

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 08

LES INCIDENTS TRANSFUSIONNELS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Meryem GHLILA

Née le 11 Juin 1990 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Transfusion sanguine – Risque transfusionnel infectieux –
Risque transfusionnel immunologique.

JURY

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

PRESIDENTE

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. Z. LEMKHENTE

Professeur de Parasitologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدَقَ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie– **Dir. HMIMV**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation - **Inspecteur du SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation - **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Omar*

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJÏ Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

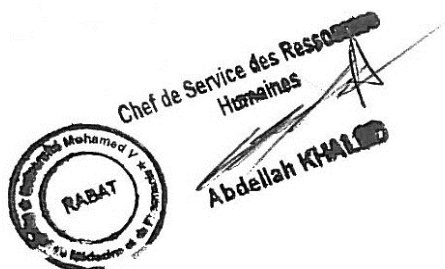
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



À mon très cher père

En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières.

Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos peines et vos efforts, ainsi que le témoignage de mon grand amour.

Puisse Allah vous garde et vous accorde une bonne santé.



À ma très chère mère

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier.

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur,
l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

*Mon diplôme vous appartient. Que Dieu vous garde et vous accorde
longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.*



A mes chers frères : YOUSSEF ET ZAKARIA

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour
et du soutien que vous m'avez toujours donné.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien et j'espère que vous
trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



A MON CHER ONCLE

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez
accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces
années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*



*A MES CHÈRES AMIS :SALMA EL MAKSOUR,LAILA
EL BARDAI ,SAIDA EL ASRI ,FARIDA EL KHATABI
JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE SOUTIEN TOUT LE
LONG DE CES ANNÉES DE TRAVAIL ET POUR LES
MOMENTS PASSÉS DE JOIE OU DE TRISTESSE
TOUJOURS ON A ÉTÉ EPAULÉS L'UN A L'AUTRE*

A MES SŒURS ET FRÈRES :

*FATIMA ACHARKI,SAMIRA JATIT,MOUSTAPHA
GHLILA,HAFID CHIKHI ,OUMAR TELLYBAH*



À toute ma famille.

À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

À tous mes maîtres.



Remerciements



A Notre maître et président de JURY
A Madame EL HAMZAOUI SAKINA
Professeur de microbiologie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat.

C' est pour nous un grand Honneur de voir présider notre jury de
thèse..

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde
gratitude, de nos remerciements les plus sincères et de notre respect.



*A Notre maître et rapporteur de thèse
Madame Mona Nazih ,
Professeur de l'hématologie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

*Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez aidé
minutieusement avec compétence, amabilité et patience.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal
que votre compétence..*

*Veuillez, Monsieur, accepter l'expression de notre dévouement, notre
profond respect et notre reconnaissance.*



A Notre maître et juge de thèse

Madame Souad Benkirane

*Professeur de l'hématologie à la Faculté
de la Médecine et de Pharmacie de Rabat.*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très
aimable.*

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux,



A Notre maître et juge de thèse

Madame Saida Tellal

*Professeur de biochimie à la Faculté
de Médecine et Pharmacie de Rabat,*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

*Veuillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de notre
respect et notre gratitude.*



A Notre maître et juge de thèse

Madame lemkhente Zohra

*Professeur de Parasitologie à la Faculté de le Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous encadrez et vous nous avez
toujours guidée par vos précieux conseils.*

*Nous avons trouver auprès de vous un accueil bienveillant et bénéficié
de votre grande expérience.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre dévouement et notre
profond respect.*



