceptions sont le don intrafamilial (obligation réglementaire) et la période se situant immédiatement avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Au cours des aplasies médullaires acquises

La transfusion de CGR obéit aux mêmes règles qu'en cas d'aplasie congénitale.

La seule différence concerne l'irradiation des CGR, car des cas de GVH post-transfusionnelle ont été rapportés sur ce terrain. L'aplasie médullaire en soi ne constitue pas une indication reconnue d'irradiation des CGR, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Il existe néanmoins deux situations dans lesquelles l'irradiation est à considérer :

- en cas de traitement immunosuppresseur intense, en particulier en cas d'utilisation de sérum antilymphocytaire ;
- la période immédiatement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Quelles sont les indications et les modalités de la transfusion de globules rouges homologues au cours des hémoglobinopathies ?

Patients atteints de thalassémie homozygote

Patients β -thalassémiques homozygotes majeurs (« anémie de Cooley »)

Leur production spontanée d'Hb est très faible. De ce fait, les apports transfusionnels conditionnent le pronostic vital.

Seuil transfusionnel

Chez l'enfant et l'adolescent, la transfusion de CGR a pour but de maintenir en permanence la concentration d'Hb au-dessus de 10 g/dl, seuil qui permet des activités scolaires, ludiques ou professionnelles normales et de réduire les troubles du développement et l'hyperplasie érythroïde responsable de déformations morphologiques. Les risques immunologiques, infectieux et de surcharge en fer liés à la transfusion ont conduit à ne pas choisir un seuil plus élevé. On maintient l'hémoglobinémie en permanence au-dessus de 10 g/dl grâce à des transfusions de 15 ml/kg toutes les 3 semaines ou de 20 ml/kg toutes les 4 semaines.

Le seuil transfusionnel peut être moins élevé chez l'adulte (8 à 9 g/dl).

Consommation annuelle

Une consommation annuelle de l'ordre de 150-200 ml/kg.an de CGR SAGM maintient normalement une concentration moyenne d'Hb proche de 12 g/dl. Une consommation supérieure à 200 ml/kg.an doit faire

rechercher la cause de l'inefficacité transfusionnelle, souvent due à un hypersplénisme, qui fait discuter la splénectomie.

Produits transfusés

CGR phénotypés Rh Kell et déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998).

L'utilisation de globules rouges jeunes (néocytes) ne doit pas être recommandée bien qu'elle permette d'allonger l'espace entre deux transfusions, car elle double le nombre de donneurs auxquels le receveur est exposé.

Patients thalassémiques homozygotes intermédiaires¹

Ils ont spontanément une production d'Hb de 7 à 10 g/dl. Les indications de la transfusion de CGR sont :

- l'aggravation de l'anémie chronique. Elle peut être aiguë (infection, érythroblastopénie) et nécessite alors la transfusion. Elle peut être progressive et traduire un hypersplénisme ; la splénectomie réduit, voire supprime, les besoins transfusionnels. Des transfusions peuvent également être nécessaires au cours de la grossesse ;
- des signes d'intolérance de l'anémie chronique : fatigabilité, retentissement scolaire ou professionnel, retard pubertaire, etc.

Patients atteints de drépanocytose homozygote²

Transfusion sanguine simple

- La concentration moyenne d'Hb chez les patients drépanocytaires homozygotes est de 8 ± 1 g/dl. Elle permet une activité et une croissance normales. Il n'y a donc pas nécessité de transfuser un patient drépanocytaire bien portant ayant une concentration d'Hb ≥ 6 g/dl.
- Une diminution de l'hémoglobininémie par rapport à la concentration de base peut relever de plusieurs mécanismes :

¹ Patients β -thalassémiques homozygotes intermédiaires et α -thalassémiques atteints d'hémoglobino H.

² On rapproche des drépanocytaires homozygotes les patients ayant des syndromes drépanocytaires de sévérité analogue : patients hétérozygotes SC et patients hétérozygotes S β -thalassémiques.

- hyperhémolyse provoquée par une infection quelconque ou contemporaine d'une crise vaso-occlusive. L'indication transfusionnelle se discute en fonction de la tolérance clinique et de l'amplitude de la réponse réticulocytaire ;
 - infection à parvovirus B19. La réticulocytopenie conduit au diagnostic. La transfusion est indispensable ;
 - une diminution transitoire de l'érythropoïèse contemporaine d'un syndrome inflammatoire aigu. L'indication transfusionnelle se discute en fonction de la tolérance clinique et de la rapidité de la réascension du taux de réticulocytes ;
 - séquestration splénique. Elle peut être aiguë : le diagnostic repose sur une splénomégalie rapidement croissante alors qu'apparaît une déglobulisation brutale. C'est une urgence transfusionnelle. La séquestration peut aussi se constituer progressivement, majorant les besoins transfusionnels d'un patient ; la splénectomie doit alors être discutée.
- Dans toutes ces situations, la transfusion a pour but de ramener l'hémoglobininémie à sa valeur initiale. Les CGR sont déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998), phénotypés. On recommande de faire, avant la première transfusion, un phénotypage étendu (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, etc.). On peut le plus souvent limiter aux systèmes Rh et Kell l'identité phénotypique des CGR transfusés, car le risque d'allo-immunisation dans les autres systèmes apparaît faible chez les drépanocytaires. L'apparition d'un allo-anticorps doit conduire à étendre la compatibilité phénotypique des CGR transfusés.

Échange transfusionnel ponctuel

Il s'agit d'un acte transfusionnel associant une saignée et une transfusion, dont l'objectif est de diminuer le taux d'Hb S tout en n'augmentant pas ou peu l'Ht. L'échange transfusionnel ponctuel est parfois prescrit en urgence lors d'une complication vaso-occlusive grave, ou de façon programmée pour préparer un patient à un acte chirurgical.

Échange transfusionnel ponctuel lors d'une complication vaso-occlusive

Il n'existe pas d'étude randomisée pour démontrer le bien-fondé de cette pratique, qui fait toutefois l'objet d'un accord professionnel. La survenue d'un syndrome thoracique aigu, d'un accident vasculaire cérébral, d'un priapisme, d'une séquestration hépatique sont, pour les équipes spécialisées, une indication formelle

d'échange transfusionnel ponctuel. Certains, en se fondant sur leur expérience clinique, étendent cette indication aux chocs septiques et aux crises douloureuses résistantes aux antalgiques.

Echange transfusionnel ponctuel pour préparer un patient à un acte chirurgical

Le risque de complications postopératoires, infectieuses ou vaso-occlusives, est élevé chez les patients drépanocytaires. La pratique habituelle est de procéder à un échange transfusionnel préopératoire abaissant le taux d'Hb S en dessous de 30 à 40 %, selon la longueur du temps d'anesthésie. Cette attitude systématique est cependant remise en cause par certaines équipes en fonction des types d'intervention, sans que la controverse ne soit tranchée.

Échange transfusionnel au long cours

Des programmes d'échanges transfusionnels maintenant en permanence le taux d'Hb S en dessous de 30-40 % sont proposés chez certains patients drépanocytaires : après un accident vasculaire cérébral, lors d'une détérioration viscérale sévère (insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque). L'efficacité de cette thérapeutique dans ces différentes indications n'a pas été prouvée par des études randomisées.

La littérature la plus documentée concerne les accidents vasculaires cérébraux, dans lesquels on a décrit la diminution des récurrences avec un programme d'échange transfusionnel, et l'apparition de nouveaux accidents à l'arrêt des transfusions.

Cas particulier de la femme enceinte

La pratique habituelle est de transfuser systématiquement entre le 5^e et le 9^e mois, afin de maintenir la concentration d'Hb entre 10 et 11 g/dl.

Patients atteints d'autres hémoglobinopathies

Les autres hémoglobinopathies ne sont qu'exceptionnellement responsables d'anémie requérant des transfusions de CGR : citons l'homozygotie pour l'Hb C, E, certaines Hb instables (Hb Bickette, etc.).

Anomalies de la membrane du globule rouge et déficits en une enzyme érythrocytaire

La grande majorité de ces patients ne reçoit des CGR phénotypés Rh Kell et déleucocytés que lors des épisodes de déglobulisation aiguë. De rares patients (en particulier porteurs de déficit en pyruvate kinase) sont soumis à des programmes de transfusions itératives dont les modalités sont les mêmes que chez les patients thalassémiques.

Quelles sont les indications et les modalités de la transfusion de globules rouges homologues dans les anémies hémolytiques acquises ?

La transfusion de globules rouges peut avoir une place majeure dans les formes aiguës graves d'anémie hémolytique acquise (AHA) ou dans les aggravations des formes chroniques, et peut plus rarement être indiquée dans les formes chroniques sévères. Dans certains cas, les hématies transfusées peuvent être plus ou moins rapidement lysées, comme celles du receveur, et pour les mêmes raisons.

Difficultés du groupage sanguin et de la recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires

Le clinicien doit connaître les difficultés qu'ont à résoudre dans ce cas les laboratoires d'immuno-hématologie et les ETS pour réaliser les explorations sérologiques et mettre à disposition les produits sanguins adéquats, spécialement dans les AHA de mécanisme immunologique. La nécessaire concertation entre médecins des établissements de soins et médecins des ETS doit être particulièrement étroite dans ces circonstances. Dans certains cas, il faut recourir à des laboratoires d'immuno-hématologie hautement spécialisés, et rechercher des produits érythrocytaires rares, parfois au plan national (Centre national de référence pour les groupes sanguins).

Dans les AHA auto-immunes, le groupage érythrocytaire peut poser des problèmes techniques. La plupart du temps, on n'a pas la possibilité de transfuser des globules rouges non porteurs d'antigènes reconnus par les auto-anticorps présents, car ceux-ci sont le plus souvent dirigés contre des antigènes dits « publics », présents dans l'immense majorité de la population. En cas d'auto-anticorps de spécificité restreinte, il est parfois possible de transfuser des globules rouges dépourvus de l'antigène reconnu. Dans tous les autres cas, la survie des globules rouges transfusés est abrégée, et la transfusion est d'effet médiocre, sans être vraiment

dangereuse, malgré la démonstration de l'incompatibilité dans les épreuves de compatibilité *in vitro*, du fait de la présence des auto-anticorps.

Le risque majeur est la survenue d'accidents hémolytiques transfusionnels très graves du fait de l'absence de détection d'allo-anticorps acquis, masqués par les auto-anticorps. La recherche des allo-anticorps acquis nécessite des techniques sérologiques rigoureuses.

Règles transfusionnelles générales

Au cours des AHA, comme dans toutes les anémies, la thérapeutique transfusionnelle doit être fondée sur de multiples éléments cliniques et biologiques. À côté de la concentration d'Hb ou de l'Ht, la rapidité d'installation de l'anémie, l'âge du patient, les pathologies associées, une éventuelle étiologie médicamenteuse, les maladies sous-jacentes éventuellement responsables de l'hémolyse et dont le traitement peut influencer cette dernière, la surveillance de l'évolution, l'appréciation des chances d'efficacité et des dangers de l'apport de globules rouges doivent être pris en compte dans la décision de recourir à la transfusion ; de même, dans le choix de ses modalités (type de produit, quantité, température des produits à administrer).

Ce qui prime finalement, c'est la façon dont l'anémie est supportée. C'est ainsi qu'on peut être amené à transfuser au-dessus d'une concentration d'Hb de 8 g/dl, devenue le seuil sur lequel on s'accorde généralement en cas d'anémies chroniques si l'anémie est mal tolérée et ne peut être corrigée autrement que par transfusion. Inversement, on peut parfois ne pas transfuser à des concentrations d'Hb nettement inférieures, notamment dans les cas où on peut espérer une amélioration à court terme, spontanément ou grâce à l'efficacité rapide du traitement étiologique de l'AHA.

Si l'on est conduit à transfuser dans le cadre des AHA, mieux vaut recourir à des CGR déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998), surtout en cas d'AHA auto-immune et d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Les CGR doivent également être phénotypés dans les systèmes Rh et Kell.

Transfusion au cours des AHA auto-immunes

Indications

La décision de recourir à la transfusion revient finalement aux cliniciens, après consultation des spécialistes de médecine transfusionnelle. Le jugement doit être fondé sur une évaluation comparative du bénéfice espéré et des risques encourus.

La transfusion ne peut représenter au mieux qu'un apport substitutif temporaire, mais elle peut être le seul moyen de corriger un péril anoxique menaçant. Toutefois, cet effet peut être nul ou quasi nul, car on est presque toujours en situation d'incompatibilité transfusionnelle du fait de la présence des auto-anticorps : les globules rouges transfusés sont le plus souvent détruits par les auto-anticorps à la même vitesse - et même parfois plus vite - que ceux du patient, sans cependant que cette situation fasse courir un danger important.

En dehors de sa faible efficacité et de la grande brièveté de ses effets, la transfusion peut être dangereuse, car responsable :

- de graves accidents d'hémolyse immédiate dus à la présence d'allo-anticorps immuns méconnus ou d'hémolyse retardée due à la réactivation de la synthèse d'allo-anticorps non détectables ;
- d'une allo-immunisation grevant l'avenir.

Loin de représenter un traitement de la maladie auto-immune sous-jacente, la transfusion a même été accusée de pouvoir aggraver la situation : stimulation de la synthèse d'auto-anticorps, modifications du type des auto-anticorps, dont la spécificité pourrait devenir moins restreinte (mais l'inverse se produit aussi), passage d'un test de Coombs direct Ig à Ig + complément. En fait, des bases scientifiques rigoureuses font défaut pour étayer ces assertions.

Le risque de la non-détection d'allo-anticorps acquis et la faible efficacité transfusionnelle ont conduit certains auteurs à prohiber toute transfusion de globules rouges au cours des AHA auto-immunes, sauf menace vitale immédiate.

Produits transfusés

Dans la mesure où il est difficile de prévoir la quantité de CGR qui sera nécessaire et la durée des besoins transfusionnels, il est souhaitable que les CGR soient déleucocytés, pour prévenir l'allo-immunisation dans le système HLA (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998).

Ce n'est que tout à fait exceptionnellement qu'on pourrait recourir à des globules rouges autologues congelés : cela ne peut se faire qu'en cas d'AHA auto-immune caractérisée par des épisodes d'hémolyse à répétition, séparés par des périodes de disparition des auto-anticorps pendant lesquelles les hématies du malade pourraient être prélevées en vue de leur cryoconservation.

Quand l'auto-anticorps est strictement spécifique d'un antigène bien déterminé et qu'il est possible de disposer de CGR ne possédant pas cet antigène, il est possible d'y recourir, à condition que ces globules rouges : 1) ne soient pas porteurs d'antigènes contre lesquels le malade possède déjà des allo-anticorps pouvant entraîner une hémolyse allo-immune ; et 2) ne soient pas susceptibles de provoquer une allo-immunisation pouvant être ultérieurement dangereuse et compromettre l'avenir transfusionnel et obstétrical. Le plus souvent donc, on a recours à des CGR compatibles, dans les systèmes Rh et Kell, avec le malade. L'épreuve de compatibilité entre ces globules rouges et le sérum du receveur est presque toujours positive. Elle doit être faite à la température (ou aux températures) de fixation et d'activité des auto-anticorps détectés.

Température des CGR transfusés

Un certain nombre d'auteurs recommandent qu'en présence d'agglutinines froides ou d'anticorps biphasiques, on transfuse des globules rouges portés à 37 °C, grâce à un dispositif de réchauffement de la tubulure au lit du malade. Même s'il n'existe pas de preuve scientifique de l'utilité de cette mesure, elle a pu paraître bénéfique. De même, la température de la pièce doit être éventuellement élevée au-dessus de celle à laquelle les auto-anticorps peuvent être nocifs.

Surveillance de la transfusion

Elle doit être extrêmement étroite. Il est prudent de surveiller particulièrement les dix premières minutes de la transfusion et, si l'état du patient le permet, de respecter à cette phase un débit de perfusion lent, de l'ordre de

2 ml/min. La surveillance biologique permet de s'assurer de l'efficacité de la transfusion par le dosage de l'Hb dans l'heure qui suit la fin de la transfusion.

La surveillance biologique ultérieure comporte en particulier la recherche minutieuse et répétée de l'apparition d'allo-anticorps et de la non-modification de la spécificité des auto-anticorps.

Situations d'extrême urgence

Il faut transfuser les CGR nécessaires sans avoir la totalité des résultats des examens. Il est toutefois recommandé, et cela est pratiquement toujours possible, de réaliser les deux prélèvements nécessaires à la détermination des groupes sanguins ABO et Rh D (RH1), et de réaliser les tests correspondants. Il est indispensable d'effectuer avant transfusion tous les prélèvements nécessaires à l'analyse des auto-anticorps. Un danger vital immédiat autorise la transfusion de CGR avant les résultats de la recherche d'allo-anticorps, qui prend du temps du fait de la présence des auto-anticorps circulants.

Transfusion au cours des AHA immuno-allergiques médicamenteuses ou par agents chimiques, agents physiques et venins

En cas d'AHA immuno-allergique médicamenteuse, le traitement médicamenteux doit être arrêté (ce qui peut être difficile chez certains patients). Des agents divers peuvent provoquer des anémies aiguës parfois très sévères nécessitant des transfusions d'urgence, voire la réalisation d'exsanguino-transfusions.

Du point de vue transfusionnel, les mêmes problèmes se posent que dans les AHA auto-immunes : difficulté possible du groupage et de la recherche des allo-anticorps.

Transfusion au cours de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Dans les conditions actuelles de préparation des CGR, l'utilisation systématique de CGR déplasmatisés n'est plus justifiée. Les CGR doivent être déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998) et phénotypés. Seule une inefficacité transfusionnelle faisant craindre la responsabilité de l'apport de complément par la transfusion peut faire recourir à des CGR déplasmatisés.

La transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique (en dehors des hémopathies et des tumeurs malignes, des aplasies médullaires et des anémies hémolytiques)

Quels sont les signes de mauvaise tolérance d'une anémie chronique, qui justifient la transfusion de globules rouges ?

En cas d'anémie chronique, quels patients asymptomatiques doivent être transfusés en globules rouges et dans quelles circonstances cliniques ?

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

Symptômes d'anémie chronique

Les principaux signes cliniques d'intolérance sont représentés par l'asthénie, l'irritabilité, les palpitations, la dyspnée d'effort, les céphalées et les vertiges. Le caractère subjectif et non spécifique de ces différents signes explique probablement leur absence de corrélation avec la concentration d'Hb. De plus, les symptômes peuvent être liés à la maladie causale. Enfin, la tolérance clinique est très variable d'un individu à l'autre et varie selon son activité physique.

Il n'existe pas d'étude permettant de valider ces symptômes cliniques classiques en tant qu'indication à transfuser des CGR. C'est souvent la correction des symptômes par la transfusion et leur réapparition lors de la diminution de la concentration d'Hb qui permettent de les rattacher à l'anémie et de guider l'indication transfusionnelle.

Enquête diagnostique

L'enquête diagnostique à la recherche de la cause de l'anémie doit être systématique. À l'exception d'une mauvaise tolérance clinique évidente de l'anémie, cette enquête est le plus souvent réalisable avant toute transfusion et peut permettre de l'éviter.

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 B12 ;
- la compensation d'une carence en folates ;
- l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante chez les insuffisants rénaux chroniques (AMM dans cette indication) ;
- l'arrêt d'un médicament hématotoxique ;
- le traitement d'une maladie inflammatoire.

Indications transfusionnelles

Indication des transfusions de CGR

La détermination isolée de la concentration d'Hb ne permet pas de poser l'indication d'une transfusion de CGR. De plus, cette concentration doit être interprétée en fonction de l'état d'hydratation du patient, en particulier chez le sujet âgé.

Au cours d'une anémie chronique, l'indication d'une transfusion de CGR doit être discutée en fonction :

- de sa sévérité, jugée sur l'hémoglobininémie et la tolérance clinique, en tenant compte des mécanismes compensateurs du patient (adaptabilité du débit cardiaque en particulier) ;
- de sa cause et de son mode d'installation ;
- des alternatives possibles à la transfusion ;
- du rapport bénéfice/risques de la transfusion pour le patient.

Seuil des transfusions de CGR

Il n'existe aucune étude randomisée, ni même contrôlée, qui permettrait d'étayer des recommandations sur le seuil de transfusion de CGR au cours des anémies chroniques. Cependant, la littérature offre un nombre important d'éditoriaux ou de mises au point qui témoignent de l'existence d'un accord professionnel fort. Une concentration d'Hb de 8 g/dl est le seuil sur lequel on s'accorde habituellement pour transfuser si l'anémie est mal tolérée.

En pratique, l'attitude transfusionnelle peut être plus nuancée :

- . Si la concentration d'Hb est supérieure à 10 g/dl (Ht : 30 %), les signes cliniques d'intolérance sont rarement présents, fonction des pathologies associées. L'indication de la transfusion est exceptionnelle, dès lors qu'il n'existe pas de défaillance des mécanismes compensateurs cardio-pulmonaires.
- . Si la concentration d'Hb est comprise entre 8 et 10 g/dl, les signes cliniques d'intolérance sont inconstants et l'indication de la transfusion est en fait rare, en l'absence de défaillance des mécanismes compensateurs cardio-pulmonaires.
- . Lorsque la concentration d'Hb est comprise entre 6 et 8 g/dl, les signes cliniques sont variables, fonction de la mise en jeu possible des mécanismes compensateurs. Si les signes cliniques de mauvaise tolérance sont absents, l'indication de la transfusion n'est discutée qu'en cas d'affections cardio-pulmonaires. En revanche, lorsqu'ils sont présents, la transfusion est souvent nécessaire.
- . Lorsque la concentration d'Hb est inférieure à 6 g/dl, les signes cliniques d'intolérance sont fréquents et conduisent habituellement à transfuser, sauf dans certains cas particuliers où une anémie très sévère peut être bien tolérée (anémie de Biermer, certaines anémies hémolytiques chroniques, anémie de l'insuffisance rénale chronique).