Liste des illustrations



LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag	: Antigène
AGH	: Antiglobuline humaine
ALAT	: Alanine aminotransférase
ALI	: Acute lung injury
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	: Acide ribonucléique
ARS	: Agence régionale de santé
ATNC	: Agent transmissible non conventionnel
BFI	: Basse force ionique
BNP	: Brain natriuretic peptide
BRM	: Biological response modifiers
CD	: Cluster of differentiation
CGR	: Concentrés de globules rouges
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMVH	: Cytomégalovirus humain
CP	: Concentrés de plaquettes
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CQI	: Contrôles de qualité internes
CRH	: Coordonnateur régional d'hémovigilance
CTLA	: Cytotoxic T-lymphocyte antigen
DARC	: Duffy antigen receptor chemokine
DAT	: Test direct à l'antiglobuline
DGV	: Dépistage génomique viral
EBV	: Virus d'Epstein-Barr

EDC	: Epreuve directe de compatibilité
EFS	: Établissement français du sang
EI	: Evenement indésirable
EIR	: Effet indésirable receveur
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ES	: Etablissement de santé
ESST	: Encéphalopathies subaigües spongiformes transmissibles
ETS	: Etablissement de transfusion sanguine
FAT	: Test de réaction d'immunofluorescence indirecte
FIT	: Fiche d'incident transfusionnel
fMLP	:Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine
GMCSF	: Granulocyte macrophage colonystimulating factor
GVH-PT	: Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle
HHV	: Herpès virus humains
HLA	: Human Leuocyte Antigen
HNA	: Human neutrophil antigen
HPA	: Human platelet antigen
HTLV	: Virus lymphotrophiques-T humains
HTLV	: Virus T-lymphotropique humain
IAT	: Test indirect à l'antiglobuline
IBTT	: Infection bactérienne transmise par la transfusion
IFF	: Insomnie Fatale Familiale
IFI	: Immunofluorescence indirect
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IT	: Incident transfusionnel
LDH	: Lactate déshydrogénase
LFA	: Leukocyte functional antigens
LPS	: Lipopolysaccharides
MCJ	: Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MDS	: Médicaments dérivés du sang
MHNN	: Maladie hémolytique du nouveau-né
Na ⁺ /K ⁺	: Sodium-potassium

NK	: Cellules natural killer
nvMCJ	: Nouvelle forme de MCJ
OAP	: Œdème aigu pulmonaire
ONIAM	: Office national d'indemnisation des accidents médicaux
PCR	: Polymerase chain reaction
PEEP	: Positive end expiratory pressure
PN	: Polynucléaires neutrophiles
PrP	: Protein aceous Infectious Particle ou Proteine du Prion
PSL	: Produits sanguins labiles
QPA	: Quantité de produit actif
RAI	: Recherche d'agglutinines irrégulières
RAI	: Recherches d'anticorps anti-érythrocytaires
RFNH	: Réactions fébriles non hémolytiques
SGSS	: Gerstmann-Straussler-Scheinker
SITS	: Société internationale de transfusion sanguine
Sp	: Saturation pulsatile
TCD	: TEST de combs direct
TESA	: Trypanosomacruzi Excreted/ Secreted Antigen
TH	: T-Helper
THM	: Technologie des hématies magnétisées
TIA	: Test indirect à l'antiglobuline
TIE	: Test immunoenzymatique
TLR	: Récepteurs <i>Toll-likereceptors</i>
TNAI	: Thrombopénies néonatales allo-immunes
TNF	: Tumornecrosis factor
TPHA	: test d'hémagglutination du Treponema pallidum
TRALI	: transfusion related acute lung injury
VHA	: virus de l'hépatite A
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
WN	: virus West Nile

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : la structure de HLA	24
Figure 2 : principe et méthodes analytiques de RAI.....	36
Figure 3 : Schéma des règles de compatibilité ABO des concentrés globulaires.....	41
Figure 4 : Schéma des règles de compatibilité ABO pour la transfusion du plasma.	43
Figure 5 : la structure du VHB.....	48
Figure 6 : La structure du VHC	55
Figure 7 : la morphologie du VIH.....	61
Figure 8 : la morphologie du CMVH.....	65
Figure 9 : les grades de gravité des IT	80
Figure 10 : L'imputabilité des IT	81
Figure 11 : Mécanisme pathologique hypothétique du TRALI.	103
Figure 12 : Physiopathologie du TRALI.....	105
Figure 13 : Déroulement des processus pathologiques pour une explication de l'étiopathogénèse du TRALI.....	106
Figure 14 . Arbre décisionnel. Déclaration d IT en France : organisation.	141
Figure 15 : Fiche d'incident transfusionnel.....	142

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les différents systèmes de groupes sanguins officiellement reconnus par la société internationale de transfusion sanguine (SITS), leur nomenclature, leur localisation chromosomique.	9
Tableau II : la fréquence des quatre phénotypes.....	11
Tableau III : Nomenclature des systèmes antigéniques granulocytaires	21
Tableau IV : Calendrier des recherches d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI).....	32
Tableau V : Examens biologiques pratiqués en France en vue de réduire le risque infectieux associé aux produits sanguins. ...	77
Tableau VI : Estimation du risque viral par nombre du dons [56]	119
Tableau VII : Conduite à tenir devant un incident transfusionnel évoquant une origine immunologique	136

Sommaire



Introduction	1
Chapitre1 : La sécurité immunologique des transfusions	3
I. Principe	4
II. Règles de base de la sécurité immunologique transfusionnelle	7
A. Systèmes de groupes sanguins d'intérêt transfusionnel	7
1- Systèmes de groupes sanguins érythrocytaires	7
a.Le système ABO	10
a.1 Les antigènes du système ABO	10
a.2 Les anticorps du système ABO	12
b.Système Rh	14
b.1 Les antigènes du système Rh	14
b.2Anticorps du système Rh	15
c.Système Kell	16
d.Système Duffy	16
e.Système Kidd	17
f.Système MNS	18
g.Système Lewis	18
h.Autres systèmes	19
2-Les systèmes de groupes sanguins propres aux polynucléaires et aux plaquettes	19
a.systèmes granulocytaires	19
a.1 Systèmes human neutrophil antigen (HNA)	20
a.2 Le complexe majeur d'histocompatibilité(CMH)	22
b.Systèmes plaquettaires	25
b.1 Systèmes human platelet antigen (HPA)	25
b.2 Systèmes human leukocyte antigen (HLA)	25
b.3 Système ABO	26
B. Examens biologiques pré-transfusionnels pour la sécurité immunologique	27
1. Le groupage sanguin ABO-Rh(D)	27
a.Groupage ABO	27
b.Groupage sanguin RH1	27
c.Une détermination du groupage sanguin ABO-RH1:	27
d.Les contrôles de qualité internes.	28

2. Le phénotypage RH-KEL 1 (Rh-K)	28
a. Le phénotypage RH-KEL 1	29
b. Une détermination du phénotypage RH-KEL 1	29
c. Les contrôles qualité internes.....	29
3. Le phénotypage étendu	30
4. La recherche d'agglutinines irrégulières(RAI)	30
a. Principe	30
b. Indications.....	31
c. Méthodes analytiques de la RAI	33
5. L' épreuve directe de compatibilité au laboratoire (EDC)	37
a. Rappels des modalités techniques de L'EDC	37
b. Interprétation	40
C. Les règles de la sécurité immunologique transfusionnelle	40
1. Sécurité immunologique de la transfusion de globules rouges.....	40
a. La première règle absolue.....	40
b. La deuxième règle	42
c. La troisième règle	42
2. Sécurité immunologique de la transfusion de plasma	42
3. Sécurité immunologique de la transfusion de plaquettes	44
Chapitre 2 : La sécurité infectieuse de la transfusion	45
I. Les virus transmissibles par transfusion.....	46
A. L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB)	46
1. caractéristiques du VHB	46
2. Dépistage du virus VHB	49
a. Antigène de surface de l'hépatite B	49
b. Anticorps du core de l'hépatite B	50
c. Alanine aminotransférase.....	51
d. ADN du VHB	52
3. Recommandations	52
B. L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC)	53
1. Caractéristiques du VHC	53
2. Dépistage du virus VHC	56
a. Antigènes du VHC et anticorps anti-VHC	56
b. ARN du VHC	57
3. Recommandations	57