Indications selon la cause de l'anémie

Pour les anémies par carence en vitamine B12, en acide folique ou en fer, l'indication de la transfusion de CGR est exceptionnelle. La correction du déficit suffit habituellement à corriger progressivement l'anémie et à en faire disparaître les symptômes.

En particulier, l'anémie de Biermer peut s'accompagner d'une concentration d'Hb extrêmement faible (jusqu'à 3 g/dl) avec une bonne tolérance clinique, sans nécessiter de transfusion de CGR. La transfusion, si l'indication en est retenue, doit alors être réalisée très lentement, sur la base d'un seul CGR, du fait du risque de défaillance cardiaque par surcharge volémique (accord professionnel fort).

Indications en fonction de l'âge et du terrain

Les études de qualité font notablement défaut pour définir les indications des transfusions de globules rouges en fonction de l'âge et du terrain.

Patients âgés

Les signes cliniques peuvent être marqués par une atypie ou une symptomatologie d'emprunt (malaise, chute, confusion, etc.). Au-delà de 60 ans, les mécanismes compensateurs, cardiaque et vasomoteur périphérique, sont fréquemment altérés : les personnes âgées adaptent difficilement leur débit cardiaque à leurs besoins métaboliques. Par ailleurs, chez les patients âgés qui ont une courte espérance de vie, les risques, à long terme, de la transfusion sont à mettre en balance avec le bénéfice à court terme qu'elle peut apporter. De ce fait, il est habituel de ne pas hésiter à augmenter leur seuil transfusionnel pour améliorer leur état cardio-circulatoire, notamment lorsque existent des pathologies associées, en particulier coronarienne et cérébrale.

En fait, aucune étude ne permet de définir l'attitude optimale à adopter au cours des anémies chroniques nécessitant des transfusions itératives.

Plus encore que chez les autres patients, il faut tenir compte, chez le sujet âgé, du risque de surcharge volémique et de ses conséquences (œdème aigu du poumon) dans la prescription de la quantité de CGR à transfuser et de la vitesse de transfusion, notamment en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.

Grossesse

En raison de l'augmentation du volume plasmatique, la concentration d'Hb diminue en fin de grossesse de 5 à 10 %. Cette diminution est physiologique. Une concentration d'Hb inférieure à 11 g/dl constitue une anémie. Elle nécessite systématiquement des explorations pour en préciser la cause, puis la traiter. Le plus souvent, il s'agit d'une carence en fer ou en folates, facilement corrigeable et que l'on peut prévenir en fin de grossesse.

Pathologies cardiaques

Toute baisse de la concentration d'Hb peut engendrer ou aggraver une ischémie myocardique. La majorité des manifestations coronariennes d'origine anémique paraît se manifester chez des sujets atteints d'une pathologie coronarienne sténosante. L'anémie chronique est généralement bien tolérée chez l'insuffisant cardiaque.

Autres pathologies

Aucun travail rigoureux n'a été mené chez les patients anémiques, en particulier âgés, ayant une insuffisance respiratoire chronique, une pathologie artérielle, en particulier périphérique, ou une affection cérébrale

vasculaire ou dégénérative, permettant de définir les indications optimales éventuelles des transfusions de CGR.

Quels sont les examens biologiques à pratiquer en cas d'anémie chronique avant transfusion de globules rouges ?

En dehors des examens prétransfusionnels réglementairement indispensables à la distribution des CGR, les examens biologiques suivants doivent être effectués avant transfusion de globules rouges :

- la numération globulaire, la concentration d'Hb et l'Ht ;
- le taux des réticulocytes pour préciser le caractère régénératif ou non de l'anémie chronique ;
- chez le sujet âgé, l'interprétation de la concentration d'Hb doit tenir compte de l'état d'hydratation, d'où l'intérêt de la détermination concomitante de la protidémie, de la natrémie en cas de perte hydrique isolée, et surtout de la recherche d'une insuffisance rénale fonctionnelle ;
- lorsqu'ils sont justifiés par l'enquête étiologique ou la thérapeutique transfusionnelle, les examens qui peuvent être modifiés par l'apport de globules rouges homologues, en particulier le phénotype érythrocytaire, l'électrophorèse ou les autres tests exploratoires de l'Hb, les dosages des enzymes érythrocytaires. Le test de Coombs direct, s'il est positif, n'est pas négativé par la transfusion de globules rouges homologues, mais son interprétation est rendue difficile en l'absence de test prétransfusionnel : il est donc préférable de le réaliser avant toute transfusion, s'il est indiqué.

Les résultats des examens suivants ne semblent pas modifiés par la transfusion de globules rouges :

- le dosage du fer sérique, de la saturation de la sidérophiline et de la ferritinémie, du moins immédiatement après transfusion. Cependant, un CGR apporte 100 à 250 mg de fer lié à l'Hb, alors que la perte ferrique n'est que de 1 mg par jour chez l'homme, ce qui perturbe le bilan du fer et, de manière différée, les résultats des dosages ;
- les dosages de l'acide folique et de la vitamine B12. La transfusion n'en modifie pas les résultats dans un délai de 1 à 14 jours.

Quelle doit être la vitesse de correction d'une anémie chronique par transfusion de globules rouges, et quels sont les éléments permettant d'apprécier cette correction ?

- La vitesse de la transfusion doit être lente pendant les 15 premières minutes (≤ 5 ml/min), puis peut être augmentée (jusqu'à 10 ml/min) en l'absence de signes cliniques d'intolérance. En cas de surcharge volémique, notamment au cours de l'insuffisance cardiaque, elle reste lente (≤ 5 ml/min) ; la position demi-assise et l'emploi de diurétiques peuvent alors être indiqués.
- La quantité de CGR à transfuser peut être calculée selon la formule précédemment définie dans le chapitre concernant l'anémie aiguë (p. 40).

Aucune formule, aucune règle publiée ne permet d'évaluer la quantité de CGR à transfuser en cas d'indication chez un patient âgé de plus de 70 ans.

La transfusion de globules rouges en néonatalogie

En néonatalogie, si l'on envisage de transfuser des globules rouges, quelles règles doit-on respecter concernant les transformations et les qualifications des produits, et concernant la durée de conservation des produits ?

Transformations

Transformation « addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide »

Chez le nouveau-né, la quantité de solution SAGM effectivement injectée est en règle générale très inférieure au seuil de toxicité estimé de ses divers composants. Les CGR SAGM doivent donc être couramment utilisés comme chez l'adulte.

Le calcul de la quantité à transfuser doit tenir compte de la légère diminution de l'Ht (≥ 0 à 65 % au lieu de 75 à 80 %) liée à l'utilisation du milieu SAGM. Le volume à transfuser est ainsi de 17 à 20 ml/kg.

La seule situation clinique dans laquelle les CGR SAGM ne sont pas utilisés est la transfusion massive (6 l masse sanguine), qu'il s'agisse d'exsanguino-transfusion, d'ECMO ou d'AREC. Cette contre-indication résulte d'un accord professionnel fort.

Transformation « déleuocytation »

Il existe un accord professionnel fort pour utiliser systématiquement des CGR déleuocytés en cas de transfusion au nouveau-né. La déleuocytation est désormais obligatoire en France depuis le 1^{er} avril 1998. Rappelons que la déleuocytation n'est pas suffisante pour assurer la prévention de la GVH post-transfusionnelle.

Transformation « déplasmatisation »

- L'utilisation de CGR déplasmatisés est préconisée en cas d'entérocolite associée à une polyagglutinabilité

T¹. Cependant, la déplasmatisation rend impossible, pour des raisons techniques, la réalisation de « préparations pédiatriques ». Il faut donc mettre en balance l'intérêt de la déplasmatisation avec celui de la « préparation pédiatrique », c'est-à-dire celui du recours au donneur unique.

- En raison de la présence d'anticorps maternels IgG dans le sang du fœtus avant l'accouchement et jusqu'à 3 mois après la naissance, les globules rouges transfusés doivent être compatibles avec le groupe ABO de l'enfant et celui de la mère. Cette situation peut conduire, en particulier en cas de transfusion massive (exsanguino-transfusion), à utiliser la déplasmatisation pour réduire la concentration d'anticorps anti-A et/ou anti-B du CGR.

De manière générale, lorsque le produit à transfuser contient dans le plasma un anticorps potentiellement dangereux pour le nouveau-né et s'il n'y a pas d'alternative, la déplasmatisation du CGR s'impose.

Transformation « cryoconservation »

La cryoconservation n'a pas d'indication spécifique en néonatalogie.

Transformation « irradiation par les rayonnements ionisants »

- L'irradiation des CGR est recommandée en cas de transfusion intra-utérine, d'exsanguino-transfusion et de transfusion massive (≥ 1 masse sanguine) chez le prématuré.

Son intérêt est moins établi en cas de transfusion massive ou d'exsanguino-transfusion du nouveau-né à terme (une seule observation de GVH publiée après ECMO), ainsi qu'en cas de transfusion de petit volume chez le prématuré.

- Elle est obligatoire en cas de transfusion de CGR issus de dons dirigés intrafamiliaux, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur (obligation réglementaire).

¹ Dans cette pathologie exceptionnelle, une neuraminidase bactérienne induit l'expression, à la surface des hématies, d'un antigène (antigène T) contre lequel tout individu adulte possède des anticorps naturels d'isotype IgM. La déplasmatisation permet de prévenir l'hémolyse des hématies du nouveau-né par ces anticorps.

- L'irradiation présente l'inconvénient de favoriser le relargage de potassium lors de la conservation des CGR irradiés. Cette observation a conduit certains auteurs à recommander de n'irradier que peu de temps avant la transfusion.

Transformation « préparation pédiatrique »

Son intérêt est de ne recourir qu'à un seul donneur si des transfusions multiples de globules rouges sont nécessaires.

Transformation « réduction de volume »

Elle peut être utilisée dans deux circonstances :

- lorsque le contrôle du volume injecté doit être rigoureusement respecté ; il peut être utile de préparer un CGR dont l'Ht est parfaitement connu ;
- en cas de transfusion massive, lorsqu'on désire éliminer la majeure partie de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide.

Transformation « sang total reconstitué »

Elle est essentiellement indiquée pour la réalisation d'exsanguino-transfusions, d'AREC et d'ECMO. La reconstitution se fait habituellement avec du PFC pour prévenir les troubles de la coagulation que pourrait induire l'utilisation de l'albumine à 4 %. En fait, il n'existe pas d'étude disponible montrant les bénéfices et les inconvénients de chacun de ces produits.

Rappelons ici que la seule indication du « sang total » reste la transfusion massive chez le nouveau-né, à condition que les groupes ABO du nouveau-né et de la mère permettent l'utilisation de globules rouges et de plasma du même groupe.

Qualifications

Qualification « phénotypé »

Le respect du phénotype Rh Kell est systématique chez tous les nouveau-nés de sexe féminin (obligation réglementaire).

En présence d'un anticorps anti-érythrocytaire (provenant de la mère), le respect du phénotype Rh Kell, voire étendu à d'autres antigènes, s'impose quel que soit le sexe du nouveau-né.

Qualification « compatibilisé »

En présence d'anticorps anti-érythrocytaires (provenant de la mère), et pour une sécurité optimale, la compatibilité doit être réalisée vis-à-vis du sérum de la mère ou de l'enfant.

Qualification « CMV négatif »

Le risque d'infection à CMV post-transfusionnelle est particulièrement important chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel, dont la mère est séronégative pour le CMV. La qualification « CMV négatif » est donc indiquée.

Cependant, la déleucocytation donne des résultats comparables à la qualification CMV négatif en terme de réduction du risque d'infection post-transfusionnelle par le CMV. Ces deux méthodes ont des causes d'échec potentiel différentes. Il n'existe pas de données permettant d'établir que l'une est meilleure que l'autre, ni que l'association des deux est plus efficace que l'une ou l'autre employée isolément. Il est donc possible, dans les situations où la sélection immunologique d'un CGR est primordiale et où le (ou les) donneur(s) compatible(s) est (sont) CMV positif(s), d'utiliser les CGR correspondants, sous réserve d'une déleucocytation rigoureuse.

Transfusion de globules rouges conservés moins de 7 jours

Les indications reconnues des transfusions des produits conservés moins de 7 jours sont (accord professionnel fort) :

- la transfusion massive (≥ 1 masse sanguine) en cas de perte volémique aiguë ;
- l'exsanguino-transfusion ;
- les transfusions réalisées dans le cadre des techniques d'épuration extra-corporelle du CO₂ : AREC et ECMO ;
- les détresses respiratoires non contrôlées par la thérapeutique, même si les bénéfices attendus dans cette indication ne sont pas démontrés (il est impossible sur les plans éthique et pratique de réaliser des études pour les établir formellement).

En cas d'exsanguino-transfusion, d'AREC ou d'ECMO, certaines équipes recommandent même l'utilisation de produits conservés moins de 3 jours.

Dans toutes les autres indications, il est possible d'utiliser des CGR conservés plus de 7 jours sans effets néfastes chez le nouveau-né.

**Quelles sont les conséquences sur le transport en oxygène du type d'hémoglobine ?
Quelles règles peut-on en tirer pour la transfusion de globules rouges ?**

L'affinité de l'Hb fœtale (Hb F) pour l'O₂ est plus importante que celle de l'Hb adulte. Le corollaire de cette plus grande affinité de l'Hb F pour l'O₂ est que la quantité d'O₂ libérée par l'Hb F est moins importante que celle délivrée par l'Hb de type adulte à PO₂ capillaire périphérique égale. L'affinité élevée de l'Hb F pour l'O₂ facilite l'oxygénation du fœtus, mais il n'en est pas de même dans la vie extra-utérine, sauf peut-être dans les grandes hypoxémies. L'adaptation vers une courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, plus favorable aux conditions extra-utérines, demande environ 3 mois pour rejoindre une courbe de dissociation voisine de celle de l'adulte.

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'O₂, alors que l'effet de l'érythropoïèse spontanée est beaucoup plus progressif. En revanche, dans les situations d'hypoxémie tissulaire extrêmes, le relargage d'O₂ serait sans doute supérieur à celui assuré par l'Hb adulte. De plus, le remplacement de l'Hb F par de l'Hb adulte lors de transfusions itératives s'accompagne d'une nette diminution de l'érythropoïèse spontanée, liée à une inhibition de la production endogène d'érythropoïétine. Les transfusions itératives de petits volumes d'Hb adulte finissent au bout du compte par retarder le développement normal de l'érythropoïèse.

Quels sont les avantages, les inconvénients, les conditions de réalisation et les indications des différents types de don de globules rouges ?

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'ETS et le service de néonatalogie 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 (recommandation de grade B).

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-fœtale.

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.

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.

Quelles sont les indications des transfusions de globules rouges ? Peut-on déterminer un seuil transfusionnel ? Par quels examens le mesurer ? Quelles sont les indications transfusionnelles en réanimation néonatale, pour améliorer le transport d'oxygène et pour corriger un collapsus ? À quel seuil doit-on alors transfuser ? Quelles sont les indications de la transfusion de globules rouges au cours de l'AREC et de l'ECMO ? Quels sont les symptômes de l'anémie chez un grand prématuré ? À quel seuil doit-on transfuser en fonction de ces symptômes ? Doit-on transfuser un grand prématuré asymptomatique, et à quel seuil ?

Seuil transfusionnel

En néonatalogie, la détermination d'un seuil transfusionnel se heurte : a) à la validation des indications cliniques de la transfusion ; et b) à des difficultés techniques de mesure de l'anémie.

Il n'existe pas actuellement dans la littérature de données permettant de définir un seuil transfusionnel unique chez le nouveau-né à terme ou prématuré.

L'indication de la transfusion de globules rouges dépend :

- de l'âge gestationnel ;
- de l'âge postnatal ;
- de la rapidité de survenue de l'anémie ;
- de l'existence de signes cliniques.

Il existe différentes situations cliniques dans lesquelles des recommandations ont été proposées, avec généralement un accord professionnel fort, sur la concentration d'Hb ou l'Ht à maintenir.

- À la phase aiguë initiale, chez un nouveau-né prématuré ayant une pathologie respiratoire exigeant une oxygénothérapie et une ventilation mécanique, un Ht < 35-40 % ou une Hb < 13 g/dl sont une indication transfusionnelle.
- Dans les autres situations, les indications s'apprécient en fonction :

- de la concentration d'Hb et de l'Ht ;
- de la présence de signes de régénération médullaire (taux de réticulocytes) ;
- des signes cliniques habituellement rapportés à la mauvaise tolérance de l'anémie aiguë (existence d'apnées ou d'une tachypnée, existence d'accès de bradycardie ou de tachycardie, diminution d'activité, difficultés d'alimentation, absence de prise pondérale correcte) ;
- de l'existence d'une oxygénothérapie.

Des critères validés permettant d'apprécier la gravité de l'anémie chez les nouveau-nés font actuellement défaut. Des études sont souhaitables pour les définir.

Mesure de l'anémie

La littérature ne fournit pas de définition ou de marqueur biologique de l'anémie du nouveau-né qui soit à la fois fiable et utilisable en pratique médicale courante. Il n'existe pas de test diagnostique de référence, clinique ou de laboratoire, qui puisse apprécier le défaut d'oxygénation véritablement lié à l'anémie et qui puisse désigner quel prématuré va bénéficier d'une transfusion.

L'Ht ou l'hémoglobininémie ne sont pas bien corrélés aux symptômes de l'anémie et à l'évolution de ces symptômes après transfusion.

Il est établi que la détermination capillaire de l'Ht du prématuré n'est pas bien corrélée à sa masse de globules rouges. L'Ht reflète à la fois la masse globulaire et le volume plasmatique, et il n'est pas directement proportionnel à la capacité de transport sanguin d'O₂. De plus, chez le prématuré malade, il existe un état d'hyperperméabilité capillaire à l'origine d'une extravasation plasmatique, qui explique que l'Ht ne soit pas un bon reflet du volume sanguin et de la capacité de transport de l'O₂.

La détermination de l'Ht par un prélèvement capillaire périphérique donne des valeurs supérieures (de $3,7 \pm 2,7$ %) à celles obtenues lors de la détermination de l'Ht par voie veineuse. Le réchauffement du talon avant le prélèvement capillaire réduit cette différence.

Les études comparant l'hémoglobinémie et l'Ht font défaut en néonatalogie. La concentration d'Hb est supposée être très liée au taux d'Ht (Hb = 13 g/dl correspond à Ht = 40 %, Hb = 10 g/dl à Ht = 30 %). En pratique, la concentration d'Hb et l'Ht sont utilisés pour apprécier l'anémie du nouveau-né.

La masse des globules rouges (*red cell volume* ou RCV) est corrélée à l'Ht : $Ht = RCV / (RCV + \text{volume plasmatique})$ ou encore $Ht = RCV / \text{volume sanguin}$. Le RCV est une mesure unique appréciant à la fois l'Ht et le volume sanguin. Il est établi qu'un RCV inférieur à 25 ml/min est une valeur seuil en dessous de laquelle apparaît, au repos, une augmentation du débit cardiaque. Il est considéré par certains comme le paramètre logique permettant d'apprécier les besoins transfusionnels du nouveau-né. Il est supposé que le RCV doit être maintenu la première semaine de vie aux alentours de 45 ml/kg et à l'âge de 8-10 semaines aux alentours de 30 ml/kg. Malheureusement, les techniques de détermination du RCV du nouveau-né existent, mais ne sont pas utilisables en pratique néonatale courante.

Indications des transfusions de globules rouges pour améliorer le transport d'oxygène et pour corriger un collapsus

Chez le nouveau-né en détresse respiratoire sévère, en particulier qui nécessite un support ventilatoire, il est habituel de maintenir une concentration d'Hb supérieure à 13 g/dl. L'objectif est d'améliorer à la fois le transport en O₂ par augmentation du contenu artériel en O₂ et la délivrance tissulaire en O₂ par une transfusion de globules rouges contenant de l'Hb de type adulte moins affine que l'Hb F. Quoique ces pratiques soient largement recommandées, il n'existe pas de preuves indiscutables de leur efficacité. Des études fondées sur la mesure de TaO₂ et de la consommation en O₂ sont nécessaires pour valider cette recommandation.

Une perte sanguine brutale, supérieure à 10 % du volume sanguin circulant, est également une indication recommandée.

Un collapsus dont l'origine n'est pas hémorragique n'est pas une indication reconnue de transfusion de globules rouges. Le maintien de la volémie par le remplissage vasculaire prime et fait le plus souvent surseoir à la transfusion.

Indications des transfusions de globules rouges en cas d'AREC et d'ECMO

Au cours de l'ECMO et de l'AREC, les transfusions de globules rouges sont indiquées à la fois pour amorcer le circuit de circulation extra-corporelle (*priming*), dont le volume est d'environ 300 ml, et pour compenser les pertes sanguines et optimiser le transport en O₂

Pour le *priming*, il est recommandé d'utiliser de préférence du sang total, sinon du sang reconstitué avec du PFC. Les globules rouges transfusés doivent être ABO Rh compatibles, phénotypés pour les filles, compatibilisés avec le sang de la mère ou de l'enfant, irradiés et déleucocytés. Pour optimiser la délivrance de l'oxygène (taux plus élevé de 2-3 DPG) et pour réduire le taux de potassium dans le surnageant, il paraît logique de préconiser l'utilisation de sang conservé moins de 3 jours. Certains auteurs ont préconisé la déplasmatisation des globules rouges, par crainte de l'administration de fortes quantités de milieu de conservation.