C.L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	58
1.Caractéristiques du virus.....	59
2.Dépistage du VIH.....	62
a.Anti-VIH-1 + anti-VIH-2 + antigène p24.....	62
b.ARN du VIH	63
3.Recommandations	63
D.L'infection par cytomégalovirus humain (CMVH)	64
1.Caractéristiques du virus.....	64
2.Dépistage du virus CMVH.....	66
3.Recommandations	66
II. Les parasites transmissibles par transfusion	67
A.Paludisme post transfusionnel.....	67
B.Maladie de chagas.....	68
III.Les agents transmissibles non conventionnels(ATNC).....	70
IV.Autres agents infectieux transmissibles par transfusion.....	74
A.Virus lymphotrophiques-T humains de types I et II	74
1.Caractéristiques du virus	74
2.Dépistage du virus HTLV-I/II	74
3.Recommandations	75
B.virus West Nile (WN)	75
C.La syphilis	76
1. Contrôle de qualité du test de dépistage de la syphilis	76
Chapitre 3 : la classification des incidents transfusionnels	78
I. Selon leur délai d'apparition	82
II. selon leur origine	83
III.Selon leur mécanisme	84
A. Les accidents immunologiques.....	84
1.Les accidents immunologiques liés aux globules rouges	84
a.Définition de l'incompatibilité immunologique érythrocytaire.....	84
b.Hémolyse intravasculaire par incompatibilité ABO	85
b.1 Physiopathologie	87
b.2 Diagnostic	87
c.Hémolyse extravasculaire liée aux AC irréguliers.....	89
c.1 Physiopathologie	90
c.2 Diagnostic	90

2. Accidents immunologiques liés aux leucocytes résiduels	91
a. Réactions fébriles non hémolytiques (RFNH) post-transfusionnelles.....	92
a.1 Physiopathologie.....	93
a.2 Diagnostic.....	94
b. Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle (GVH-PT).....	95
c. Œdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel.....	98
c.1 physiopathologie du trali.....	100
c.2 Immunogénétique HLA, anticorps anti-HLA et conflit immunologique.....	107
c.3 Diagnostic positif.....	109
3. Les accidents immunologiques liés aux plaquettes	110
a. L'immunisation anti-plaquettaire	110
b. Les réactions fébriles transfusionnelles.....	110
c. Le purpura post-transfusionnel	110
c.1 Définition et physiopathologie.....	111
c.2 Diagnostic	112
4. Accidents immunologiques liés à un conflit impliquant le plasma	113
a. Définition et Physiopathologie.....	113
b. Diagnostic positif	117
B. Les accidents non immunologiques	118
1. Les accidents infectieux.....	118
a. Le risque viral	118
a.1 Hépatite B post-transfusionnelle	120
a.2 Hépatite C post-transfusionnelle	120
a.3 Autres hépatites post-transfusionnelles	121
a.4 Transmission du VIH	121
a.5 Transmission des virus HTLV-I/II	122
a.6 Autres viroses transmissibles	122
b. Parasitoses post-transfusionnelles.....	123
b.1 Le paludisme post-transfusionnel	123
b.2 Les autres parasitoses post-transfusionnelles	124
c. Les agents transmissibles non conventionnels(ATNC).....	125
d. Les infections bactériennes post-transfusionnelles.....	126

d.1 Syphilis	126
d.2 Brucellose post-transfusionnelle	126
2. Accidents de surcharge	126
a.Accident pulmonaire de surcharge circulatoire associé à la transfusion.....	127
b.Accident d'hypocalcémie lié à une surcharge en citrate	129
c.Accidents d'hyperkaliémie et hypokaliémie post-transfusionnelle	130
d.Surcharge en fer post-transfusionnelle	130
Chapitre IV : Conduite à tenir en cas d'incident/accident transfusionnel	131
I.Conduite à tenir devant un incident transfusionnel immédiat	132
II.Conduite à tenir devant un incident transfusionnel retardé.....	137
A.Allo-immunisation post-transfusionnelle	137
B.Suspicion de contamination virale.....	138
III.Organisation de la déclaration des incidents graves.....	139
A.Signalement.....	139
B.Déclaration des incidents transfusionnels (IT).....	139
Conclusion	143
Résumé	
Bibliographie	

Introduction



Un produit biologique « vivant », prélevé chez un donneur et injecté par voie intraveineuse à un receveur, comporte un risque d'évènements indésirables (EI), et la maîtrise de la confrontation immunologique entre donneur et receveur est une condition permanente de la sécurité de la transfusion. Les accidents transfusionnels les plus classiques résultent de la mise en jeu de l'immunité adaptative qui reconnaît l'incompatibilité, entre donneur et receveur, pour un ou plusieurs groupes sanguins, ce qui peut avoir pour conséquence immédiate la destruction des cellules transfusées par un anticorps (Ac) préexistant ; des conséquences indésirables différées peuvent être dues à la formation d'Ac par le receveur contre des antigènes (Ag) qu'il ne possède pas, ce qui fait peser des menaces d'accidents graves lors d'une grossesse ou de transfusions ultérieures. Les risques liés à ces allo-immunisations justifient que soient présentés ici les systèmes antigéniques qui sont à la source de ces EI, la diversité clinique des accidents qu'ils suscitent, les mesures de prévention rigoureuse qu'ils nécessitent. Le rôle de l'activation par la transfusion de mécanismes liés à l'immunité innée était suspecté de longue date dans la physiopathologie de certains EI comme les réactions fébriles non hémolytiques post-transfusionnelles (RFNH), mais c'est l'intérêt plus récent porté aux œdèmes pulmonaires lésionnels post-transfusionnels, appelés maintenant transfusion-related acute lung injury (TRALI), qui a joué un rôle déterminant dans la mise en évidence du rôle de substances modificatrices de la réponse biologique (biological response modifiers [BRM]) dans ces accidents.

L'objectif de ce travail est de faire une mise point sur les incidents transfusionnels(IT).

*Chapitre1 :
La sécurité immunologique
des transfusions*



I. Principe [1.2]

La sécurité transfusionnelle se définit (circulaire du 15 janvier 1992) comme « un ensemble de mesures visant à réduire ou éliminer les risques immunologiques et infectieux liés à la transfusion de produits sanguins labiles (PSL).

Elle doit être la préoccupation constante de tous les professionnels impliqués dans l'acte de transfusion, qu'il s'agisse des personnels des centres et postes de transfusion en vertu du monopole de ces établissements (collecte, préparation, conservation et distribution des produits sanguins), ou de ceux des établissements de soins (prescription, réception, injection des PSL et suivi des receveurs).

La sécurité transfusionnelle repose non seulement sur la bonne exécution de chacune de ces opérations mais également sur l'efficacité de leur coordination.

La transfusion sanguine est un acte médical engageant la responsabilité du médecin prescripteur, du médecin transfuseur et du personnel qui l'effectue sous sa direction.

En pratique, la sécurité transfusionnelle est l'affaire de chacun.

Elle implique :

- Les donneurs, qui doivent être responsabilisés (fidélisés).
- Les ETS, qui doivent assurer :
 - La sélection médicale des donneurs.

- La préparation de produits sanguins répondant aux normes en vigueur.
 - Les contrôles biologiques sur chaque don.
 - Les procédés d'atténuation virale lorsqu'ils sont disponibles.
- Les médecins prescripteurs qui doivent :
- Contribuer à maîtriser les circuits de distribution de PSL.
 - Informer les receveurs.
 - Limiter les transfusions aux seules indications nécessaires aux malades.
 - S'assurer de la formation de leurs auxiliaires et la compléter si nécessaire.
 - Assurer le suivi transfusionnel.
- Les personnes assurant la transfusion (infirmiers, médecins) qui doivent appliquer strictement les règles de la sécurité transfusionnelle ; détecter au plus tôt chez le malade transfusé toute anomalie susceptible de traduire une complication de la transfusion, et participer à l'hémovigilance.