En cas de déglobulisation au cours de l'ECMO, les indications des transfusions de globules rouges sont celles recommandées au cours des détresses respiratoires sévères du nouveau-né (transfusion à une concentration d'Hb inférieure à 13 g/dl) et/ou en cas de perte sanguine brutale (transfusion en cas de perte sanguine supérieure à 10 % du volume sanguin circulant total).

Symptômes de l'anémie

Certaines manifestations cliniques sont supposées être les reflets d'une anémie du grand prématuré : dyspnée, tachycardie, tachypnée, difficultés d'alimentation, diminution de l'activité, pâleur. D'autres manifestations, comme les apnées, les épisodes de bradycardie, l'absence de gain pondéral ont également été attribuées à l'anémie. Certaines études remettent en cause le lien entre anémie et apnée, anémie et accès de bradycardie. L'usage retient cependant comme symptômes d'anémie les manifestations cliniques citées précédemment.

L'effet de la transfusion de globules rouges sur ces signes cliniques fait l'objet d'études aux résultats très contradictoires : certaines études montrent un bénéfice pour l'enfant transfusé, d'autres études n'en objectivent aucun. Les raisons de ces discordances sont multiples : absence de moyen diagnostique biologique simple et fiable de l'anémie du prématuré, absence de définition univoque du signe clinique étudié, absence de description du signe clinique étudié dans une population non anémique, absence de

randomisation du traitement par transfusion, effectif non suffisant des cohortes étudiées. Au total, aucun article n'a de niveau de preuve suffisant pour établir la responsabilité de l'anémie dans la survenue du signe clinique étudié, ni surtout l'efficacité de la transfusion sur leur évolution.

Transfusion chez le prématuré

- Il n'existe pas de validation scientifique des critères de transfusion de globules rouges chez le prématuré ou le nouveau-né à terme. Des recommandations ont été émises par diverses sociétés médicales anglo-saxonnes. Ces recommandations s'accordent sur la nécessité de transfuser le nouveau-né à terme ou prématuré devant la conjonction de signes cliniques supposés liés à l'anémie et d'une concentration d'Hb ou d'un Ht bas. Le seuil est le plus souvent fixé à 7-8 g/dl d'Hb (Ht : 22 à 24 %).

La nécessité de transfuser un nouveau-né ou un prématuré pour maintenir un certain seuil d'Hb ou d'Ht n'est pas reconnue en l'absence de manifestations cliniques supposées liées à l'anémie et/ou d'un taux anormalement bas de réticulocytes.

- Plus récemment, les essais thérapeutiques utilisant l'érythropoïétine au cours de l'anémie du prématuré ont fourni des informations sur les pratiques transfusionnelles en dehors du monde anglo-saxon. Ces informations sont par ailleurs plus spécifiques de la grande prématurité. Les concentrations d'Hb seuils sont variables selon les études (de 8 à 14 g/dl). Il apparaît que l'âge de l'enfant au moment de la transfusion sert à établir des seuils transfusionnels. Cette notion n'apparaît pas dans les recommandations anglo-saxonnes. L'indication de transfusion pour maintenir un certain seuil d'Hb ou d'Ht est également retenue par la majorité des auteurs. Mais, là encore, ces études ne mentionnent pas la validité de ces pratiques transfusionnelles, notamment en ce qui concerne la transfusion sanguine au vu d'un taux bas isolé d'Ht.

Au total, si certains auteurs semblent retenir la notion de seuil transfusionnel chez le grand prématuré asymptomatique, aucune validation scientifique de cette attitude n'est reconnue.

Indications et modalités de la transfusion et de l'exsanguino-transfusion chez le fœtus **Indications et modalités de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né**

Indications et modalités de la transfusion et de l'exsanguino-transfusion chez le fœtus

Indications

Le but de la transfusion intra-utérine est de corriger l'anémie et, ainsi, d'améliorer l'oxygénation tissulaire fœtale dans le but de prolonger la durée de la grossesse.

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. Plus rarement, l'anémie fœtale est liée à une infection par le parvovirus B19 ou à une hémorragie fœto-maternelle massive.

Les indications doivent tenir compte des risques inhérents à la transfusion fœtale :

- risque interventionnel fœtal, qui peut être évalué entre 1 et 3 % en terme de létalité ;
- risque de réactivation de l'allo-immunisation fœto-maternelle du fait de l'abord vasculaire fœtal, notamment lorsqu'il est transplacentaire, car il peut mettre en communication les circulations fœtale et maternelle ;
- risque infectieux post-transfusionnel pour la mère, qui peut être lié à l'injection de globules rouges dans les lacs sanguins maternels, à une hémorragie fœto-maternelle ou à un saignement intra-amniotique.

L'indication de prélèvement sanguin fœtal et la date de sa réalisation sont établies sur un faisceau d'arguments incluant :

- l'existence ou non d'œdèmes fœtaux ou d'anasarque fœto-placentaire à l'échographie ;
- le Δ de densité optique de la bilirubine à 450 nm (ΔOD_{450}) dans le liquide amniotique s'il est rapidement croissant (diagramme de Liley) ;
- une discordance entre la concentration sérique d'allo-anticorps maternels et les résultats du ΔOD_{450} ;
- les antécédents obstétricaux et, en particulier, le terme auquel est survenue une éventuelle complication d'allo-immunisation lors d'une grossesse antérieure ;

- la nécessité d'obtenir le groupe sanguin fœtal (mais il peut aussi être obtenu aujourd'hui par PCR sur les cellules du liquide amniotique) ;
- l'existence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal évoquant une mauvaise tolérance de l'anémie du fœtus.

Les indications transfusionnelles sont déterminées en fonction de la concentration en Hb chez le fœtus et, en cas de transfusions itératives, de sa cinétique d'évolution. Aucune étude contrôlée ne valide un seuil à partir duquel les bénéfices de la transfusion apparaissent supérieurs à ses inconvénients. Les seuils les plus couramment utilisés sont une concentration en Hb chez le fœtus inférieure :

- à 10 g/dl (ou un Ht fœtal inférieur à 30 %). Ce seuil est cependant discutable car il ne tient pas compte de l'âge gestationnel ;
- à 7 g/dl au 2^e trimestre ou à 9 g/dl au 3^e trimestre ;
- à - 2 DS par rapport aux normes pour l'âge gestationnel.

Modalités

La transfusion intravasculaire nécessite un personnel expérimenté, mais apparaît plus performante que la transfusion intrapéritonéale, qui ne doit être réalisée que si la transfusion intravasculaire est impossible.

Un accord se dégage pour définir les caractéristiques des CGR qui doivent être utilisés :

- de moins de 5 jours, dont le contenu en Hb ou l'Ht (si possible autour de 80 %) sont connus ;
- de groupe O, non isogroupes, dépourvus d'hémolysine ;
- compatibles avec le sérum de la mère, en respectant impérativement l'antigénocompatibilité dans les systèmes Rh et Kell, et éventuellement dans les autres systèmes reconnus immunogènes (Duffy, Kidd, Ss) ;
- irradiés ;
- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998) ;
- si possible CMV négatifs.

Pour une transfusion intravasculaire, le volume transfusionnel peut être déterminé sur le plan théorique par la formule :

$$\text{Volume à transfuser (en ml)} = \frac{([\text{Hb}] \text{ désirée} - [\text{Hb}] \text{ fœtale}) \times \text{VSFP}}{([\text{Hb}] \text{ du produit} - [\text{Hb}] \text{ désirée})}$$

[Hb] = concentration d'Hb

VSFP = volume sanguin fœto-placentaire

Le VSFP est de 90 à 120 ml/kg de poids fœtal. Il est habituellement procédé à une détermination pertransfusionnelle de la concentration en Hb du sang fœtal lorsque les 2/3 du volume théorique ont été transfusés. L'objectif final est en général fixé à une concentration d'Hb de 16 à 17 g/dl ou un Ht fœtal de 45 à 50 %. Des valeurs inférieures doivent être visées en cas d'anasarque fœto-placentaire.

- Il n'existe pas d'argument objectif dans la littérature pour préconiser une exsanguino-transfusion in utero plutôt qu'une transfusion simple chez un fœtus anémique ne présentant pas de signe d'anasarque fœto-placentaire. À partir de la date de viabilité fœtale, une surveillance du bien-être fœtal est nécessaire durant les heures qui suivent la transfusion in utero.

Indications et modalités de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né

Indications

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 et d'épurer la bilirubine libre.

Dans la maladie hémolytique du nouveau-né, et en particulier l'immunisation Rh, il n'existe pas dans la littérature suffisamment de données validant de façon formelle un seuil de bilirubinémie à partir duquel l'exsanguino-transfusion est indiquée pour éviter le risque d'ictère nucléaire. Les seuils et abaques proposés pour les concentrations de bilirubine totale ou de bilirubine non liée à l'albumine sont variables et controversés, chez le nouveau-né à terme comme chez le prématuré.

La majorité des auteurs s'accorde pour retenir :

- un seuil d'indication de l'exsanguino-transfusion progressivement croissant avec l'âge postnatal jusqu'au 3^e jour de vie ;
- ce seuil est abaissé lorsque l'enfant est prématuré ou de faible poids de naissance, et lorsqu'il existe ou a existé des conditions susceptibles d'altérer la barrière hémato-encéphalique immature, telle qu'une souffrance fœtale aiguë ou une acidose métabolique.

Les valeurs retenues pour l'indication d'exsanguino-transfusion, chez le nouveau-né à terme ayant une immunisation Rh, à partir du 3^e jour, vont de 340 à 430 $\mu\text{mol/l}$ de bilirubine totale.

L'efficacité thérapeutique de l'exsanguino-transfusion dans la prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né ou de possibles troubles sensoriels liés à la toxicité de la bilirubine n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Une photothérapie efficace et contrôlée représente le traitement de première intention des cas d'hyperbilirubinémie néonatale. Elle permet souvent d'éviter le recours à l'exsanguino-transfusion. Il est possible que le développement du recours aux transfusions *in utero* puisse réduire encore à l'avenir les indications d'exsanguino-transfusion.

D'autres indications des exsanguino-transfusions ont été proposées, telles que les coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et certaines erreurs innées du métabolisme de révélation néonatale. Le traitement optimal des causes de CIVD tend à en faire disparaître les indications. Le traitement des erreurs innées du métabolisme s'oriente vers des techniques d'hémofiltration.

Modalités

Le sang total ou reconstitué à partir de CGR conservés moins de 5 jours et de PFC peut être utilisé. Pour certains, les produits utilisés doivent être conservés moins de 3 jours ; mais, il n'existe pas d'étude concluant à un meilleur rendement transfusionnel avec de tels produits.

Il est recommandé de recourir à des CGR :

- de groupe sanguin compatible avec ceux du nouveau-né ou de sa mère ;
- phénotypés Rh Kell pour les filles ;
- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998) ;
- irradiés. Cette dernière précaution est nécessaire chez le prématuré, mais peut être recommandée également chez le nouveau-né à terme.

La déplasmatisation des globules rouges peut représenter une alternative à l'utilisation de CGR conservés moins de 7 jours, en ce qui concerne notamment les risques attribués à la solution de conservation. Cette attitude n'a pas encore été évaluée en clinique.

Le recours à l'albumine humaine à la place du PFC pour la reconstitution du sang a été proposé. Mais, il n'existe pas d'étude établissant sa tolérance et son efficacité en matière de pouvoir tampon et de coagulation sanguine.

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.

Place du traitement par érythropoïétine recombinante

L'érythropoïétine a obtenu une AMM en néonatalogie depuis 1996. Les études publiées jusqu'à présent permettent de proposer comme modalités d'utilisation chez le grand prématuré :

- une administration précoce (début entre le 3^e et le 8^e jour), car l'effet de l'érythropoïétine sur la concentration d'Hb nécessite au moins 15 jours pour se manifester ;
- une dose de l'ordre de 750 U/kg.semaine, répartie en trois administrations par voie sous-cutanée ou intraveineuse ;
- un apport entéral précoce de fer, débutant à 2 mg/kg.j de fer élément, et progressant jusqu'à atteindre 6 à 8 mg/kg.j au bout de 15 jours de traitement par érythropoïétine si la tolérance digestive le permet.

Des études complémentaires restent indispensables pour définir les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement et les modalités optimales de son administration.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DES TRANSFUSIONS DE PLAQUETTES

Les différents produits plaquettaires disponibles et leurs indications

Quelles sont les indications et les contre-indications des différents produits plaquettaires¹ disponibles, de leurs transformations et de leurs qualifications ?

Produits de base et leurs indications relatives

Les deux produits « de base »

Il existe deux types de concentrés plaquettaires (CP) : le CP standard (CPS) et le CP d'aphérèse (CPA), qui diffèrent dans la façon dont ils sont prélevés et isolés à partir du donneur et par leur contenu en plaquettes (*Tableau I*).

Les CP² contiennent toujours un anticoagulant, le CPD (*citrate, phosphate, dextrose*) pour les CPS et l'ACD (*citric acid, citrate, dextrose*) pour les CPA. Il n'existe pas actuellement de procédure d'inactivation virale.

Le CPS provient de l'extraction in vitro des plaquettes contenues dans un don de sang total effectué dans les 24 heures précédentes

Cette extraction est obtenue après deux centrifugations successives, réalisées selon des paramètres qui définissent deux filières de production possibles. La première aboutit à un CP « issu de plasma riche en plaquettes », la seconde à un CP « issu de *buffy coat* », qui est en fait un produit appauvri en leucocytes.

¹ Il n'existe pas à proprement parler de « contre-indications » des différentes transformations et qualifications : en fait, il faut plutôt entendre ici « absence d'indication ». Les recommandations précisent seulement les patients chez qui les différentes préparations de plaquettes sont plus particulièrement indiquées.

² L'ancienne dénomination « unité de plaquettes » ne doit plus être utilisée.

Les données disponibles concernant les tests fonctionnels *in vitro* des plaquettes issues de chacune de ces deux filières sont discordantes, les auteurs les trouvant soit identiques, soit mieux préservées dans les CP « issus de *buffy coat* ».

Tableau I. Principales caractéristiques des CP, définies par la réglementation française et soumises au contrôle de qualité de l'établissement de transfusion sanguine (ETS) producteur.

	CPS	CPA
Volume (ml)	50 à 60	200 à 600
Contenu en plaquettes*	$\geq 0,5 \times 10^{11}$	$\geq 2 \times 10^{11}$ *****
Contenu « natif » en leucocytes**	$\leq 200 \times 10^6$	$\leq 600 \times 10^6$
Durée de conservation***	3 à 5 jours	24 heures ou 3 à 5 jours*****

Les catégories tarifaires définies par la réglementation française dépendent du contenu en plaquettes du CPA, lui-même fonction du type et de la programmation du séparateur utilisé et de la durée de l'aphérèse.

* Pour les CPS, il n'y a pas d'obligation réglementaire de dénombrer les plaquettes et d'inscrire le contenu en plaquettes sur la poche. Le contenu en plaquettes du CPA est toujours connu et inscrit sur la poche distribuée (obligation réglementaire). En cas de mélange de CPS (voir plus loin), le groupe de travail recommande que le contenu en plaquettes soit dénombré et inscrit sur la poche distribuée.

** Avant toute transformation, notamment déleucocytation. Pour les CPA, le type de séparateur utilisé peut influencer sur ces valeurs (déleucocytation assurée durant la séparation ou en fin de séparation).

*** Sous agitation douce et continue et température réglée à 20 ± 2 oC. Le nombre de jours dépend du type de plastique de la poche de conservation. Le décompte se fait à partir du jour et de l'heure du prélèvement.

**** Généralement $< 8 \times 10^{11}$ plaquettes.

***** La durée de conservation dépend du mode de préparation du CPA.

Une étude randomisée (chez des patients atteints de divers types d'hémopathies malignes) montre que la transfusion de CP « issus de *buffy coat* » s'accompagne significativement de moins de réactions fébriles non hémolytiques post-transfusionnelles comparativement à celle de CP « issus de plasma riche en plaquettes ».

En revanche, le rendement transfusionnel chez des volontaires sains ou des patients thrombopéniques stables est identique avec ces deux types de CP. C'est la raison pour laquelle nous ne les distinguerons pas ultérieurement et nous utiliserons pour les désigner le terme CPS.

Le CPA provient de l'extraction sélective des plaquettes, ex vivo, grâce à un séparateur de cellules qui restitue au donneur ses autres composants sanguins (don par aphérèse)

Les études réalisées sur les plaquettes issues de CPA montrent des perturbations discrètes des tests fonctionnels *in vitro*, mais des pourcentages de recirculation et des durées de vie après transfusion comparables d'un séparateur à l'autre et à ceux attendus par référence avec les CPS.

Indications relatives des CPS et des CPA

L'utilisation de CPA permet de diminuer le nombre de donneurs par transfusion (en dehors du nouveau-né chez qui un seul CPS peut suffire pour apporter la dose de plaquettes souhaitée), et de réduire ainsi le risque résiduel de contamination du receveur par des agents infectieux transmissibles.

Il n'y a pas d'étude démontrant que l'un des produits a plus de pouvoir hémostatique que l'autre.

En cas d'allo-immunisation contre des antigènes des systèmes HLA ou HPA (systèmes d'antigènes plaquettaires), l'obtention d'un meilleur rendement transfusionnel avec des CPA compatibles est démontrée. Mais, la transfusion d'un CPA compatible peut nécessiter un délai de 1 à 2 jours, voire plus, le temps d'organiser le don. En revanche, la prévention de l'allo-immunisation par les CPA, comparativement aux CPS, n'est pas démontrée.

Une seule étude randomisée (chez des patients atteints de divers types d'hémopathies malignes) existe, montrant une diminution significative des réactions fébriles non hémolytiques post-transfusionnelles équivalente avec des CPA et des CP « issus de *buffy coat* », comparativement aux CP « issus de plasma riche en plaquettes ».

CPA autologues

Les caractéristiques des CPA autologues sont les mêmes que celles des CPA homologues. Leurs indications ne sont pas clairement démontrées.

Différentes transformations et qualifications applicables aux produits de base

L'Encadré 1 résume les transformations et les qualifications possibles des CP.

Chez les patients recevant plusieurs types de produits sanguins labiles, il faut systématiquement veiller à assurer la cohérence des indications des différentes transformations et qualifications pour chaque produit prescrit.

Indications des différentes transformations

Le délai de péremption des CP transformés est de 6 heures en cas de préparation en système ouvert.

Encadré 1. Liste des transformations et des qualifications applicables aux CP.

Transformations
<ul style="list-style-type: none"> • Mélange de concentrés de plaquettes • Déleucocytation • Irradiation • Déplasmatisation • Cryoconservation • Réduction de volume • Préparation pédiatrique
Qualifications
<ul style="list-style-type: none"> • Phénotypé • Compatibilisé • CMV négatif

Transformation « mélange de concentrés plaquettaires »

L'utilisation, pour un acte transfusionnel donné, de plusieurs CP est facilitée par la réalisation par l'ETS d'un « mélange³ de concentrés plaquettaires », réalisé essentiellement à partir de CPS (12 au maximum), mais applicable aussi à deux CPA. Le mélange permet de n'avoir à manipuler qu'une seule poche au lit du malade. Sa réalisation est indispensable pour effectuer d'autres transformations des CPS (déleucocytation, réduction de volume, déplasmatisation). Elle entraîne une péremption du produit au bout de 6 heures.

Transformation « déleucocytation »

La déleucocytation permet de ramener le nombre de leucocytes en dessous de 10^6 dans le produit final (réglementation française). Certaines machines d'aphérèse, de technologie récente, permettent d'obtenir un

³ L'expression usuelle « pool de plaquettes » doit être abandonnée.

produit d'emblée déleucocyté. Mais le plus souvent, la déleucocytation est réalisée par filtration⁴ du produit de base après le don. La déleucocytation est réalisée par l'ETS ; la déleucocytation au lit du receveur, peu reproductible, n'est pas autorisée en France. Selon la technique utilisée pour la filtration, la durée de validité du produit déleucocyté sera soit celle du produit de départ, soit limitée à 6 heures après la filtration s'il y a eu rupture du circuit clos.

Indications

- Chez les patients susceptibles de recevoir des transfusions multiples de plaquettes, afin de prévenir l'allo-immunisation anti-HLA et la survenue d'un état « réfractaire » aux transfusions de plaquettes. Cette prévention est imparfaite. Elle est d'autant plus efficace que les patients n'ont pas d'antécédents d'allo-immunisation par grossesse ou transfusion antérieures. Il s'agit d'une recommandation de grade B.
- Chez les patients déjà allo-immunisés, il faut déleucocyter et choisir en plus un donneur compatible⁵ pour éviter l'inefficacité transfusionnelle et la survenue de réactions liées à la présence d'allo-anticorps anti-HLA (réactions fébriles non hémolytiques, syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle). Il s'agit d'une recommandation de grade C.
- Chez les patients devant recevoir des produits « CMV négatifs ». La réduction du risque de transmission transfusionnelle du CMV par la déleucocytation apparaît équivalente à celle offerte par les produits qualifiés CMV négatifs. Il s'agit d'une recommandation de grade B.
- Chez les nouveau-nés (accord professionnel fort).