La prise en compte des mesures de sécurité immunologique visent aussi à assurer l'efficacité de la transfusion (en évitant l'inefficacité transfusionnelle par destruction des hématies ou des plaquettes transfusées). La compatibilité immunologique « parfaite » est impossible dès lors que les cellules transfusées exposent plusieurs centaines de variantes moléculaires antigéniques. L'immunité adaptative (très largement basée sur des conflits antigènes/anticorps) est prédominante dans ces conflits immunologiques mais les réponses inflammatoires (et d'autres composantes de l'immunité innée) sont de plus en plus reconnues comme étant à l'origine d'incidents et d'accidents transfusionnels.

II. Règles de base de la sécurité immunologique transfusionnelle

A. Systèmes de groupes sanguins d'intérêt transfusionnel [3-2]

Les « groupes sanguins » sont des ensembles d'éléments qui permettent à la fois :

- de caractériser un être humain.
- de l'individualiser (c'est-à-dire de le considérer comme un individu).
- de le regrouper au sein d'ensembles « populationnels », en fonction de caractéristiques communes.
- La notion de groupe sanguin n'est pas limitée aux globules rouges (GR) puisqu'il existe aussi des groupes sanguins plaquettaires et leucocytaires.

1- Systèmes de groupes sanguins érythrocytaires [4-2]

Les groupes sanguins érythrocytaires se répartissent en système, dont chacun constitue un ensemble d'antigènes allotypiques de la membrane du globule rouge, génétiquement induits par une unité génétique monofactorielle, et génétiquement indépendants les uns des autres.

La Société internationale de transfusion sanguine (ISBT) recense aujourd'hui plus de 330 Ag de groupes sanguins, classés dans 34 systèmes.

En 1980, l'ISBT a mis en place une terminologie numérique où chaque système est identifié soit par 3 chiffres soit par son symbole et chaque Ag au sein de chaque système à nouveau par 3 chiffres ou par son symbole (tableau I).

Les phénotypes sont définis par le symbole du système suivi de 2 points et par la liste des Ag testés. Les antigènes absents sont précédés d'un « moins » alors que les présents ne sont pas précédés d'un « plus ». Ainsi le phénotype D+, C-, E-, c+ et e+ s'écrit RH:1,-2,-3,4,5. Les gènes sont écrits en italique et suivis d'un astérisque.

Tableau I : Les différents systèmes de groupes sanguins officiellement reconnus par la société internationale de transfusion sanguine (SITS), leur nomenclature, leur localisation chromosomique.

Numerotation du système	Nom du système	Symbole	Nombre d'antigènes	Chromosome	Locus
A0 01	ABO	ABO	4	9	ABO
A0 02	MNS	MNS	46	4	GYPA/B/E
A0 03	P1PK	P1	2	22	P1PK
A0 04	Rh	RH	52	1	RHD/CE
A0 05	Lutheran	LU	20	19	LU
A0 06	Kell	KEL	32	7	KEL
A0 07	Lewis	LE	6	19	FUT3
A0 08	Duffy	FY	5	1	FY
A0 09	Kidd	JK	3	18	SLC14A1
A0 10	Diego	DI	22	17	SLC4A1
A0 11	Yt	YT	2	7	ACHE
A0 12	Xg	XG	2	X/Y	XG/MC2
A0 13	Scianna	SC	7	1	ERMAP
A0 14	Dombrock	DO	7	12	DO
A0 15	Colton	CO	4	7	AQP1
A0 16	Landsteiner-Wiener	LW	3	19	LW
A0 17	Chido/Rodgers	CH/RG	9	6	C4A/B
A0 18	H	H	1	19	FUT1
A0 19	Kx	KX	1	X/Y	XK
A0 20	Gerbich	GE	11	2	GYPC
A0 21	Gomer	GROM	16	1	DAF
A0 22	Knops	KN	9	1	CRT1
A0 23	Indian	IN	4	11	CD44
A0 24	Ok	OK	3	19	BSG
A0 25	Raph	RAPH	1	11	MER2
A0 26	John Milton Hagen	JMH	6	15	SEMA7A
A0 27	Indian	IN	1	6	CGNT2
A0 28	Globoside	GLOB	1	3	B3GALNT1
A0 29	Gill	GIL	1	9	AQP3
A0 30	RHAG	RHAG	3	6	RHAG
A0 31	Forsman	FORS	1	1	A3GALNT1
A0 32	Junior	JR	1	4	ABCG2
A0 33	Langeris	LAN	1	2	ABCB6
A0 34	Vel	VEL	1	1	SMIM1