Du fait de ces avantages attendus multiples, la déleucocytation est devenue systématique pour tous les produits plaquettaires homologues (comme pour tous les produits érythrocytaires homologues) à partir du 1^{er} avril 1998.

Transformation « irradiation par les rayonnements ionisants »

⁴ L'expression usuelle CP « filtré » doit être systématiquement abandonnée.

⁵ Alors que pour les transfusions de CGR, la déleucocytation seule est une mesure suffisante pour éviter les conséquences

Les CP sont exposés à une dose de rayonnements ionisants, minimale de 25 Gy et maximale de 45 Gy, afin de prévenir la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle. La date de péremption du produit transformé n'est pas modifiée.

Indications

Elles reposent sur des séries de cas ou des études cas-témoins (recommandations de grade C).

- Patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital cellulaire.
- Avant ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues, médullaires ou sanguines.
- Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques, dès le début du conditionnement.
- Transfusion *in utero* ou chez le grand prématuré.
- Transfusions de CP issus de don dirigé intrafamilial (obligation réglementaire) quel que soit le degré de parenté et, par extension, transfusion de plaquettes HLA identiques ou appchantes.
- D'autres indications cliniques, malgré l'existence de cas isolés ou de séries de cas publiés, restent controversées :
 - maladie de Hodgkin en cours de traitement ;
 - chimiothérapies lourdes pour lymphomes non hodgkiniens, leucémies aiguës ou tumeurs solides ;
 - receveurs de greffe d'organe.

Dans ces deux dernières situations, l'indication doit tenir compte de l'intensité de l'immunosuppression.

Transformation « déplasmatisation »

- La déplasmatisation a pour but de ramener la quantité de protéines extracellulaires du donneur en dessous

de 0,5 g par produit. Le produit transformé est périmé au bout de 6 heures et doit être utilisé le plus rapidement possible, car les conséquences de la déplasmatisation sur les plaquettes ne sont pas maîtrisées. La déplasmatisation des CP entraîne une diminution du rendement post-transfusionnel.

Indications

Elles résultent d'un accord professionnel fort.

- Sujets intolérants aux protéines plasmatiques, que cette sensibilité soit documentée ou seulement suspectée :
 - déficit en IgA sériques en cas de présence d'anticorps anti-IgA ;
 - antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures, ayant mis en jeu le pronostic vital, ou de réactions intermédiaires ou mineures si elles deviennent un obstacle à la transfusion.
- Transfusion de plaquettes maternelles chez un fœtus ou un nouveau-né souffrant de thrombopénie allo-immune, afin d'éliminer l'anticorps responsable du conflit.

Transformation « cryoconservation »

Cette technique permet une conservation prolongée des CPA. Elle entraîne une déplasmatisation ainsi qu'une déleucocytation partielle. Mais les CPA décongelés ont un rendement transfusionnel de l'ordre de 50 % par rapport à un CPA frais. Le produit décongelé est périmé au bout de 6 heures et doit être utilisé le plus rapidement possible.

Indication

Mise à disposition de CPA de phénotype rare.

Transformation « réduction de volume »

Les plaquettes sont concentrées dans un volume réduit, par centrifugation et extraction d'une partie du plasma, sans lavage. Le volume final est défini par concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel. Le produit transformé est périmé au bout de 6 heures et doit être utilisé le plus rapidement possible car les conséquences de cette transformation ne sont pas maîtrisées.

Indication

Transfusion chez un receveur soumis à une restriction du volume de ses apports, essentiellement en contexte pédiatrique.

Transformation « préparation pédiatrique »

- Fractionnement d'un CPA en plusieurs produits utilisables séparément, sans descendre théoriquement en dessous de 50 ml par poche. Selon la technique employée, le produit est périmé au bout de 6 heures ou dans un délai normal.

Indications

Chez l'enfant :

- pour diminuer la quantité de plaquettes à transfuser sans modifier la concentration du produit ;
- pour assurer une deuxième transfusion à partir du même don.

Indications des différentes qualifications

Qualification « phénotypé »

Par définition réglementaire, cette qualification s'applique lorsqu'une (ou des) détermination(s) d'antigènes sont effectuées, outre celles du groupe ABO et de l'antigène Rh D (RH1). En pratique, dans le cas des CP, ce sont les phénotypes dans les systèmes HLA et HPA qui sont concernés par cette qualification.

Indications

- En cas d'allo-immunisation anti-HLA ou anti-HPA :
 - thrombopénies centrales chez des patients allo-immunisés par des transfusions ou des grossesses antérieures ;
 - thrombopénies néonatales allo-immunes présumées ou avérées. Dans ce contexte, l'utilisation des plaquettes maternelles (déplasmatisées pour les débarrasser de l'anticorps maternel) est une alternative qui doit toujours être discutée.
- Pour prévenir l'allo-immunisation anti-HLA. Mais, la prévention de l'allo-immunisation anti-HLA en utilisant des produits phénotypés antigéno-compatibles n'est pas formellement démontrée.

Qualification « compatibilisé »

Cette qualification est réservée aux CPA et vient en complément de la qualification « phénotypé ». Elle s'applique lorsqu'une épreuve de compatibilité au laboratoire a démontré, avec les techniques appropriées aux systèmes étudiés (HLA et/ou HPA), que le sérum du patient ne contenait pas d'anticorps contre une spécificité antigénique exprimée par les cellules du donneur. Le produit est alors considéré comme compatibilisé pour le patient.

Indications

Celles de la qualification « phénotypé ».

Qualification « CMV négatif »

Par définition, la recherche d'anticorps anti-CMV effectuée chez le donneur lors du don est négative. La disponibilité des produits négatifs est limitée du fait de la séroprévalence élevée (30 à 80 %) des anticorps anti-CMV dans la population des donneurs de sang.

L'intérêt de cette qualification est de réduire le risque d'infection post-transfusionnelle par le CMV, en particulier la primo-infection, avec la morbidité et la mortalité qui en découlent dans les groupes à risque.

La réduction de l'infection post-transfusionnelle à CMV peut également être obtenue par l'utilisation de produits déleucocytés. Actuellement, il n'y a pas d'étude démontrant la supériorité de l'un de ces deux modes de prévention par rapport à l'autre, ni l'intérêt de leur association par rapport à l'un ou l'autre employé isolément.

Indications

Elles reposent sur des séries et des études contrôlées (une seule étude randomisée) disponibles.

- Femmes enceintes CMV négatives ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV.
- Prématurés dont la mère est séronégative ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV.

- Receveurs CMV négatifs d'un greffon CMV négatif, quelle que soit la nature du greffon, en l'absence de CGR déleucocytés.
- Receveurs de greffe de poumon, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du CMV.
- Indications ne faisant pas l'objet d'un accord professionnel :
 - receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en cas de statut CMV positif du receveur ou du donneur ;
 - patients CMV négatifs en situation d'attente de greffe, afin de préserver leurs chances de rester CMV négatifs ;
 - receveurs CMV négatifs de greffe autre que celle de cellules souches hématopoïétiques ou de poumon, lorsque le donneur est CMV positif ;
 - receveurs de greffe CMV positifs.

Quelle est la dose de plaquettes à transfuser ?

La dose est-elle influencée par le type de préparation et l'âge de la préparation ?

Dose de plaquettes à transfuser

En se fondant sur un calcul théorique, la posologie préconisée, en première intention, est d'un CPS (0,5 à 0,7 $\times 10^{11}$ plaquettes) pour 7 kg de poids. En fait, aucune étude ne permet de définir précisément la quantité de plaquettes à transfuser chez un patient à risque hémorragique ou qui saigne lorsqu'une transfusion de plaquettes est indiquée.

Le prescripteur doit systématiquement raisonner en fonction de la quantité de plaquettes apportées lors d'un acte transfusionnel. À l'exception d'un receveur de très faible poids corporel, plusieurs CPS sont nécessaires pour un seul acte transfusionnel. Un seul CPA choisi de façon appropriée permet d'assurer une dose thérapeutique efficace dans la majorité des cas. Au maximum, deux CPA constituent une posologie suffisante chez un adulte.

Influence du type de préparation

Il n'y a pas d'étude démontrant que l'un des produits de base, CPS ou CPA, à plus de pouvoir hémostatique que l'autre. En revanche, en cas d'allo-immunisation contre des antigènes des systèmes HLA ou HPA (systèmes d'antigènes plaquettaires), l'obtention d'un meilleur rendement transfusionnel avec des CPA compatibles est démontrée.

La déleucocytation ne modifie ni les fonctions plaquettaires *in vitro*, ni le rendement transfusionnel, alors que l'utilisation de CP déplasmatisés ou cryoconservés le diminue. L'irradiation ne modifie pas les fonctions plaquettaires *in vitro*.

Influence de l'âge de la préparation

Chez les patients thrombopéniques justifiant des transfusions de plaquettes, surtout s'il existe des causes surajoutées de consommation plaquettaire, il est préférable de transfuser des CP ayant la durée de conservation la plus courte possible, car le taux de recirculation et la durée de vie des plaquettes sont d'autant plus élevés que les produits sont moins longtemps conservés. En pratique, ce principe peut cependant se heurter aux difficultés de disponibilité de CP frais.

L'utilisation de produits conservés ne doit pas faire modifier la dose de plaquettes transfusées lors d'un acte transfusionnel.

Quels sont les avantages et les inconvénients du respect de la compatibilité ABO et Rh D (RH1) en cas de transfusion de plaquettes ?

Compatibilité ABO

Les plaquettes expriment les antigènes du système ABO sur leur membrane. Lorsque les plaquettes transfusées expriment un antigène ABO que ne possède pas le receveur, le rendement transfusionnel plaquettaire peut être diminué. Il est donc recommandé, autant que faire se peut, de transfuser des plaquettes ABO isogroupe.

La présence d'anticorps hémolysants dans le sérum du donneur est systématiquement recherchée sur chaque don par les ETS. Elle impose une mention spéciale sur l'étiquette du produit qui stipule d'en réserver strictement l'usage à une « transfusion isogroupe ».

Compatibilité Rh D (RH1)

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire est possible lors de la transfusion de CP, du fait de la présence de globules rouges résiduels.

L'utilisation de CP phénotypés Rh D (RH1) pour prévenir l'allo-immunisation anti-D est théoriquement possible, mais très rarement réalisable. Cette politique de prévention se heurte, en pratique quotidienne, à l'inadéquation entre la ressource et les besoins, compte tenu des autres critères de sélection des produits (groupe ABO, durée de conservation du produit, statut CMV) qui interviennent souvent en priorité.

Chez un receveur Rh D (RH1) négatif, la transfusion de plaquettes Rh D (RH1) positif est, d'ailleurs, souvent inévitable, mais peut bénéficier de la prévention de l'immunisation anti-D par injection dans les 72 heures de 100 µg d'immunoglobulines anti-D. Excepté le receveur de sexe féminin en âge de procréer, chez lequel elle ne saurait se discuter pour prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né, l'intérêt de cette prévention mériterait d'être évalué.

Dans quels cas peut-il exister une indication de transfusion de plaquettes provenant d'un don dirigé ?

Le don dirigé n'est plus autorisé en France depuis la loi du 4 janvier 1993, sauf nécessité thérapeutique.

Le don dirigé de plaquettes peut être utilisé dans certaines situations complexes d'allo-immunisation anti-HLA :

- allo-immunisation fœto-maternelle avec thrombopénie fœtale ou néonatale profonde ($< 20 \times 10^9/l$). On utilise habituellement des plaquettes maternelles, après déplasmatisation pour éliminer l'allo-anticorps maternel responsable de la thrombopénie ;
- allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

Tout produit provenant d'un don dirigé doit être irradié avant distribution (obligation réglementaire).

La transfusion de plaquettes dans le contexte de l'anesthésie

Peut-on apprécier le risque hémorragique avant intervention ? En fonction de la cause de la thrombopénie ou de la thrombopathie préexistante ? En fonction de l'acte invasif envisagé ? Quels contrôles biologiques effectuer avant intervention ?

Quel est le risque hémorragique prévisible en préopératoire s'il existe une thrombopénie ?

L'analyse de la littérature est décevante. Les études sont peu nombreuses, anciennes, rétrospectives, non comparatives, rapportant de petites séries de patients, peu détaillées (notamment en ce qui concerne la thérapeutique transfusionnelle).

Concernant le risque hémorragique, en l'absence de données bien établies, on ne peut que reprendre les recommandations publiées en 1994 par le *College of American Pathologists*. Le risque d'hémorragie lors d'une procédure invasive est :

- . extrêmement vraisemblable si le taux de plaquettes est inférieur à $5 \times 10^9/l$;
- . très vraisemblable si le taux de plaquettes est compris entre 5 et $10 \times 10^9/l$;
- . variable si le taux de plaquettes est compris entre 10 et $50 \times 10^9/l$;
- . peu vraisemblable si le taux de plaquettes est supérieur à $50 \times 10^9/l$.

En cas de thrombopénie d'origine centrale et d'intervention chirurgicale majeure, le taux de plaquettes devrait être remonté à $50 \times 10^9/l$. La neurochirurgie, la chirurgie ORL et la chirurgie ophtalmologique requièrent un taux de plaquettes proche de $100 \times 10^9/l$. Il s'agit d'un accord professionnel fort.

Concernant les anesthésies péridurales, le taux de plaquettes recommandé varie dans la littérature entre 50 et $100 \times 10^9/l$, ce dernier seuil étant fréquemment cité comme seuil de sécurité sans qu'il soit validé.

En cas de thrombopénie périphérique, les transfusions de plaquettes ont des indications exceptionnelles, après échec des autres thérapeutiques mises en œuvre pour la corriger. En cas de chirurgie majeure, les

transfusions de plaquettes sont indiquées si le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$ et s'il existe un saignement microvasculaire.

Quel est le risque hémorragique prévisible en préopératoire s'il existe une thrombopathie ?

Évaluation du risque hémorragique avant un acte invasif en cas de thrombopathie constitutionnelle

Les thrombopathies constitutionnelles sont rares. Les recommandations thérapeutiques ne pourraient se fonder que sur des cas, des séries ou des avis d'experts. La règle est de limiter les transfusions plaquettaires aux seules situations dans lesquelles elles sont absolument indispensables (syndromes hémorragiques aigus, graves, non jugulables par les moyens locaux). En pratique, un avis spécialisé sur le risque hémorragique et sa prévention doit être demandé avant tout acte invasif, en particulier auprès des Centres régionaux de traitement des hémophilies et états apparentés.

Il serait utile de standardiser le document qu'un sujet atteint d'une telle anomalie doit porter sur lui et qui devrait comporter les renseignements minimaux utiles en cas de geste très urgent à pratiquer.

Évaluation du risque hémorragique avant un acte invasif en cas de thrombopathie médicamenteuse

La prise de médicament ayant une activité inhibitrice plaquettaire est la cause de thrombopathie de loin la plus fréquente.

Risque hémorragique encouru

En cas d'actes invasifs, le risque hémorragique encouru, quand il existe, est à l'heure actuelle évalué comme faible, par extrapolation à partir des études disponibles (en sachant que la plupart de ces études ont été réalisées dans le domaine de la chirurgie cardiaque et vasculaire et/ou n'avaient pas pour but premier l'évaluation du risque hémorragique).

Ainsi, dans la méta-analyse réalisée en 1994 par *l'Antiplatelet Trialists' Collaboration* sur les essais randomisés étudiant, avec divers inhibiteurs plaquettaires, le maintien de la perméabilité d'artères ou de

greffons vasculaires après interventions de revascularisation, on note une augmentation non significative du nombre d'hémorragies fatales (1 hémorragie fatale en plus pour 1 000 patients [DS = 1]) et une augmentation significative du nombre d'hémorragies majeures, non fatales, mais nécessitant le recours à la transfusion (13 hémorragies en plus pour 1 000 patients [DS = 4]), si le traitement inhibiteur plaquettaire est débuté avant l'intervention. En revanche, si le traitement est débuté après la procédure étudiée (souvent moins de 24 h après), il n'y a pas d'augmentation du nombre d'hémorragies fatales ou majeures, non fatales.

Cependant, un risque hémorragique même faible peut être considéré comme inacceptable dans certains cas si l'intervention n'est pas urgente (neurochirurgie, chirurgie ORL et ophtalmologique), ou au contraire comme négligeable (petites interventions où il est possible de comprimer facilement en cas de saignement).

En fait, en dehors des interventions cardiaques et vasculaires, le risque hémorragique périopératoire reste mal évalué.

Médicaments en cause

Selon le mécanisme de la thrombopathie induite, il faut opposer strictement :

- l'aspirine, la ticlopidine et le clopidogrel (en cours d'instruction pour AMM), qui induisent une atteinte plaquettaire irréversible, persistante bien au-delà du passage fugace du médicament dans la circulation systémique ;
- les autres médicaments inhibiteurs, à commencer par les AINS autres que l'aspirine, qui n'agissent sur le fonctionnement plaquettaire que tant qu'ils sont présents dans la circulation systémique et induisent une atteinte plaquettaire réversible.

Aspirine

L'effet irréversible de l'aspirine s'estompe progressivement, surtout à partir de la 24^e heure après la dernière prise, avec une normalisation en 7 à 10 jours. À partir de 30 mg/j, en administration chronique, le risque hémorragique ne dépend pas de la dose. Mais, il n'y a pas d'étude sur le risque hémorragique avant un acte invasif en fonction de la dose.

Le risque hémorragique est considéré comme accru avec l'aspirine administrée en préopératoire et poursuivi ou non en postopératoire dans les circonstances suivantes : chirurgie cardiaque, chirurgie à risque

thrombotique veineux, dont la chirurgie de hanche. Le risque hémorragique n'est pas correctement connu dans les autres types de chirurgie.

Ticlopidine

La ticlopidine fait vraisemblablement courir aussi un risque hémorragique. Les données cliniques avec la ticlopidine sont moins nombreuses qu'avec l'aspirine. Aucune comparaison directe avec l'aspirine n'est disponible avec un nombre suffisant d'actes invasifs et de données informatives publiées. Il conviendrait de mettre en œuvre des études pour évaluer le risque hémorragique de la ticlopidine (et du clopidogrel). Après prise de ticlopidine, le retour à la situation antérieure se fait en 10 jours.

AINS autres que l'aspirine

Certains experts étendent les constatations faites avec l'aspirine à tous les AINS, du fait de leur mode d'action commun et de quelques études suggérant un risque hémorragique induit par quelques-uns de ces médicaments (diclofénac, indométacine, kétorolac, kétoprofène). En fait, il n'y a pas eu d'étude systématique du risque hémorragique avec les différents AINS et il reste difficile à évaluer. Des études de méthodologie rigoureuse, portant sur des effectifs suffisants, s'intéressant spécifiquement au risque hémorragique périopératoire, sont souhaitables quand une AMM est demandée pour l'utilisation d'AINS comme antalgiques dans un contexte chirurgical.

L'effet des AINS sur les fonctions plaquettaires est réversible. Cependant, les temps de demi-vie sont très différents d'une molécule à l'autre. À titre indicatif, le *Tableau II* résume les demi-vies d'AINS très utilisés.

Abciximab (fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique c7E3 dirigé contre GPIIb/IIIa, récepteur du fibrinogène sur les plaquettes)

Selon le résumé des caractéristiques du produit, il y a indication de transfusion plaquettaire : 1) « lorsqu'une intervention chirurgicale est nécessaire et que le TS par la méthode d'Ivy est supérieur à 12 minutes » (10 CPS) ; 2) « lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $50 \times 10^9/l$, après vérification par les contrôles adéquats du fait de la possibilité de fausse thrombocytopenie ».

Autres médicaments

Plusieurs médicaments, en particulier des β -lactamines, sont capables d'induire à des degrés divers des modifications de l'hémostase primaire. Cependant, les données disponibles sur le risque hémorragique sont modestes. En pratique, il est utile d'avoir une liste de ces médicaments, notamment dans le cadre d'une consultation avant anesthésie.

Tableau II. Demi-vie de certains AINS très utilisés (en dehors de formes galéniques particulières) et durée d'action biologique (estimée à 5 demi-vies).

Produit	Demi-vie (h)	Durée d'action biologique (demi-vie x 5) (h)
Acide méfénamique	2-4	20
Acide niflumique	4-5	25
Acide tiaprofénique	1,5-2,5	12,5
Alminoprofène	3-5	25
Phénylbutazone	75-100	500
Diclofénac	1,8	9
Diflunisal	8-12	60
Étodolac	7	35
Fenbufène	10-11	55
Fénoprofène	3	15
Flurbiprofène	4	20
Ibuprofène	2	10
Indométacine	2,6-11,2	56
Kétoprofène	2	10
Naproxène	13-15	75
Piroxicam	50	250
Sulindac	16,4	82
Ténoxiam	70	350

Intérêt de la transfusion de plaquettes

La transfusion de plaquettes paraît logiquement être un moyen de corriger un dysfonctionnement irréversible induit par un médicament, après disparition du (ou des) produit(s) actif(s).

Il n'y a pas d'études cliniques validant l'intérêt de la transfusion de plaquettes pour diminuer le risque hémorragique (administration « prophylactique ») ou pour limiter l'hémorragie quand elle survient (administration « curative ») chez les patients qui ont une thrombopathie médicamenteuse. Il s'agit toutefois de la seule possibilité thérapeutique envisageable en cas d'hémorragie grave.

Prophylaxie en cas de thrombopathie

Une prophylaxie systématique (y compris par transfusion plaquettaire) avant un acte invasif, lorsque le traitement inhibiteur plaquettaire n'a pu être interrompu en temps utile, n'est pas recommandée.

Autant que possible, l'arrêt du médicament avant l'intervention, dans un délai tenant compte de sa pharmacocinétique et de sa durée d'action biologique sur les fonctions plaquettaires, est recommandé. Cette décision doit tenir compte du degré d'urgence de l'intervention, qui ne permet pas toujours d'attendre l'épuisement de l'action biologique du médicament, et du rapport bénéfice/risques pour le patient de l'arrêt du traitement. Pour l'aspirine et la ticlopidine, le délai de sécurité est de 10 jours (durée de vie plaquettaire maximale, et en tenant compte, pour la ticlopidine, de la persistance possible d'un ou plusieurs métabolites actifs non identifiés à ce jour).

Contrôle de la disparition de l'effet biologique des médicaments

Il est inutile de vérifier qu'après 10 jours d'arrêt de l'aspirine ou de la ticlopidine aucun effet biologique de ces médicaments ne reste détectable, car la disparition de l'effet biologique est certaine compte tenu de la durée de vie maximale des plaquettes (7 à 10 jours), sauf non-observation de la prescription par le patient.

Peut-on apprécier le risque hémorragique en fonction de l'acte invasif ?

En fonction des types de chirurgie, des facteurs de risque hémorragique sont décrits dans la littérature, appréciés essentiellement sur des cas, des séries ou des avis d'experts. La liste suivante peut ainsi être établie, probablement sans être exhaustive. Par ailleurs, quel que soit le type d'intervention, le risque hémorragique dépend également de l'opérateur.

Obstétrique

Les facteurs de risque associés à un risque hémorragique accru dans le péripartum sont :

- les facteurs maternels : multiparité, toxémie gravidique, HELLP¹ syndrome, endométrite, atonie utérine, rétention placentaire, grands délabrements tissulaires consécutifs à l'accouchement. Ces événements peuvent être associés à des troubles de l'hémostase (CIVD², fibrinolyse) majorant le saignement ;

¹ HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*.

² CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

- les facteurs fœtaux : gémelliparité, décollement placentaire, rétention d'uf mort.

Neurochirurgie

Les circonstances considérées à haut risque hémorragique sont :

- la chirurgie anévrysmale ;
- la chirurgie tumorale, du fait de la possible survenue inopinée d'un saignement brutal associé à l'existence d'une tumeur à extension ventriculaire, détruisant la barrière hémato-encéphalique ;
- le traumatisme crânien grave avec destruction des tissus cérébraux.

Dans les deux dernières circonstances, le saignement pathologique peut exceptionnellement être favorisé (ou déclenché) par un trouble de l'hémostase (CIVD).

Orthopédie

Les circonstances considérées à haut risque hémorragique sont :

- le remplacement d'une prothèse ;
- la chirurgie prothétique sur tumeur osseuse primitive ou secondaire ;
- la chirurgie étendue du rachis avec une voie d'abord postérieure ;
- l'existence d'une hypothermie associée.

Chirurgie du petit bassin

Les circonstances considérées à haut risque hémorragique sont :

- les interventions s'accompagnant d'importants délabrements tissulaires ;
- en cas de résection transurétrale de prostate, un poids de prostate réséquée supérieur à 35 g et une intervention prolongée ;
- en cas de chirurgie ovarienne, l'existence d'une ascite néoplasique.

Chirurgie cardiaque

Les circonstances considérées à haut risque hémorragique sont :

- une circulation extra-corporelle ;
- l'hypothermie ;

- la chirurgie valvulaire ;
- un âge supérieur à 70 ans ;
- une réintervention ;
- un volume élevé de sang récupéré par *cell saver* et réinjecté au patient ;
- la prise préopératoire d'aspirine.

Chirurgie hépatique

En chirurgie de résection hépatique, les circonstances considérées à haut risque hémorragique sont :

- l'existence d'une large tranche de section parenchymateuse ;
- l'absence de clampage pédiculaire ou d'exclusion vasculaire du foie au cours de la trans-section ;
- une intervention antérieure hépatique, biliaire ou portale ;
- l'hypertension portale ;
- un foie cirrhotique ou stéatosique.

En cas de transfusion massive (> 1 masse sanguine), à partir de quand et sur quels critères envisage-t-on de transfuser des plaquettes et/ou du plasma frais congelé(PFC) ?

La survenue de « saignements anormaux » (*microvascular bleeding* des Anglo-Saxons) dans un contexte de transfusion massive traduit la présence de désordres souvent complexes de l'hémostase, qui posent des problèmes difficiles de diagnostic étiologique et de thérapeutique.

L'analyse de la littérature est décevante et renseigne peu. Les études manquent d'homogénéité et leur qualité méthodologique est insuffisante. D'une manière générale, le niveau de preuve des études varie de 3 à 5, conduisant à des recommandations de grade C, à l'exception de deux ou trois travaux, portant néanmoins sur de faibles effectifs de patients (au mieux études de niveau de preuve 2).

Peut-on envisager un apport prophylactique de plaquettes et/ou de PFC en fonction du volume substitué ?

Toutes les études publiées (trois études de niveau 3 et une étude de niveau 2) vont dans le même sens : l'apport prophylactique de plaquettes ou de PFC ne semble pas présenter d'intérêt.

En fait, la faiblesse méthodologique des études empêche d'émettre des recommandations définitives. De plus, il est extrêmement difficile d'émettre des recommandations dans ce contexte où la situation clinique individuelle prime et où le saignement est multifactoriel. Dans tous les cas, il faut tenir compte des bénéfices et des risques de la transfusion pour chaque patient.

Il est probable, mais non certain, que l'administration préventive de plaquettes ou de PFC ne soit pas utile quand le patient ne saigne pas.

Mais il faut aussi tenir compte des éléments suivants :

- . on ne sait pas si l'apport transfusionnel présente un danger par lui-même, en dehors des risques inhérents à toute transfusion de produit sanguin labile (transmission d'agents infectieux, allo-immunisation en particulier) ;
- . la frontière est extrêmement ténue entre l'absence d'hémorragie cliniquement décelable et le début du saignement microvasculaire, qui peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessite l'apport immédiat de CP ou de PFC ;
- . il faut tenir compte du temps nécessaire à la mise à disposition de CP ou de PFC décongelé ;
- . ne pas transfuser de manière prophylactique n'est généralement possible qu'au début de la transfusion massive. Au-delà d'une certaine limite, l'acidose, l'hémodilution et l'hypothermie conjuguent leurs effets et favorisent l'émergence d'un saignement extrêmement difficile à contrôler.

Des études méritent d'être réalisées sur ce thème dans certaines situations chirurgicales (neurochirurgie par exemple) avec une méthodologie rigoureuse (concernant notamment les stratégies transfusionnelles employées et les techniques d'exploration de l'hémostase).

Des critères cliniques suffisent-ils pour l'indication transfusionnelle curative ?

Un saignement anormal est défini de façon variable selon les études. Ces discordances traduisent les difficultés d'appréciation du caractère « anormal » d'un saignement chirurgical et la composante subjective qui intervient. Si l'appréciation clinique reste un élément important de la décision, elle ne peut à elle seule constituer le fondement satisfaisant d'une indication d'hémothérapie substitutive. Il n'existe pas d'étude pour le justifier.

Il est souhaitable de documenter, dans la mesure du possible, un déficit par des arguments biologiques avant de transfuser.

Les critères biologiques suffisent-ils pour décider de l'apport de PFC et/ou de plaquettes, et du type de produit à transfuser en premier ?

Toutes les études disponibles prennent parti de manière dogmatique sans pour autant apporter d'éléments de preuve convaincants du fait de leurs nombreuses insuffisances méthodologiques. En aucun cas, les conclusions quant au choix du produit à transfuser en première intention ne peuvent être justifiées.

Il est dès lors difficile d'émettre une recommandation. Seuls deux travaux (niveau de preuve 2) pourraient conduire à surveiller plus particulièrement la numération des plaquettes et le fibrinogène et, peut-être, à privilégier d'abord l'apport de CP. Le manque d'homogénéité des travaux disponibles fragilise considérablement la portée de ces conclusions et des études complémentaires sont indispensables sur ce thème.

Propositions de synthèse des données disponibles

Le *Tableau III* tente de synthétiser les données disponibles et de proposer une attitude thérapeutique transfusionnelle en fonction de deux paramètres : l'existence d'un saignement clinique et la présence d'anomalies biologiques.

Tableau III. Propositions pour aider à la décision thérapeutique.

		Présence d'un saignement « clinique »,	
		<i>Oui</i>	<i>Non</i>
Présence d'anomalies biologiques*	<i>Oui</i>	Transfusion de CP ou de PFC ou des deux selon les résultats biologiques	Décider en fonction du risque propre lié à l'intervention (exemple, neurochirurgie)
	<i>Non</i>	Rechercher une autre cause qu'une anomalie de l'hémostase Contrôler les tests biologiques	Pas d'indication à transfuser
	<i>Inconnue</i>	Transfusion en fonction de la probabilité du type de désordre de l'hémostase	Pas d'indication à transfuser

* plaquettes < 50 x 10⁹/l, fibrinogène < 0,5 à 0,8g/l, TQ et/ou TCA < 1,5 à 1,8 fois le témoin.

Existe-t-il des indications particulières des transfusions de plaquettes et/ou de PFC en fonction du type de chirurgie³ et/ou de la cause du saignement ?

L'utilisation des transfusions de PFC et de plaquettes doit répondre à deux objectifs :

- la réduction du risque de saignement périopératoire en l'absence de troubles préopératoires de l'hémostase ;
- la limitation du saignement lié à un trouble de l'hémostase déclenché par le type d'intervention.

La décision de transfuser ou pas doit tenir compte :

- des répercussions fonctionnelles possibles du saignement ;
- de son caractère parfois paroxystique ;
- des délais d'obtention des résultats biologiques et des produits sanguins.

Les données disponibles dans la littérature sont globalement pauvres sur cette question.

³ La chirurgie cardiaque avec CEC n'est pas abordée dans ces recommandations.

Neurochirurgie

- Aucune étude n'a été retrouvée, permettant de déterminer si l'administration prophylactique de PFC ou de CP permettait de réduire le saignement avant ou au cours de la chirurgie anévrismale. La survenue périopératoire brutale d'un saignement excessif peut apparaître après rupture de l'anévrisme préalablement fissuré. La stratégie transfusionnelle se rapproche alors des transfusions massives, bien que le clipage transitoire de l'artère alimentant l'anévrisme permette de limiter le saignement.
- Au cours de la chirurgie tumorale, les études thérapeutiques font défaut. En cas de saignement, l'administration de PFC en extrême urgence est justifiée sur des critères cliniques (brutalité d'installation du saignement, absence de plaie d'un gros vaisseau, mise en jeu du pronostic vital) et du fait de l'homogénéité des anomalies biologiques (CIVD) associées, décrites dans la littérature (recommandation de grade C). L'administration de CP peut être envisagée devant l'existence d'une thrombopénie associée ou en cas de persistance d'un saignement malgré l'administration de PFC et l'amélioration des paramètres de la coagulation.
- En cas de traumatisme crânio-cérébral, un saignement aigu peut s'accompagner d'une CIVD justifiant l'administration de PFC en urgence. Il n'y a pas de données permettant de recommander l'administration prophylactique de PFC ou de plaquettes.

Orthopédie

Aucune publication n'analyse l'effet de l'administration prophylactique de PFC (homologue ou autologue) et de CP au cours de ce type de chirurgie. Aucune recommandation ne peut être élaborée.

L'utilisation curative de PFC et/ou de CP ne peut être fondée que sur l'association d'un saignement anormal et de modifications de l'hémostase objectivées par des tests biologiques.

Obstétrique

Au cours du HELLP syndrome et de l'éclampsie

La principale recommandation est de pouvoir disposer à tout moment de CP et de PFC au cas où apparaîtrait un saignement pathologique. La transfusion prophylactique de CP avant le travail, quelle que soit la numération plaquettaire, n'empêche pas la survenue de complications hémorragiques. Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer si l'importance du saignement est réduite par la transfusion prophylactique de CP au cours du *HELLP syndrome*. L'absence d'efficacité des transfusions prophylactiques de CP pour des taux de plaquettes inférieurs à $40 \times 10^9/l$ pourrait justifier d'abaisser ce seuil à $20 \times 10^9/l$ en l'absence de coagulopathie associée au cours du *HELLP syndrome*.

Pour l'accouchement par voie basse et la réalisation d'une césarienne, le taux minimal de plaquettes reste mal défini. Un taux de 20 à 50×10^9 plaquettes/l est le seuil transfusionnel défini par une conférence de consensus nord-américaine en 1988, alors que le *British Committee for Standards in Hematology* recommande un taux supérieur à $50 \times 10^9/l$. Ce seuil pourrait constituer une limite de sécurité en cas de coagulopathie associée.

Hémorragies graves du péripartum d'autres origines

Aucune étude de qualité sur l'utilisation des transfusions de PFC et de CP n'a été trouvée. La correction rapide de l'hypovolémie et de la cause déclenchante permet, dans la majorité des cas, de corriger le saignement clinique. L'apport de PFC et de CP ne peut se justifier en première intention en l'absence de saignements situés à distance de la filière génitale. La réalisation rapide des tests appropriés permet de guider le choix entre PFC et CP en cas de persistance ou d'aggravation de l'hémorragie.

En revanche, l'existence de saignements aux points de ponction ou à distance de la filière génitale signe une hypocoagulabilité générale et pourrait justifier la prescription d'emblée de PFC, compte tenu du risque vital immédiat. En cas de thrombopénie, le seuil de $50 \times 10^9/l$ a été retenu par une conférence de consensus nord-américaine en 1988 pour transfuser des CP.

Gynécologie et urologie

Il n'existe pas d'étude sur les transfusions de CP ou de PFC dans ces deux disciplines. Le caractère subaigu du saignement permet une prescription raisonnée des produits en fonction des résultats des explorations biologiques.

Chirurgie hépatique

- En cas de ponction-biopsie hépatique chez le sujet en insuffisance hépato-cellulaire.

En l'absence d'étude, la transfusion de CP et/ou de PFC est habituellement recommandée en cas de thrombopénie majeure ou d'abaissement majeur des facteurs de coagulation.

- En cas de résection hépatique

La question de la transfusion prophylactique de PFC et/ou de CP ne se pose que chez des malades ayant une affection hépatique qui s'accompagne d'anomalies de l'hémostase.

La transfusion de plaquettes en onco-hématologie

Préambule

Le groupe de travail suggère que les présentes recommandations soient discutées sur chaque lieu de prescription entre les hémobiologistes et les médecins prescripteurs, afin d'être adaptées, le cas échéant, aux conditions locales. Les décisions adoptées sur l'attitude transfusionnelle devront être consignées par écrit, et le respect du protocole écrit sera vérifié par l'hémobiologiste lors de la distribution des produits. En l'absence d'urgence, toute modification du protocole transfusionnel devra être motivée au cas par cas, et les justifications de cette modification seront consignées par écrit.

Index permettant de juger de l'efficacité transfusionnelle plaquettaire

Il est recommandé de calculer les index suivants pour juger de l'efficacité transfusionnelle plaquettaire :

- le rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) ou pourcentage de récupération ;
- *le corrected count increment (CCI)* des auteurs anglo-saxons.

Ces deux index peuvent être utilisés indifféremment dans la mesure où ils expriment de façon différente le résultat de la transfusion plaquettaire.

Leur calcul nécessite de connaître le nombre de plaquettes transfusées et le résultat de la numération plaquettaire du patient avant et dans l'heure qui suit la transfusion.

Rendement transfusionnel plaquettaire (RTP) ou pourcentage de récupération

Il varie entre 0 et 1.

$$\text{RTP} = \frac{[(\text{Plaquettes après transfusion})^a - (\text{Plaquettes avant transfusion})^b] \times \text{Poids}^c \times 0,075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées}^d}$$

a : concentration de plaquettes après transfusion ($\times 10^9/l$)

b : concentration de plaquettes avant transfusion ($\times 10^9/l$)

c : poids du patient en kg

d : nombre de plaquettes transfusées ($\times 10^{11}$)

Corrected count increment (CCI)

$$\text{CCI} = \frac{[(\text{Plaquettes après transfusion})^a - (\text{Plaquettes avant transfusion})^b] \times \text{SC}^c \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées}^d}$$

a : concentration de plaquettes après transfusion ($\times 10^9/\text{l}$)

b : concentration de plaquettes avant transfusion ($\times 10^9/\text{l}$)

c : surface corporelle en m^2

d : nombre de plaquettes transfusées ($\times 10^{11}$)

L'inefficacité des transfusions de plaquettes s'accompagne d'un effondrement de ces index : respectivement RTP < 0,2 et CCI < 7.

Quelles sont les indications et les contre-indications des transfusions de plaquettes au cours du traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides ?

Quelles sont les indications des transfusions de plaquettes en fonction de l'intensité et du type de traitement entrepris ? À quel seuil doit-on transfuser des plaquettes de manière prophylactique au cours de thrombopénies liées au traitement ?

- Chez un patient thrombopénique après chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie maligne, la transfusion de CP est réalisée de manière prophylactique pour maintenir les plaquettes au-dessus d'un seuil préalablement fixé, dans le but de diminuer l'incidence et la gravité des accidents hémorragiques. Cette attitude repose sur des études anciennes et méthodologiquement imparfaites, même si certaines sont randomisées, montrant la prévention des accidents hémorragiques par les transfusions prophylactiques de plaquettes, mais sans diminution de la mortalité globale. De plus, ces études ne concernent que des patients ayant des hémopathies malignes. Cependant, il existe un accord professionnel fort pour recommander cette attitude prophylactique en cas de thrombopénie induite par la chimiothérapie.

Pour les patients en fin de vie, un accord professionnel existe pour récuser les transfusions prophylactiques au profit des transfusions curatives, c'est-à-dire en cas de signes hémorragiques.

- La question du seuil des transfusions prophylactiques reste controversée. Les recommandations se fondent sur des études au mieux comparatives et une seule étude randomisée (niveau de preuve 2). Toutes ces études ne concernent que des patients ayant une hémopathie maligne.

Les transfusions plaquettaires sont habituellement recommandées pour maintenir un taux de plaquettes supérieur à $20 \times 10^9/l$. Actuellement, ce seuil tend à être abaissé pour réduire le nombre des transfusions de plaquettes du fait de leurs risques, infectieux et non infectieux, et de leur coût. La seule étude randomisée disponible montre d'ailleurs qu'il n'y a pas de différence en terme de morbidité, que le seuil transfusionnel soit fixé à $10 \times 10^9/l$ ou à $20 \times 10^9/l$. Cependant, il faut tenir compte de facteurs de risque hémorragique identifiés chez ces patients.

Ainsi, selon le contexte clinique, le groupe de travail recommande de pratiquer une transfusion prophylactique afin de maintenir le taux de plaquettes :

- . au-dessus de $10 \times 10^9/l$ chez les malades cliniquement stables, sans facteurs de risque hémorragique surajoutés. Cette attitude suppose une surveillance clinique et biologique quotidienne et la possibilité de disposer de façon rapide de CP ;
- . au-dessus de $20 \times 10^9/l$ en cas de facteurs de risque hémorragique surajoutés (fièvre, infection, traitement anticoagulant, coagulopathie de consommation, tumeur cérébrale, localisation tumorale endoluminale envahissant la muqueuse, ou cérébro-méningée) et/ou chute brutale du taux plaquettaire dans les 72 heures précédentes ;
- . au-dessus de $50 \times 10^9/l$ si un geste invasif (ponction lombaire, ponction-biopsie, lavage bronchiolo-alvéolaire, pose de cathéter central, intervention) est prévu.

Quelle attitude transfusionnelle adopter en cas de thrombopénie réfractaire ?

On envisage sous ce terme les thrombopénies non corrigées par les transfusions de plaquettes du fait d'une allo-immunisation anti-HLA ou, beaucoup plus rarement, anti-HPA.

Parallèlement à la thérapeutique transfusionnelle, il convient de traiter toutes les causes curables qui peuvent interférer avec le mauvais rendement transfusionnel.

Les recommandations résultent d'un accord professionnel fort.

En l'absence d'urgence hémorragique

Le choix entre l'attitude transfusionnelle prophylactique ou curative dépend de multiples facteurs :

- . statut de la maladie (rémission complète, rechute, maladie non contrôlée par le traitement) et des procédures thérapeutiques en cours ;
- . facteurs de risque hémorragique ;
- . antécédent d'hémorragie lors d'un épisode thrombopénique antérieur ;
- . pathologies associées (notamment thrombopathies ou troubles de l'hémostase) ;
- . actes invasifs programmés ;
- . état ambulatoire ou non du patient ;
- . disponibilité en produits plaquettaires.

La littérature ne permet pas de trancher entre une attitude prophylactique et une attitude uniquement curative.

Si l'attitude prophylactique est adoptée

Si les anticorps anti-HLA sont détectés ou fortement suspectés

- Si les anticorps anti-HLA sont détectés, quelle que soit la technique utilisée : il faut transfuser des plaquettes HLA compatibles (compatibilisées par la technique utilisée pour mettre en évidence les anticorps, et les plus HLA approchantes possibles, voire HLA identiques).