a. Le système ABO [2-5-6-7]

a.1 Les antigènes du système ABO

Les 4 principaux phénotypes ABO :

Le système ABO est le plus anciennement connu des systèmes de groupes sanguins. Il fut découvert en 1900 par Karl Landsteiner. Ce système offre quatre possibilités d'expression (phénotype) : A, B, AB ou O. Chaque individu possède un de ces quatre phénotypes ABO et seulement un. Ainsi, en France, 45% de la population est de groupe A, 43% est de groupe O, 9% de groupe B et 3% de groupe AB (Tableau II).

Au Maroc (46,80 %) est du groupe O, (32,49 %) est du groupe A, (16,25 %) du groupe B .Le groupe AB est le moins fréquent (4,43%).

Tableau II : la fréquence des quatre phénotypes.

Phénotype (groupe)	Génotype (exprimé par 2 gènes allèles)	Fréquence (France)
A	A//A ou A//O	45%
B	B//B ou B//O	9%
AB	A//B	3%
O	O//O	43%

Le sujet possède dans son sérum des anticorps dirigés contre les antigènes qu'il n'a pas :

- le sujet A possède des anticorps anti-B.
- le sujet B possède des anticorps anti-A.
- le sujet O possède des anticorps anti-A et anti-B.
- le sujet AB ne possède pas d'anticorps anti-A et anti-B.

a.2 Les anticorps du système ABO

Les allo-anticorps de groupes sanguins qui reconnaissent par définition des Ag érythrocytaires absents de l'individu appartiennent à deux types

➤ Le premier est constitué par des Ac dits « naturels » de classe Ig M, qui existent indépendamment de toute immunisation interhumaine (transfusion, greffe ou grossesse). Ces Ac sont souvent « réguliers » parce qu'ils sont toujours présents quand l'antigène qui leur correspond est absent. Ils représentent alors un risque transfusionnel et imposent des règles de compatibilité ABO permanentes. Les Ac anti-H des sujets « Bombay », anti-P des sujets GLOB:-1 et anti- P/Pk des sujets P1PK:-1,-2/GLOB:-1 appartiennent également à cette catégorie. Parfois, Les Ac naturels sont dits « irréguliers » lorsque leur présence est inconstante comme ceux du système LE (Lewis).

–Les caractéristiques des Ac naturels réguliers :

Ces anticorps naturels ont les propriétés suivantes :

- ils sont spontanément agglutinants en milieu salin.
- leur optimum thermique est à +4°C.

- ils peuvent être neutralisés par des substances de groupes A ou B solubles.
- ils n'ont pas de pouvoir hémolysant.
- ils sont thermolabiles (10 min à +70°C.).
- ils sont composés essentiellement d'IgM, mais aussi d'IgG voire d'IgA.