Il faut continuer à chercher des anticorps anti-HLA, car ils peuvent disparaître au fil du temps. L'attitude transfusionnelle ultérieure est alors discutée : soit continuer à transfuser des plaquettes HLA compatibles, soit transfuser des plaquettes d'aphérèse non compatibilisées.

- Si les anticorps anti-HLA ne sont pas détectés, mais sont fortement suspectés (réaction transfusionnelle, pas d'autre cause cliniquement évidente), et si l'on dispose du phénotype HLA du patient, il peut être justifié de proposer une transfusion de plaquettes HLA identiques ou approchantes. Cette attitude est justifiée car les anticorps anti-HLA peuvent être présents bien que non détectables par les techniques disponibles.

S'il existe des anticorps anti-plaquettes (anti-HPA)

Il s'agit d'une situation exceptionnelle. Il faut alors transfuser des plaquettes compatibles dans le groupe plaquettaire en cause, en ayant recours aux ETS qui possèdent un fichier de donneurs phénotypés dans les systèmes plaquettaires. En effet, toute transfusion non compatible dans ce groupe plaquettaire peut aggraver la thrombopénie.

Dans les situations suivantes : a) indisponibilité des produits plaquettaires compatibles alors qu'il existe des anticorps anti-HLA ; b) causes non immunologiques liées au patient ; c) absence de cause définie

- Il est habituel de changer de politique transfusionnelle et d'adopter une attitude curative, dont le bien-fondé est rediscuté périodiquement.
- Si l'attitude prophylactique est maintenue, le recours à des CP de mélange ou d'aphérèse non sélectionnés dans le système HLA peut être proposé. Il est alors fréquent de répartir en deux ou trois fois au cours de la journée la quantité de plaquettes transfusées, sans que l'analyse de la littérature ne permette actuellement de préciser si cette attitude est justifiée et quel est le fractionnement optimal. Cette attitude aboutit cependant à multiplier les donneurs et donc à augmenter le risque infectieux. Ce risque doit entrer en balance dans le choix entre attitude curative et attitude prophylactique. C'est pourquoi l'attitude prophylactique doit être limitée aux patients présentant à court terme des facteurs de risque hémorragique (fièvre et infections en particulier).

Si l'attitude curative est retenue

Il faut exercer une surveillance stricte du patient hospitalisé à la recherche de signes hémorragiques, et apprendre au patient ambulatoire à les reconnaître. L'attitude transfusionnelle est superposable à celle adoptée en cas d'urgence hémorragique.

En cas d'urgence hémorragique

La littérature ne permet pas de définir précisément l'attitude idéale, mais il est communément admis qu'en situation d'urgence il faut transfuser des plaquettes immédiatement disponibles (1 à 2 CPS/10 kg de poids corporel), au mieux des plaquettes d'aphérèse, sinon des plaquettes de mélange. Le fractionnement des transfusions en deux ou trois fois au cours de la journée est fréquemment réalisé, mais l'analyse de la littérature ne permet pas de savoir si cette attitude est justifiée.

L'attitude ultérieure dépendra de l'arrêt du saignement, de sa gravité potentielle, de la cause de l'état réfractaire, et, si le patient est allo-immunisé, de la disponibilité en donneurs HLA compatibles.

En cas d'actes invasifs et d'interventions chirurgicales

Il est logique d'essayer d'obtenir un effet hémostatique par la transfusion de plaquettes, étant donné les risques hémorragiques.

- En l'absence d'anticorps anti-HLA détectables, et s'il s'agit d'une cause liée au patient ou si aucune cause n'est identifiée, il faudra transfuser une quantité élevée de plaquettes disponibles, équivalente à 2 CPS/10 kg de poids corporel, en sachant qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature démontrant l'effet hémostatique de plaquettes transfusées dans ces conditions.
- En cas d'allo-immunisation anti-HLA, il faut s'attacher à couvrir le geste invasif par l'utilisation de CP HLA compatibles. En cas d'intervention urgente, et s'il est impossible de transfuser des plaquettes HLA compatibles, l'attitude sera celle définie dans le paragraphe précédent, en sachant qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature démontrant l'effet hémostatique de plaquettes transfusées dans ces conditions.

Quelle attitude transfusionnelle adopter en cas de thrombopénie prolongée après chimiothérapie intensive et/ou greffe de cellules souches hématopoïétiques ?

Il n'existe pas de données spécifiques chez ce type de patient. Les recommandations découlent, par assimilation et accord professionnel, des données disponibles au cours des hémopathies malignes.

Transfusions prophylactiques de plaquettes

Seuil transfusionnel < $20 \times 10^9/l$

Patient apyrétique et en l'absence de signes hémorragiques (méléna, hématurie, hémoptysie, hémorragie intra-alvéolaire, signes de déglobulisation sans hémolyse). Un tel patient stable permet de différer la transfusion de plaquettes.

Seuil transfusionnel à $20 \times 10^9/l$

Patient en début d'aplasie profonde (taux de leucocytes < $100 \times 10^6/l$) ou en cas de mucite, en cas de signes biologiques d'inflammation, si le patient est fébrile ou a des anomalies associées de l'hémostase.

Seuil transfusionnel à $50 \times 10^9/l$

Patient traité par héparine ou devant subir un geste invasif.

Transfusions plaquettaires curatives

En cas de saignement actif non contrôlé, outre la nécessité de traiter la cause, on peut être amené à maintenir le taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$.

Transformations et qualifications des CP en cas de greffes de cellules souches hématopoïétiques

Transfusions de CPA chaque fois que possible, déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998), irradiés, en prenant en compte le statut vis-à-vis du CMV.

Quelle surveillance clinique et biologique de l'efficacité transfusionnelle doit-on effectuer ?

Après chaque transfusion plaquettaire, on doit apprécier l'efficacité transfusionnelle plaquettaire sur :

- . des arguments cliniques : amélioration ou non-apparition de signes hémorragiques en cas, respectivement, de transfusion plaquettaire curative ou prophylactique ;
- . des arguments biologiques : numération plaquettaire quotidienne. En cas de réponse plaquettaire insuffisante, il faut calculer le RTP ou le CCI entre 10 et 60 minutes après la fin de la transfusion plaquettaire. L'absence de recirculation des plaquettes transfusées entraîne un effondrement de ces index (respectivement $RTP < 0,2$ et $CCI < 7$) et traduit un état « réfractaire » aux transfusions plaquettaires du fait d'une allo-immunisation. La recirculation plaquettaire initiale sans rendement transfusionnel après 20 heures traduirait une consommation plaquettaire (CIVD, splénomégalie, fièvre, infection, etc.).

Quelles sont les indications et les contre-indications des transfusions de plaquettes au cours du traitement des aplasies médullaires, des syndromes myélodysplasiques et des thrombopénies constitutionnelles ?

Aplasies médullaires et syndromes myélodysplasiques (SMD)

- Il n'existe pas dans la littérature d'étude sur les indications des transfusions de plaquettes réalisées spécifiquement au cours de ces pathologies. Les recommandations découlent, par assimilation et accord professionnel, des données disponibles au cours des hémopathies malignes.
- Chez un patient ayant une thrombopénie secondaire à une aplasie médullaire ou à un SMD et qui ne bénéficie pas d'une thérapeutique intensive et/ou immunosuppressive, il est recommandé :
 - . de pratiquer une transfusion plaquettaire prophylactique afin de maintenir le taux de plaquettes au-dessus de $10 \times 10^9/l$ en cas de facteurs de risque hémorragique surajoutés (fièvre, infection, troubles de la coagulation, mucite hémorragique et/ou chute brutale du taux plaquettaire dans les 72 heures précédentes) ;
 - . de pratiquer une transfusion plaquettaire curative en cas de syndrome hémorragique dans tous les autres cas.

Chez les patients pouvant recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la sensibilisation par des transfusions antérieures peut diminuer le pourcentage de réussite d'un traitement par allogreffe, ce qui conduit à transfuser le moins possible en plaquettes les patients stables sans syndrome hémorragique.

Thrombopénies constitutionnelles

Les thrombopénies constitutionnelles isolées (c'est-à-dire en dehors des aplasies constitutionnelles) sont très rares. Étant donnée la rareté de ces différentes affections, il n'y a pas, dans la littérature, de données disponibles sur les transfusions de plaquettes ou les traitements substitutifs, comme la desmopressine.

Les transfusions sont habituellement curatives, réservées aux manifestations hémorragiques importantes, non jugulables par des moyens locaux (accord professionnel fort).

Quelles sont les indications et les contre-indications des transfusions de plaquettes au cours des thrombopénies périphériques ?

En cas de purpura thrombopénique auto-immun

Au cours du purpura thrombopénique auto-immun, les plaquettes transfusées sont très rapidement détruites comme les plaquettes du patient. De ce fait, il n'y a pas d'indication à transfuser des plaquettes, en dehors d'urgences hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital (accord professionnel fort).

En cas de micro-angiopathie thrombotique

Contrairement au PFC, qui est le traitement de référence, il n'existe pas d'études permettant de préciser l'intérêt des transfusions de plaquettes dans cette pathologie.

Parallèlement aux transfusions de PFC, les transfusions de plaquettes au cours de la micro-angiopathie thrombotique ne doivent être discutées qu'en présence (accord professionnel) :

- d'un syndrome hémorragique menaçant, en particulier lorsque à la consommation plaquettaire s'associe une insuffisance de production, par exemple chez les sujets infectés par le VIH ou ayant subi une chimiothérapie ;

. en cas d'actes invasifs indispensables.

En cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Le traitement de la CIVD repose avant tout sur le traitement de la cause. La transfusion de plaquettes n'est pas le traitement de première intention. L'indication en est portée lorsque la thrombopénie et les manifestations hémorragiques sont au premier plan et ne se corrigent pas rapidement. Cette attitude relève d'un accord professionnel fort.

Quant au cas particulier des CIVD des leucémies aiguës promyélocyaires (ou plus rarement myéloblastiques ou monoblastiques), il est proposé (accord professionnel fort) de réaliser des transfusions plaquettaires : 1) quel que soit le taux de plaquettes, s'il existe des signes hémorragiques ; ou 2) si le taux est inférieur à $50 \times 10^9/l$, qu'il y ait ou non des signes hémorragiques.

En cas de thrombopénie immuno-allergique

Les recommandations résultent d'un accord professionnel fort.

Les transfusions plaquettaires sont rarement nécessaires au cours de cette pathologie. Elles peuvent l'être en cas de thrombopénie très sévère, s'il existe des manifestations hémorragiques sévères.

Au cours des thrombopénies induites par l'héparine, ou plus rarement par les héparines de bas poids moléculaire, les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées car elles augmenteraient le risque thrombotique.

En cas d'hypersplénisme

Aucune étude n'est disponible sur cette question. Du fait de la captation rapide des plaquettes dans la rate, une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme ne semble pas constituer une indication des transfusions de plaquettes, sauf en cas de syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital et nécessitant la correction de la thrombopénie.

En cas de purpura post-transfusionnel

Le purpura thrombopénique post-transfusionnel est une pathologie rare, caractérisée par une thrombopénie souvent sévère due à la destruction des plaquettes autologues à la suite de la transfusion d'un produit sanguin labile. Son mécanisme reste mal connu. La transfusion de plaquettes doit être le plus possible évitée. Elle ne peut être envisagée qu'à titre tout à fait exceptionnel en cas de syndrome hémorragique menaçant, après échec des autres moyens thérapeutiques.

Chez les sujets ayant présenté un purpura thrombopénique post-transfusionnel, il est recommandé d'éviter toute stimulation lors de transfusions ultérieures nécessaires de globules rouges ou de plaquettes, en utilisant des donneurs compatibles en fonction de la spécificité sérologique responsable du purpura post-transfusionnel. La récurrence après transfusions incompatibles n'est toutefois pas la règle.

Quelles sont les indications et les contre-indications des transfusions de plaquettes au cours de l'infection par le VIH ?

- Au cours de l'infection par le VIH, les indications des transfusions de plaquettes sont les mêmes qu'en cas de thrombopénie centrale ou périphérique en dehors de l'infection par le VIH.
- Il n'y a pas d'argument pour utiliser des CP irradiés.

Quelles sont les indications et les contre-indications des transfusions de plaquettes au cours des thrombopathies constitutionnelles ?

L'indication des transfusions plaquettaires doit être limitée, réservée aux syndromes hémorragiques aigus, sévères, non jugulables par les moyens locaux (accord professionnel fort).

Lorsque les transfusions plaquettaires sont nécessaires, on choisit des CPA déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998), HLA compatibles.

La transfusion de plaquettes en néonatalogie

Quelles sont les indications des transfusions de plaquettes chez le fœtus ?

Allo-immunisation plaquettaire fœto-maternelle

L'allo-immunisation plaquettaire est liée à la production par la mère d'allo-anticorps dirigés contre un (des) allo-antigène(s) plaquettaire(s) du fœtus. En raison du risque de survenue d'une hémorragie intracrânienne (HIC), les transfusions de plaquettes peuvent parfois être indiquées. Il n'existe pas d'accord professionnel concernant les indications précises des transfusions de plaquettes au fœtus.

Un accord professionnel existe sur les points suivants :

- la prise en charge nécessaire de la mère et du fœtus dans un centre de médecine fœtale ;
- en raison du risque hémorragique lié au geste lui-même, la réalisation d'une transfusion de plaquettes lors d'une ponction de sang fœtal dès lors que le fœtus est profondément thrombopénique. Le seuil se situe en dessous de 50×10^9 plaquettes/l ;
- la réalisation d'une transfusion de plaquettes en prépartum immédiat en cas de thrombopénie $< 50 \times 10^9/l$, pour décider d'un accouchement par voie basse, si les conditions obstétricales le permettent, après avoir vérifié l'efficacité de cette transfusion.

Les modalités de prise en charge de la thrombopénie fœtale restent controversées :

- . dans les formes d'allo-immunisation les moins sévères, une forte tendance se dégage pour privilégier un traitement maternel (corticothérapie, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses) ;
- . dans les cas les plus sévères, essentiellement en cas d'antécédent d'HIC fœtale ou de thrombopénie profonde ($< 20 \times 10^9/l$), les transfusions itératives de plaquettes au fœtus gardent leur place. Elles débutent le plus précocement possible, autour de la 20^e semaine d'âge gestationnel.

Plusieurs éléments freinent ces indications :

- le risque de perte fœtale lié à la ponction elle-même reste au minimum de 1 %. Le rythme des transfusions variant entre 4 et 7 jours, la répétition des ponctions multiplie considérablement le risque de mort fœtale ;

- les contraintes liées au choix et à la préparation des plaquettes à perfuser sont considérables. Si le meilleur donneur reste la mère de l'enfant, un prélèvement maternel hebdomadaire paraît particulièrement lourd à réaliser. Il est donc nécessaire de bénéficier de donneurs de plaquettes compatibles, ce qui pour les groupes rares peut se révéler difficile.

Les produits plaquettaires transfusés doivent être :

- dépourvus de titres élevés d'anticorps anti-A ou anti-B susceptibles d'induire une hémolyse ;
- déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998) et CMV négatifs pour prévenir l'infection à CMV post-transfusionnelle ;
- irradiés pour éviter la GVH post-transfusionnelle ;
- de volume réduit ;
- déplasmatisés s'il s'agit de plaquettes maternelles, pour éliminer les allo-anticorps ;
- HLA compatibles avec la mère.

Autres causes de thrombopénie fœtale

Il n'y a pas d'indication transfusionnelle fœtale en cas de purpura thrombopénique auto-immun maternel.

Aucune recommandation ne peut être élaborée dans le cas des thrombopénies héréditaires du fait de leur caractère exceptionnel et du manque de données publiées.

Peut-on apprécier le risque hémorragique en fonction : 1) de la cause de la thrombopénie ; 2) de l'âge postnatal ; et 3) de l'âge gestationnel ?

Risque hémorragique et cause de la thrombopénie

Thrombopénies avec risque hémorragique certain

Thrombopénies allo-immunes

Elles sont liées à la production par la mère d'allo-anticorps dirigés contre un (des) allo-antigène(s) plaquettaire(s) du fœtus. Elles causent fréquemment des HIC (10 à 21 % des cas selon les études), dont on

admet que 50 % surviennent pendant la période anténatale ou au cours du travail. Le risque hémorragique augmente s'il existe des antécédents d'HIC au cours des grossesses précédentes ou si le taux de plaquettes du fœtus est inférieur à $20 \times 10^9/l$. En revanche, le dosage des anticorps maternels n'aurait pas de valeur prédictive.

Thrombopénies auto-immunes

Dix à 30 % des enfants de mères ayant une thrombopénie auto-immune ont une thrombopénie significative. Les manifestations hémorragiques sont moins importantes qu'au cours des thrombopénies allo-immunes. Le risque hémorragique est surtout important au moment de l'accouchement. Aucun paramètre maternel (numération plaquettaire, évaluation des anticorps fixés sur les plaquettes, présence d'anticorps circulants) n'est corrélé avec l'importance de la thrombopénie fœtale.

Thrombopénies associées à une coagulopathie de consommation

C'est le cas des formes sévères d'anoxie périnatale, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, d'infection avec choc septique, de syndrome de Kasabach-Merrit, ou de retard de croissance intra-utérin de cause placentaire. Ces pathologies s'accompagnent souvent d'autres troubles de la crase sanguine : le risque hémorragique est alors important.

Thrombopénies avec amégacaryocytoses avec ou sans aplasie radiale

Les thrombopénies avec amégacaryocytoses, avec ou sans aplasie radiale, sont des pathologies très rares. Elles peuvent être responsables d'HIC au cours des premiers mois de vie, semble-t-il, surtout lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $20 \times 10^9/l$.

Thrombopénies avec risque hémorragique discuté

Les thrombopénies, lorsqu'elles sont isolées et secondaires à des infections systémiques virales ou bactériennes ou à un retard de croissance intra-utérin d'origine placentaire, sont peu hémorragipares.

Risque hémorragique et âge postnatal

Un accord professionnel existe, présumant que le risque hémorragique des thrombopénies inférieures à $20 \times 10^9/l$ est supérieur à 1 jour de vie qu'à 1 semaine de vie. Il est montré que le risque d'hémorragies intraventriculaires de l'enfant prématuré diminue avec l'âge postnatal.

Risque hémorragique et âge gestationnel

La thrombopénie (taux de plaquettes $< 150 \times 10^9/l$) est une éventualité fréquente chez l'enfant nouveau-né de moins d'1 semaine de vie (chiffrée à 22 % dans une étude). Il est difficile d'estimer les conséquences cliniques de la thrombopénie chez l'enfant prématuré parce qu'elle est rarement isolée à cet âge, et est généralement associée à de multiples pathologies (maladie des membranes hyalines, anoxie périnatale, CIVD, etc.), qui contribuent à modifier la morbidité et la mortalité. Les études disponibles sont à la fois peu nombreuses et contradictoires, ne permettant pas de conclure.

Chez le fœtus et le nouveau-né, à quel seuil transfuser de manière prophylactique et curative en fonction des causes de thrombopénie ?

La transfusion plaquettaire vise avant tout à prévenir l'HIC, dont on redoute les séquelles neurologiques à long terme.

Thrombopénies non immunes

Transfusion prophylactique de plaquettes

Concernant les transfusions prophylactiques de plaquettes, les données de la littérature sont pauvres. En l'absence d'étude permettant de le définir, le seuil à partir duquel il faut transfuser reste controversé.

Recommandations chez le prématuré

Un accord professionnel fort existe pour transfuser des plaquettes de manière prophylactique :

- chez un prématuré stable, au seuil de 20 à $30 \times 10^9/l$;
- chez un prématuré ayant des facteurs de risque hémorragique (anoxie périnatale, coagulopathie de consommation), au seuil de $50 \times 10^9/l$.

Recommandations chez le nouveau-né à terme

Dans le cadre d'un geste complémentaire invasif, d'une chirurgie mineure ou d'une ponction lombaire, le seuil admis des transfusions prophylactiques de plaquettes est de $50 \times 10^9/l$. En prévision d'une chirurgie majeure, le seuil est fixé à $100 \times 10^9/l$. Il existe un accord professionnel fort pour transfuser de manière prophylactique à un seuil de 20 à $30 \times 10^9/l$ chez tout nouveau-né, stable ou malade.

Que ce soit chez le prématuré ou chez le nouveau-né, il n'existe aucune recommandation sur le taux de plaquettes à atteindre.

Il n'existe aucune étude ou recommandation concernant les rares cas de thrombopénie-thrombopathie constitutionnelle dont le diagnostic prénatal a pu être fait.

Transfusion curative de plaquettes

En présence d'un saignement clinique isolé (purpura pétéchial ou ecchymotique cutanéomuqueux, bulles hémorragiques, hémorragies digestives ou trachéales, saignement aux points de ponction), la notion des seuils se pose moins. La transfusion de plaquettes est réalisée à $50 \times 10^9/l$ ou $100 \times 10^9/l$, selon les données cliniques et biologiques associées, sans que cette attitude ne soit validée.

En ce qui concerne l'utilisation de CP dans les coagulopathies de consommation, les attitudes sont également controversées en l'absence d'études. Un consensus paraît se dégager cependant en faveur des transfusions plaquettaires dès que le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/l$. Toutefois, la prise en compte de facteurs associés et la pathologie causale peuvent conduire à maintenir un taux plus élevé de plaquettes et à transfuser du PFC.

Thrombopénies fœtales et néonatales immunes

Thrombopénie auto-immune d'origine maternelle

Chez le fœtus, la ponction de sang fœtal (PSF) n'est effectuée que peu avant le terme en salle de travail. L'intérêt de la PSF est de choisir le type d'accouchement. Si la thrombopénie est inférieure à $50 \times 10^9/l$, l'accouchement par césarienne est l'attitude communément admise ; si le taux de plaquettes est compris entre

50 et $100 \times 10^9/l$, la décision tient compte des antécédents obstétricaux et des conditions prévisibles de l'accouchement.

Chez le nouveau-né asymptomatique, il est proposé soit une surveillance régulière du taux de plaquettes (qui chute dans les 5 premiers jours qui suivent l'accouchement), soit de débiter d'emblée le traitement. En cas de syndrome hémorragique ou de naissance dans des conditions traumatiques avec un taux de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/l$, le traitement utilise les immunoglobulines par voie intraveineuse (1 g/kg), seules ou avec une corticothérapie. La transfusion plaquettaire n'est pas indiquée du fait de la destruction rapide des plaquettes par les auto-anticorps circulants d'origine maternelle. Dans les cas les plus graves, où le pronostic vital est en jeu, la transfusion plaquettaire a pu être proposée.

Thrombopénie allo-immune

Chez le fœtus, les recommandations ont été énoncées précédemment.

Chez le nouveau-né, en cas de thrombopénie sévère ($< 30 \times 10^9/l$ pendant les 24 premières heures) ou d'hémorragies, la transfusion plaquettaire est indiquée.

Quelles sont les indications des transfusions de plaquettes maternelles ?

Les transfusions de plaquettes maternelles sont indiquées dans les thrombopénies fœtales et néonatales allo-immunes sévères (< 20 ou $30 \times 10^9/l$). Les plaquettes maternelles doivent alors être déplasmatisées pour éliminer l'allo-anticorps (ce qui diminue le rendement transfusionnel plaquettaire) et irradiées (obligation réglementaire).

Quelles sont les indications et les contre-indications des différentes préparations de plaquettes et les doses à utiliser ?

- Pour les indications urgentes, le CPS est le plus utilisé. En néonatalogie, compte tenu des quantités de plaquettes à transfuser, le CPS peut être utilisé sur une base unitaire, apportant les plaquettes d'un donneur unique. Il est déleucocyté (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998) et/ou CMV négatif. Les groupes ABO et Rh D (RH1) du CPS sont choisis selon les règles habituelles utilisées pour la sélection des CGR.

- Chez le fœtus présentant une allo-immunisation plaquettaire, le produit choisi sera de préférence un CPA provenant de la mère. Les plaquettes maternelles seront déplasmatisées, afin d'éliminer l'allo-anticorps, et irradiées, afin de prévenir la GVH (obligation réglementaire).

Il est également possible d'utiliser des CP de donneurs phénotypiquement compatibles, apparentés ou non. Le CP utilisé doit avoir une durée de conservation maximale de 48 heures. On n'utilise des concentrés cryopréservés qu'en dernier recours.

La quantité à transfuser peut être calculée sur la base de 2×10^{10} plaquettes par kg de poids, si l'on connaît la teneur en plaquettes du CP. Elle correspond généralement à 10 à 15 ml de CP par kg ou un concentré pour 3 à 5 kg de poids.

- Chez le grand prématuré, la réduction de volume permet d'obtenir des plaquettes sous un petit volume (jusqu'à 15 à 20 ml), afin d'éviter tout risque de surcharge volémique. Il faut cependant éviter une concentration excessive du produit, qui entraînerait une agrégation plaquettaire et un moindre rendement transfusionnel.

Quelles sont les modalités d'administration des plaquettes ?

Chez le fœtus, la transfusion s'effectue par la veine ombilicale.

Chez le nouveau-né, la transfusion plaquettaire s'effectue au travers d'un filtre et par une voie périphérique. Le diamètre de l'aiguille ou du cathéter utilisé a peu d'importance. Le CP est transfusé à température ambiante et administré aussi rapidement que les conditions cliniques du nouveau-né le permettent, au mieux dans les 2 heures suivant sa mise en place. L'administration par un pousse-seringue électrique ou une pompe à gilet n'est pas une contre-indication absolue, même si la plupart du temps les plaquettes sont administrées par simple gravité.

Le rendement de la transfusion plaquettaire est évalué par une numération plaquettaire en fin de transfusion chez le fœtus, 12 à 24 heures plus tard chez le nouveau-né.

Quelles sont les indications des transfusions de plaquettes en cas d'assistance respiratoire extra-corporelle (AREC) et d'ECMO (*extra-corporeal membrane oxygenation*) ?

La plupart des équipes qui pratiquent l'ECMO ou l'AREC recommandent de transfuser des plaquettes lorsque le taux est inférieur à $80 \times 10^9/l$ ou inférieur à $100 \times 10^9/l$ lorsqu'il existe un syndrome hémorragique. Quoique ces pratiques soient largement recommandées, il n'existe pas de preuve indiscutable de leur efficacité. Les concentrés plaquettaires utilisés sont alors ABO Rh D (RH1) compatibles, irradiés, CMV négatifs et déleucocytés (obligation réglementaire depuis le 1^{er} avril 1998).

Quelles sont les indications des transfusions de plaquettes en cas d'exsanguino-transfusions, notamment itératives ?

Les exsanguino-transfusions, notamment itératives, sont fréquemment à l'origine de thrombopénies, liées notamment à la soustraction plaquettaire.

Il n'existe pas, dans la littérature, d'argumentation permettant d'établir des indications spécifiques de transfusion plaquettaire prophylactique en cas d'exsanguino-transfusion.

Il peut donc être recommandé, en l'absence de données complémentaires, de retenir les seuils généraux d'indication transfusionnelle plaquettaire proposés chez le nouveau-né, à savoir $20 \times 10^9/l$ en l'absence de saignement et $50 \times 10^9/l$ en cas de signes hémorragiques cliniques.

Lorsque l'exsanguino-transfusion est indiquée par une thrombopénie auto-immune affectant le nouveau-né, le recours à une transfusion plaquettaire a été proposé. Cependant, cette attitude n'est pas validée par les données de la littérature.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DES TRANSFUSIONS DE GRANULOCYTES

Les différentes préparations disponibles de granulocytes

Les indications des transfusions de granulocytes¹ sont devenues aujourd'hui exceptionnelles du fait des progrès du traitement des complications infectieuses survenant au cours des neutropénies chimio-induites et de l'utilisation chez ces patients de facteurs de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF ou GM-CSF). De ce fait, les études disponibles sur ce thème sont anciennes. La question de la dose optimale de granulocytes à transfuser reste mal résolue. Enfin, prélever un nombre suffisant de granulocytes à transfuser, en particulier pour un receveur adulte, reste toujours un problème difficile malgré les techniques actuelles d'aphérèse.

Produits de base

- La transfusion de granulocytes fait appel à des concentrés de granulocytes d'aphérèse (CGrA), obtenus par centrifugation différentielle sur séparateur de cellules. La technique de préparation par filtration est aujourd'hui abandonnée.

Pendant la centrifugation dans le séparateur de cellules, un agent de sédimentation (solution macromoléculaire de type amidon ou gélatine fluide modifiée) est utilisé pour faciliter l'individualisation et le prélèvement de la couche granulocytaire, en favorisant la sédimentation des globules rouges. Une anticoagulation du circuit est réalisée, parfois par de l'héparine.

- Le CGrA est prélevé à partir d'un donneur soumis à un traitement médicamenteux destiné à augmenter sa concentration sanguine en granulocytes (habituellement injection intraveineuse de corticostéroïdes juste avant le prélèvement).

La possibilité d'enrichir le prélèvement en granulocytes grâce à l'injection au donneur de G-CSF a été rapportée. L'innocuité et l'acceptabilité de cette stimulation pour le donneur volontaire sain, l'efficacité et le

¹ La réglementation française utilise le terme « granulocytes » et non son synonyme « polynucléaires » bien que ce dernier soit plus utilisé dans le langage courant. Outre les polynucléaires neutrophiles, la transfusion de granulocytes apporte également d'autres types de leucocytes, qui sont obligatoirement présents dans le produit.

bénéfice pour le receveur des transfusions de CGrA ainsi préparés restent à établir. La réglementation française actuelle ne permet pas d'utiliser le G-CSF chez les donneurs et le G-CSF n'a pas d'AMM dans cette indication.

- Le CGrA doit contenir un minimum de 2×10^{10} granulocytes dans un volume total de 200 à 650 ml (le contenu en granulocytes et le volume sont obligatoirement inscrits sur la poche distribuée). Il contient un nombre élevé de plaquettes : de l'ordre de 2 à 4×10^{11} (soit l'équivalent de 4 à 8 CPS). Il contient également des globules rouges (en quantité variable, sans norme définie), qui exposent à un risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire et peuvent nécessiter le respect de la compatibilité ABO. Enfin, il contient du plasma (sans norme définie), ainsi que de la solution macromoléculaire et de l'anticoagulant utilisés durant le prélèvement.

La péremption des CGrA, conservés à une température comprise entre 20° et 24 °C, intervient réglementairement au maximum au bout de 12 heures, mais il est souhaitable de les transfuser le plus rapidement possible (accord professionnel pour transfuser dans les 4 heures après le prélèvement).

- En France, la réglementation impose systématiquement : 1) une étude du dossier du patient entre le médecin prescripteur et le médecin responsable du conseil transfusionnel ; et 2) l'irradiation par les rayonnements ionisants des produits, avant distribution des CGrA par l'établissement de transfusion sanguine.

Transformations et qualifications possibles des CGrA

Les transformations et qualifications possibles pour les CGrA sont citées dans l'*Encadré 1*.

Encadré 1. Liste des transformations et des qualifications possibles pour les CGrA.

Transformations
<ul style="list-style-type: none"> • Irradiation par les rayonnements ionisants • Déplasmatisation • Réduction de volume • Préparation pédiatrique
Qualifications
<ul style="list-style-type: none"> • Phénotypé • Compatibilisé • CMV négatif

Transformations des CGrA

Transformation « irradiation par les rayonnements ionisants »

L'irradiation par rayonnements ionisants à une dose de 25 à 45 grays est réglementairement obligatoire. Son but est de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle.

Transformation « déplasmatisation »

Le CGrA déplasmatisé contient moins de 0,5 g de protéines extracellulaires provenant du donneur, grâce à plusieurs lavages successifs. Les conséquences de cette transformation sur les granulocytes ne sont pas maîtrisées : l'utilisation de CGrA déplasmatisés doit être exceptionnelle. La péremption intervient réglementairement au bout de 6 heures.

Indications

Ni évaluation ni rapport d'utilisation ne sont disponibles dans la littérature concernant ce produit d'utilisation rarissime. Les indications possibles sont les suivantes :

- Prévention des réactions d'intolérance de type anaphylactique liées à l'apport de protéines plasmatiques du donneur chez un receveur sensibilisé, que cette sensibilisation soit documentée (présence d'anticorps anti-IgA chez un receveur déficitaire en IgA) ou suspectée.
- La déplasmatisation peut permettre de contourner une incompatibilité ABO liée à la présence chez le donneur d'anticorps immuns anti-A et/ou -B hémolysants. Sa mise en œuvre pour assurer la compatibilité ABO d'un CGrA peut se concevoir étant donnée la difficulté à obtenir un produit compatible. En pratique, il s'agit d'une solution extrême qu'il convient d'éviter.

Transformation « réduction de volume »

Cette transformation consiste à éliminer, après centrifugation, une partie du milieu de suspension, sans lavage. Aucun volume minimal n'étant défini pour le produit transformé, il doit être fixé au cas par cas en concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel. La péremption intervient réglementairement au bout de 6 heures.

Indications

Les nouveau-nés si le volume des apports doit être restreint.

Transformation « préparation pédiatrique »

Le CGrA initial est fractionné en plusieurs produits sans descendre en dessous d'un volume de 50 ml par poche. Ils peuvent éventuellement être utilisés séparément dans l'hypothèse d'un besoin simultané pour des receveurs différents. La concentration cellulaire n'est pas modifiée.

Indications

Les nouveau-nés. La préparation pédiatrique permet d'adapter la quantité transfusée au poids de l'enfant lorsque le CGrA initial dépasse de loin le besoin ponctuel du receveur.

Qualifications des CGrA

Qualification « phénotypé »

Par définition réglementaire, un CGrA est dit phénotypé lorsque son phénotype est déterminé en plus du groupe ABO Rh D (RH1). En pratique, pour les CGrA, cette qualification s'applique aux phénotypes dans le système HLA ou dans un des systèmes antigéniques spécifiques aux granulocytes.

Indications

L'allo-immunisation est une complication fréquente chez les patients recevant des transfusions de granulocytes (60 à 70 % d'allo-immunisation anti-HLA). Chez un patient ayant une allo-immunisation préalable (anti-HLA ou anti-antigènes granulocytaires), les données disponibles incitent à utiliser des produits phénotypés dans le système concerné.

Qualification « compatibilisé »

Cette qualification complète la qualification « phénotypé ». Elle s'applique lorsqu'une épreuve de compatibilité au laboratoire a démontré, avec les techniques appropriées aux systèmes d'antigènes étudiés, que le sérum du patient ne contenait pas d'anticorps contre une des spécificités antigéniques exprimées par les cellules du donneur. Le produit est ainsi « compatibilisé » pour un receveur donné.

Indications

Pour améliorer la compatibilité si le receveur a des allo-anticorps (anti-HLA ou anti-antigènes granulocytaires). Certaines complications pulmonaires, en particulier les œdèmes pulmonaires lésionnels, après transfusion de CGrA pourraient résulter d'un conflit immunologique, s'il existe des anticorps anti-HLA ou anti-antigènes granulocytaires chez les receveurs. Ces observations incitent à la plus grande prudence et à rechercher des produits compatibilisés chez les patients immunisés dans ces systèmes.

Qualification « CMV négatif »

Cette qualification est portée lorsque la recherche d'anticorps anti-CMV, effectuée chez le donneur au moment du don, est négative. Le but est de prévenir la transmission transfusionnelle du CMV.

Indications

Les indications de la qualification « CMV négatif » pour les CGrA sont les mêmes que pour la transfusion de CGR ou de CP. Elles résultent d'un accord professionnel fort.

- Prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel dont la mère est séronégative pour le CMV ou de statut sérologique inconnu.
- Patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et nécessitant des produits « CMV négatifs ».

Les indications de la transfusion de granulocytes

En dehors du domaine de la néonatalogie

Indications et contre-indications

Transfusions curatives de CGrA

Malgré l'absence d'études méthodologiquement correctes permettant de valider leurs indications, la réalisation de transfusions curatives de granulocytes peut être indiquée, en complément de la chimiothérapie anti-infectieuse, chez les patients ayant les trois critères suivants.

1. Sur le plan hématologique

- . Soit une neutropénie centrale avec moins de 200 polynucléaires neutrophiles/mm³ ($0,2 \times 10^9/l$) alors qu'on ne peut pas espérer une sortie d'aplasie rapide (compte tenu de la chimiothérapie reçue ou du type de greffe de cellules souches hématopoïétiques en cours, ou parce qu'il s'agit d'une atteinte primitive de la granulopoïèse).
- . Soit un défaut fonctionnel documenté des polynucléaires neutrophiles (granulomatose septique).

2. Sur le plan infectieux, un état sévère non contrôlé par la chimiothérapie anti-infectieuse

- . Cellulite du siège ou de la face (le plus souvent due au pyocyanique). Chez ces patients, il existe alors un risque majeur d'extension du foyer de nécrose mettant en jeu le pronostic vital et exposant à des séquelles sévères.

Il existe pour cette indication rare un accord professionnel fort, bien qu'il n'y ait aucune étude disponible sur les transfusions de CGrA dans ce cadre.

- . Autres états septiques sévères. La gravité du tableau clinique, mettant en jeu à court terme le pronostic vital, et l'inefficacité des traitements anti-infectieux mis en œuvre doivent faire discuter au cas par cas la transfusion de CGrA en cas :

- d'état septique non contrôlé par les antibiotiques ;

- d'infection fongique sévère non contrôlée.

Il s'agit de situations dans lesquelles l'efficacité des transfusions de granulocytes n'est pas démontrée et pour lesquelles il existe une controverse. La mise en place d'études est nécessaire pour valider ces indications (chez les patients ayant une greffe de cellules souches hématopoïétiques et une aspergillose par exemple).

3. Sur le plan pronostique

. Le pronostic doit être favorable, en particulier en cas d'hémopathie maligne. Il n'est pas justifié de transfuser des granulocytes en situation d'échec du traitement de fond d'une hémopathie maligne.

Transfusions prophylactiques de CGrA

Chez les patients neutropéniques, il n'y a pas d'indication reconnue à réaliser des transfusions prophylactiques de granulocytes.

Réalisation pratique de la transfusion

- La recherche d'anticorps anti-HLA doit être systématique avant toute transfusion de granulocytes. La présence d'anticorps anti-HLA fait en effet courir un risque d'inefficacité voire de complications (survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle). Il est alors recommandé d'utiliser si possible des CGrA phénotypés, compatibles.
- Le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) transfusés doit être suffisant.

Les quantités suivantes sont recommandées :

- Enfant de moins de 10 kg : 1 à 2×10^9 PNN/kg par transfusion ;
- Enfant de plus de 10 kg : 1 à 3×10^{10} PNN par transfusion ;
- Adulte : au minimum 2 à 3×10^{10} PNN par transfusion.

- Les CGrA doivent être :
 - irradiés (obligation réglementaire) ;
 - CMV négatifs si le receveur est CMV négatif et justifie une prévention de la transmission du CMV.

- Les transfusions de granulocytes doivent être administrées le plus rapidement possible après collection (au mieux dans les 4 heures, la durée de conservation étant limitée sur le plan réglementaire à 12 heures). Une prémédication systématique est réalisée par certains (hémisuccinate d'hydrocortisone, antihistaminique), sans qu'il n'y ait de preuve de son utilité. Une voie d'abord centrale peut être utilisée si elle est disponible. Les transfusions de granulocytes doivent être réalisées sous surveillance médicale étroite, pendant et après l'acte transfusionnel.
- Une radiographie de thorax, systématique avant transfusion, contrôlée également après transfusion s'il existe des symptômes respiratoires, permet de surveiller l'état pulmonaire et de juger d'une détérioration après la transfusion.
- Les transfusions doivent être administrées tous les jours, 3 à 5 jours de suite, parfois deux fois par jour, avec une évaluation clinique quotidienne, et être poursuivies jusqu'à la sortie d'aplasie ou jusqu'à guérison complète de l'infection.

En néonatalogie

Compte tenu de l'insuffisance de données concordantes et méthodologiquement incontestables concernant le bénéfice des transfusions de granulocytes chez le nouveau-né infecté neutropénique, de leurs risques potentiels et des difficultés techniques et logistiques qui leur sont liées, des études complémentaires contrôlées, randomisées, sont nécessaires pour que cette méthode puisse être recommandée dans le traitement des infections néonatales, y compris en cas de neutropénie associée à une déplétion du *pool* médullaire leucocytaire. Pour des raisons d'effectif, de telles études sont cependant difficiles à réaliser.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DES TRANSFUSIONS DE PLASMA FRAIS CONGELÉ

Les différentes préparations disponibles de plasma frais congelé

Produits de base

À la différence des autres produits sanguins labiles (PSL), la durée de conservation et les caractéristiques du plasma frais congelé (PFC)¹ permettent de lui appliquer une méthode réduisant le risque de transmission d'agents infectieux.

PFC homologue

Différentes préparations existantes

Le PFC homologue provient :

- soit d'un prélèvement de sang total, dont on a soustrait, dans les 24 heures suivant le don, les globules rouges et les plaquettes ;
- soit d'un prélèvement par aphérèse.

Le PFC homologue ne devient utilisable à des fins directement thérapeutiques qu'à la condition de lui appliquer une des trois méthodes de réduction du risque de transmission d'agents infectieux actuellement en vigueur en France.

Solidarisation

Le PFC est transfusé au receveur du concentré de globules rouges (CGR) issu du même don et seulement à lui (« PFC solidarisé homologue »). Cette méthode implique une organisation méticuleuse et sans faille au niveau de l'établissement de transfusion sanguine (ETS) comme au niveau de l'établissement de soins.

Sécurisation par quarantaine

¹ Le plasma cryodesséché (dit plasma « sec ») n'est plus produit que par le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (« plasma cryodesséché sécurisé »). Ses indications ne sont pas abordées dans le document.

Le produit n'est libéré qu'après une nouvelle vérification du statut biologique du donneur sur un prélèvement effectué au moins 120 jours après le don initial (ce délai permet de couvrir la période de séroconversion pour les virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique lors de chaque don). Le produit devient alors propre à l'utilisation thérapeutique en tant que « PFC sécurisé homologué ».

Viro-atténuation par traitement physico-chimique

En France, actuellement, seul le traitement par solvant-détergent (SD) est utilisé. Le traitement par SD réduit (réduction > 4 log) le nombre des virus à enveloppe lipidoprotidique, notamment les virus des hépatites et les rétrovirus. Il a l'inconvénient de n'être applicable qu'à des volumes importants de plasma et impose donc le mélange préalable d'unités provenant de donneurs différents (au maximum 100). Dans le langage courant, ce produit est appelé « PVA » (pour « plasma viro-atténué ») ou improprement « PVI » (pour « plasma viro-inactivé », ce qui est inexact).

Le PCF homologué « standard » (ni solidarisé, ni sécurisé, ni viro-atténué) n'est plus disponible en France.

Caractéristiques du PFC

Volumes

- Égal ou légèrement supérieur à 200 ml pour le PFC issu d'un don de sang total (solidarisé ou sécurisé et pour le PVA par SD).
- Jusqu'à 650 ml pour un PCF sécurisé issu d'aphérèse, conditionné tel quel ou après répartition dans des poches de 200 ml minimum.

Facteurs de la coagulation

Les normes exigent un taux de facteur VIII d'au moins 0,7 UI/ml après décongélation.

Le PFC est le seul produit capable d'apporter du facteur V, de la protéine S et de l'inhibiteur de la C1-estérase. Pour les autres facteurs, des fractions purifiées stables sont disponibles.

Présence de composants cellulaires

Seule la concentration en plaquettes du produit est normalisée : elle ne doit pas excéder (avant congélation) $25 \times 10^9/l$ pour un PFC issu de don de sang total et $45 \times 10^9/l$ pour un PFC issu d'aphérèse. Le contenu en leucocytes n'est pas normalisé mais est très faible ($< 10^5$), de même que la concentration en globules rouges. Le produit subit une congélation sans cryoprotection, qui est délétère quant à la viabilité cellulaire après décongélation.

Conservation et décongélation

Le PFC homologue se conserve jusqu'à 1 an après sa date de prélèvement (soit au mieux 8 mois après sa libération s'il s'agit d'un PFC sécurisé), à une température inférieure ou égale à $- 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Sa décongélation doit se faire dans un bain-marie préchauffé à $37 \text{ }^\circ\text{C}$, dans une limite de temps qui dépend du volume de la poche (jusqu'à 50 min pour un produit de plus de 600 ml). La décongélation doit être effectuée au sein de l'ETS. Pour des raisons d'assurance qualité, la réglementation impose aux établissements de soins qui voudraient effectuer eux-mêmes la décongélation du PFC le respect d'un protocole visé par l'ETS.

Après décongélation, le PFC doit être utilisé au plus tard dans les 6 heures.

La recongélation est interdite.

PFC autologue

Préparations existantes

Le PFC autologue est issu de sang total ou d'aphérèse. Il est utilisable sans mise en œuvre d'une méthode ou d'un traitement complémentaire pour réduction du risque viral.

Il existe une forme « unité enfant » du PFC autologue, issue d'un prélèvement de sang total réalisé chez un enfant, après accord préalable entre le prescripteur et le médecin de l'ETS.

Caractéristiques

- Le PFC autologue issu de sang total a un volume minimal de 120 ml pour « l'unité adulte » et de 50 ml pour « l'unité enfant ». Dans tous les cas, la concentration en protéines du produit final doit être au minimum de 50 g/l.

- Le PFC autologue issu d'aphérèse doit avoir un volume compris entre 300 et 900 ml. Les autres caractéristiques sont identiques à celles du PFC homologue.

Conservation et décongélation

La limite de conservation du PFC autologue correspond à la date de péremption du CGR prélevé chez le même patient, soit en général 42 jours, sauf protocole explicite préalablement défini entre le prescripteur et l'ETS, qui peut porter cette limite à 1 an au maximum.

Après décongélation, le PFC autologue peut être conservé réglementairement pendant 72 heures à une température comprise entre + 2 et + 8 °C. La portée pratique de cette particularité n'est pas évaluée.

Qualifications et transformations du PFC

Transformations s'appliquant au PFC homologue

Transformation « préparation pédiatrique »

Elle consiste à préparer, avant congélation, plusieurs « unités enfants » d'un volume de 50 ml au moins, à partir d'un PFC homologue sécurisé.

Transformation « sang reconstitué à usage pédiatrique »

Elle consiste à mélanger un CGR avec un PFC décongelé (solidarisé avec le CGR ou sécurisé par quarantaine ou PVA par SD) de façon à disposer de l'équivalent d'un sang total, si celui-ci n'est pas disponible par ailleurs². L'hématocrite final est compris entre 35 et 50 %. Le produit est périmé au bout de 6 heures.

² Cette « reconstitution » est également possible avec l'albumine à 4 % à la place du PFC

Les qualifications et la plupart des transformations des PSL cellulaires ne s'appliquent pas au PFC

La quasi-totalité des qualifications et transformations applicables aux PSL cellulaires ne s'appliquent pas au PFC, homologue comme autologue. Les raisons en sont évidentes pour la plupart d'entre elles. Dans le cas de la transformation « irradiation par les rayonnements ionisants » et des qualifications « CMV négatif » et « phénotypé », les arguments méritent d'être développés.

PFC et « irradiation par les rayonnements ionisants »

Cette transformation n'est pas prévue sur le plan réglementaire. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle est une complication à laquelle échappe la transfusion du PFC, en raison du caractère quasi acellulaire du produit de départ et du processus de congélation et décongélation sans cryopréservation cellulaire qui précède son utilisation. S'il est vrai que des conditions expérimentales ont permis d'obtenir, après congélation/décongélation, des cultures cellulaires viables, aucun cas de GVH post-transfusionnelle n'a été décrit dans les conditions d'utilisation actuelles du PFC après congélation/décongélation.

PFC et qualification « CMV négatif »

Le PFC n'est pas transmetteur du CMV.

PFC et qualification « phénotypé »

Cette qualification n'est pas réglementairement prévue. La présence de stromas cellulaires susceptibles de provoquer une allo-immunisation chez le receveur est décrite dans la littérature, du moins dans les systèmes de groupes érythrocytaires et pour des préparations de plasma non modifiées physiquement. Mais la fréquence de l'allo-immunisation n'est pas connue. Elle est d'ailleurs difficile à apprécier dans la mesure où rares sont les patients qui reçoivent exclusivement des transfusions de PFC sans transfusion associée de PSL cellulaires.

L'apparition d'allo-anticorps anti-D chez un receveur Rh D (RH1) négatif après transfusion de plasma Rh D (RH1) positif a été observée. La nécessité de la prévention de l'immunisation anti-D chez le receveur Rh D

(RH1) négatif transfusé avec du PFC Rh positif n'a pas été évaluée et ne fait l'objet d'aucun accord professionnel³.

Disponibilité des différentes préparations de PFC

La disponibilité des différentes formes de PFC est fonction des contraintes liées aux produits eux-mêmes (délai de péremption, conditions d'utilisation restrictives), aux donneurs et à l'organisation de l'ETS distributeur.

- Le PFC solidarisé présente la moins bonne disponibilité, car la solidarisation est difficile à organiser à une grande échelle dans l'ETS.
- Le PFC sécurisé a une disponibilité limitée de par la nécessité d'un second don provenant du même donneur dans un délai d'au moins 4 mois et de sa péremption au bout de 8 mois après sa libération. Pour l'ETS, cela suppose des efforts de fidélisation des donneurs, de planification des besoins et une organisation interne adaptée.
- Le traitement industriel assurant la production de PVA par SD est assuré actuellement par un seul ETS en France (ETS de Bordeaux). Le PVA par SD est un produit disponible sans difficulté majeure, sous réserve d'une prévision à moyen terme des besoins de l'ETS et de la fourniture à l'ETS de Bordeaux du PFC « matière première » à temps.

Avantages et inconvénients respectifs des différentes préparations de PFC

En termes d'efficacité

Aucune donnée ne montre de différence entre les trois préparations disponibles de PFC en termes d'efficacité.

³ On notera que les préparations de PVA par SD ne comportent pas la mention du groupe Rh D : leur fabrication passe par une étape de filtration dont on considère qu'elle les débarrasse de la contamination en stromas cellulaires.

En termes de sécurité

PFC solidarisé

Il a un risque propre théoriquement nul, puisque par définition le receveur est parallèlement exposé au risque inhérent au CGR issu du même don. Ses conditions d'utilisation, difficiles à gérer autant au sein de l'ETS qu'au sein de l'établissement de soins, en limitent l'emploi et doivent faire considérer le risque d'une administration par erreur à un receveur n'ayant pas reçu le CGR correspondant (dans ce cas, il devient un produit à risque « standard » pour les agents infectieux, comme tout PSL monodonneur).

PFC sécurisé

Le risque viral est réduit pour les agents infectieux faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique (HIV, HTLV-I/II et virus des hépatites B et C notamment), puisqu'il couvre la période sérologiquement muette d'une éventuelle séroconversion en cours chez le donneur. C'est un produit à risque « standard », car monodonneur, pour les autres agents infectieux.

PVA par SD

Le risque viral est réduit pour les virus enveloppés (rétrovirus, virus des hépatites). C'est un produit multidonneur (100 au maximum) donc à risque potentiellement plus élevé vis-à-vis des virus non enveloppés (tels le parvovirus B19) ou d'agents transmissibles inconnus ou non dépistables. Cependant, l'utilisation du PVA par SD, large en France depuis 1993, n'a pas donné lieu à constater une transmission accrue du parvovirus B19, comme on aurait pu théoriquement le craindre.

En pratique, le débat porte surtout entre le PFC sécurisé et le PVA par SD et se pose pour l'instant en termes purement théoriques. Aucune étude comparative, aucune donnée épidémiologique n'est venue à ce jour apporter des arguments objectifs pour ou contre l'une de ces deux dernières préparations de PFC en terme de sécurité transfusionnelle.

Avantages et inconvénients du respect de la compatibilité ABO en cas de transfusion de PFC

La règle est de transfuser du PFC isogroupe ABO. En cas d'impossibilité de respecter cette règle, la compatibilité ABO impose de tenir compte des anticorps (anti-A et/ou anti-B) apportés par le plasma : le PFC AB est utilisable quel que soit le groupe du receveur, et le PFC A ou B est utilisable pour un receveur O. Le non-respect de ces règles expose le receveur à une hémolyse post-transfusionnelle par incompatibilité ABO.

L'existence de stromas globulaires dans le PFC décongelé est susceptible de provoquer l'apparition d'allo-anticorps anti-érythrocytaires chez le receveur.

Les indications de la transfusion de plasma frais congelé (en dehors de celles définies par l'arrêté du 3 décembre 1991)

Arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé

Le Ministre Délégué à la Santé,

Vu le chapitre unique du livre VI du code de la santé publique relatif à l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de leurs dérivés, et notamment les articles L 666 et L 669 :

Vu le décret no 79.506 du 28 juin 1979 portant code de déontologie médicale, et notamment ses articles 9 et 18 :

Vu le décret no 91-1185 du 18 novembre 1991 relatif à la liste des produits sanguins à usage thérapeutique.

Arrête :

Art. 1^{er} - L'utilisation à des fins thérapeutiques du plasma frais congelé est strictement réservée aux situations qui l'exigent de façon indiscutable. Il s'agit notamment des trois grands domaines pathologiques suivants :

- coagulopathies graves de consommation, avec effondrement de tous les facteurs de coagulation ;
- hémorragies aiguës, avec déficit global des facteurs de coagulation ;
- déficits complexes rares en facteurs de coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

Les Établissements de transfusion sanguine doivent donc en limiter la délivrance à ces seuls cas. Des produits de substitution doivent être utilisés dans les autres cas.

Art. 2 - Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal Officiel de la République française.

Fait à Paris, le 3 décembre 1991.

Pour le ministre et par délégation : Le Directeur Général de la Santé.

J.F. GIRARD

En dehors des trois domaines définis par l'arrêté du 3 décembre 1991, quelles sont les indications du PFC en chirurgie et en obstétrique ?

Cette question a été traitée au chapitre concernant les indications des transfusions de plaquettes (p. 108). En pratique, il n'y a pas d'indication en dehors des trois domaines définis par l'arrêté du 3 décembre 1991.

En dehors des trois domaines définis par l'arrêté du 3 décembre 1991, quelles sont les indications du PFC en médecine ?

Il n'y a pas d'autres indications que celles définies par l'arrêté du 3 décembre 1991.

Le PFC est le seul produit capable d'apporter du facteur V, de la protéine S et de l'inhibiteur de la C1-estérase, car il n'existe pas de fraction purifiée stable de ces facteurs. Il est indiqué s'il faut corriger spécifiquement un déficit en l'un de ces facteurs.

Pour les autres facteurs, des fractions purifiées stables sont disponibles. En cas de déficit connu en un facteur de la coagulation pour lequel une préparation de facteur purifié est disponible, il peut être licite d'apporter du PFC dans le cadre de l'urgence hémorragique, s'il n'est pas possible d'obtenir rapidement la préparation de facteur purifié. La dose de PFC à transfuser est de 1 ml par kg de poids corporel.

Quelles sont les indications du plasma frais congelé au cours des échanges plasmatiques ?

Au cours des échanges plasmatiques, les indications actuelles du PFC sont de deux types :

- les situations cliniques dans lesquelles l'échange plasmatique, en induisant des modifications profondes de l'hémostase, fait courir un risque hémorragique (que ce soit en raison du type d'échanges réalisés ou du patient) ;
- le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique, dans lesquels le PFC a un effet thérapeutique reconnu.

Utilisation du PFC en cas d'anomalies de l'hémostase au cours d'échanges plasmatiques

Il n'existe pas, dans la littérature, d'études contrôlées permettant de préciser les patients concernés. Toutefois ceux-ci peuvent être définis à partir d'études ouvertes qui ont montré que l'échange plasmatique modifie l'hémostase en induisant :

- une déplétion plaquettaire lorsque la technique de centrifugation est utilisée. Cette déplétion était de l'ordre de 50 % avec les premiers moniteurs et reste actuellement de l'ordre de 20 à 30 % ;
- une déplétion des protéines de la coagulation, fonction de l'importance du volume échangé, du rythme des épurations et de l'hémostase préalable du patient.

Malgré l'absence d'étude, il apparaît raisonnable de préconiser l'utilisation du PFC au cours des échanges plasmatiques chez les patients présentant des troubles préalables de l'hémostase ou chez lesquels les modalités d'utilisation des échanges plasmatiques aboutissent à des déficits en plaquettes ($< 80 \times 10^9/l$) ou des facteurs de la coagulation (TCA supérieur à 3 fois la normale ; taux de fibrinogène inférieur à 0,30 g/l), ou lorsqu'un geste invasif (pose d'un cathéter, biopsie rénale, intervention chirurgicale) est prévu dans les 48 heures suivant une procédure. Une compensation par du PFC peut également être justifiée si l'échange plasmatique est effectué rapidement après l'acte invasif dans la mesure où il peut fragiliser le caillot et entraîner un syndrome hémorragique secondaire. Dans ces conditions, la quantité de PFC à administrer doit être calculée pour maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 0,50 g/l et un TCA inférieur ou égal à 3 fois la normale. Ces recommandations reposent sur un accord professionnel fort.

Utilisation du PFC au cours du purpura thrombotique thrombocytopénique et du syndrome hémolytique et urémique

À l'inverse de la situation précédente, l'utilisation du PFC dans ces pathologies est recommandée. Leur pronostic s'est amélioré depuis l'introduction de la transfusion de PFC tout d'abord au moyen de l'exsanguino-transfusion, puis des échanges plasmatiques, le pourcentage de décès étant passé de 90 % en 1964 à 20 % à l'heure actuelle. Les patients peuvent répondre à la seule transfusion de plasma. Toutefois, deux études récentes montrent une efficacité supérieure des échanges plasmatiques, car ils permettent d'injecter des quantités supérieures de PFC sans risque d'hypervolémie.

La quantité de PFC à injecter n'a pas fait l'objet d'études rigoureuses, les doses habituellement utilisées représentant soit une partie du volume épuré (≥ 30 ml/kg), soit sa totalité (40 à 60 ml/kg).

Quelques publications portant sur un faible nombre de patients, mais confirmées par une étude comparative non randomisée récente, sont en faveur d'une efficacité du PFC dépourvu de cryoprécipité en cas d'échec thérapeutique, c'est-à-dire après traitement intensif pendant 1 mois par échanges plasmatiques utilisant du PFC entier. Une étude méthodologiquement satisfaisante reste toutefois indispensable pour pouvoir recommander ce produit, qui est actuellement hors nomenclature des PSL en France.

**En dehors des trois domaines définis par l'arrêté du 3 décembre 1991, quelles sont les indications du PFC en néonatalogie ?
Quelles sont les modalités d'utilisation du PFC en néonatalogie ?**

Indications et absence d'indications du PFC en néonatalogie

Il n'existe dans la littérature aucun article méthodologiquement irréprochable permettant de conforter les indications du PFC en néonatalogie. La plupart des articles sont des avis d'experts ou de groupes de professionnels.

Les indications du PFC en néonatalogie correspondent aux trois grands domaines pathologiques définis par l'arrêté du 3 décembre 1991.

Circonstances où le PFC est indiqué

Déficit en vitamine K et maladie hémorragique du nouveau-né

La maladie hémorragique du nouveau-né peut nécessiter, en cas de syndrome hémorragique clinique grave, la transfusion de PFC dans l'attente de l'effet de l'administration curative de vitamine K.

Il n'y a pas d'indication de transfusion prophylactique de PFC. Il n'y a pas d'indication à réaliser des transfusions en dehors d'un syndrome hémorragique grave.

Les fractions stables, c'est-à-dire le PPSB (qui apporte les facteurs II, VII, IX et X), ne sont pas indiquées, car on redoute la transfusion de facteurs partiellement activés qui pourraient majorer les troubles de la coagulation et le risque de thrombose. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Déficit congénital en facteurs de la coagulation

Il faut utiliser des fractions purifiées stables quand elles existent et sont disponibles. Cependant, l'emploi du PPSB (qui apporte les facteurs II, VII, IX et X) est déconseillé, car on redoute la transfusion de facteurs partiellement activés qui pourraient majorer les troubles de la coagulation et le risque de thrombose. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Déficit congénital en facteurs inhibiteurs de la coagulation : anti-thrombine III, protéine C et protéine S

L'indication de PFC est communément admise en l'absence de fractions purifiées immédiatement disponibles. En fait, seul le déficit en protéine S justifie pleinement la transfusion du PFC, car il n'existe pas de fraction purifiée stable.

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

En néonatalogie, la CIVD est souvent une complication d'un état d'hypoxie, d'une infection, de souffrance périnatale ou d'un retard de croissance intra-utérin sévère. Dans la mesure du possible, le traitement est celui de la cause. Le PFC est recommandé en cas de CIVD avec syndrome hémorragique grave. La dose moyenne habituellement utilisée est de 10 à 15 ml/kg. La transfusion est répétée en fonction de l'évolution clinique et des examens paracliniques. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Transfusion massive (≥ 1 masse sanguine en 24 heures)

Dans le cas où la persistance d'une hémorragie massive et d'une anoxie provoquent une consommation de facteurs de la coagulation, le bénéfice de l'administration de PFC n'a jamais été démontré. Cependant, le PFC est indiqué lorsqu'il existe une hémorragie persistante et continue. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel fort.

Circonstances dans lesquelles le PFC n'est pas indiqué

Infection

La transfusion de PFC a longtemps été proposée au cours des infections sans CIVD, dans la mesure où il apporte des facteurs de la coagulation, du complément, de la fibronectine et des protéines inhibitrices. Cependant, aucune étude méthodologiquement correcte n'a pu confirmer cette utilisation « prophylactique » du PFC, qui ne peut donc pas être recommandé dans cette indication.

Hypovolémie

Exsanguino-transfusion

Le PFC ne doit pas être utilisé lors de la reconstitution de sang total avec un CGR pour l'exsanguino-transfusion partielle et pour l'expansion volémique, en l'absence d'indication spécifique liée à une coagulopathie telle que définie dans l'arrêté du 3 décembre 1991.

Prévention des hémorragies intraventriculaires du prématuré

Le recours à l'administration prophylactique de PFC aux prématurés de très faible poids de naissance, dans le but de prévenir les hémorragies intra- et périventriculaires, n'est pas justifié en l'état actuel des données disponibles.

Apports d'immunoglobulines

Support nutritif des alimentations parentérales prolongées

Prophylaxie en cas de gestes invasifs

La transfusion prophylactique de PFC avant une procédure invasive, en cas de troubles de l'hémostase sans expression clinique chez le nouveau-né, n'a pas fait la preuve de son efficacité et ne peut être envisagée que cas par cas, en tenant compte notamment des concentrations des facteurs de l'hémostase du patient.

Modalités spécifiques d'utilisation du PFC en néonatalogie

L'administration de PFC au nouveau-né se fait par le recours à des préparations pédiatriques.

Les règles de compatibilité ABO sont identiques à celles appliquées chez l'adulte.

La transfusion de PFC doit être effectuée le plus rapidement possible après sa décongélation pour préserver l'activité des facteurs de coagulation qu'il contient, en particulier celle des facteurs V et VIII.

Les modalités d'administration du PFC au nouveau-né n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées. La dose de départ généralement recommandée est de 5 à 15 ml/kg.h. La vitesse de transfusion doit être plus lente chez le prématuré, les accès d'hypertension pouvant favoriser la survenue de lésions hémorragiques intracrâniennes. La transfusion de PFC doit être administrée au moyen d'un perfuseur électrique afin d'assurer un débit constant et en une durée supérieure à une heure, de façon à éviter les risques de surcharge volémique.

Le PFC apporte en moyenne 170 mmol/l de sodium, qui doivent être prises en compte dans le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique du nouveau-né, en particulier prématuré.

En cas de sepsis ou d'entérocolite nécrosante, il doit être tenu compte du risque d'hémolyse par anticorps anti-T lors d'une transfusion de PFC. La recherche d'un état de polyagglutinabilité T a été proposée avant transfusion de PSL contenant du plasma chez le nouveau-né.