Les anticorps anti-A ou anti-B apparaissent habituellement entre le 3^e et 6^e mois de vie et leur concentration atteint un maximum vers l'âge de 10 ans. La concentration des anticorps anti-A ou anti-B est diminuée dans certaines pathologies (Waldenström, LLC,...) et augmentée dans certaines anémies hémolytiques auto-immunes, les cirrhoses éthyliques, ou certaines hépatites chroniques actives.

➤ Le second type est constitué par des Ac dits « immuns », secondaires à une stimulation interhumaine. Les Ac immuns (par définition irréguliers) n'existent donc pas de façon native et ils représentent un risque transfusionnel variable; ils sont surtout de classe IgG.

–Caractéristiques des Ac irréguliers :

•Ils peuvent résulter d'une allo-immunisation par grossesse ou exceptionnellement d'une transfusion incompatible. Cependant le plus souvent, ils sont le fruit d'une hétéro-immunisation à la suite du contact de l'organisme avec des substances d'origine animale ou bactérienne.

Ces anticorps immuns sont inconstants et ont les propriétés suivantes :

- ils ne sont pas spontanément agglutinants en milieu salin.
- leur activité est conservée à + 37°C.

- ils sont difficilement naturalisables par des substances solubles.
- ils résistent au traitement par la chaleur 10 min à +70°C.
- ils sont hémolysants.
- ils sont constitués essentiellement d'IgG.

Ces anticorps immuns, à la différence des précédents sont capables de franchir la barrière placentaire et peuvent donc être impliqués dans des problèmes d'immunisation fœto- maternelle.

Des anticorps «immuns» anti-A ou anti-B peuvent également apparaître à la suite de stimulations supplémentaires.

Les anticorps naturels et immuns ont des caractéristiques physiques différentes qui permettent de les distinguer.

b. Système Rh [5-6-8]

b.1 Les antigènes du système Rh

Il comporte de nombreux antigènes distincts dont cinq sont importants en pratique clinique :

- l'antigène D (Rh standard ou RH1 de la nomenclature internationale) : le plus immunogène.
- les antigènes C (RH2) et c (RH4) (issus de deux gènes allèles).
- les antigènes E (RH3) et e (RH5) (issus de deux gènes allèles).

Ces antigènes sont uniquement présents sur les hématies, définissant ainsi un système de groupe sanguin. Ainsi, le système Rh représente une belle illustration du polymorphisme. Il est communément possible de distinguer 18

phénotypes (ou groupes) différents, dont le plus fréquent, dénommé R1r (RH +1, +2, -3, +4, +5), est exprimé chez 34,5% des Européens ; le plus rare a une fréquence inférieure à 0,001%. 15% des Européens sont de phénotype Rh négatif (appellation rr), 85% sont dits Rh positif.

Dans notre populations marocaine, nous constatons une nette prédominance des sujets Rh positif avec un pourcentage de (90 ,20%) par rapport à (9,79%) des sujet Rh négatif.

Ce polymorphisme diffère selon les populations. Ainsi, au Japon, la distribution des phénotypes Rh est totalement différente : 0,1% des Japonais sont de phénotype Rh négatif, soit une fréquence 150 fois inférieure à celle des Européens ; 99,9% sont de phénotype Rh positif.

b.2 Anticorps du système Rh

Les anticorps du système Rh sont pratiquement toujours des anticorps irréguliers immuns ou allo-anticorps. Ils peuvent parfois être des hétéro-anticorps ou des auto-anticorps.

➤ Allo-anticorps

Une éventuelle allo-immunisation contre les antigènes du système Rh peut se produire lors de grossesse ou de transfusion sanguine.

La production d'anticorps dépend entre autres de :

- la dose d'antigène injectée.
- la fréquence des stimulations.
- l'immunogénicité de l'antigène.

Environ 30 % des sujets Rh négatif, même après plusieurs stimulations par des hématies Rh positif, ne développent pas d'anticorps anti-D.

L'administration de préparations plaquettaires provenant de donneurs RhD positif à des receveurs RhD négatif peut (très rarement) provoquer une immunisation contre les antigènes du système Rh, en raison de la contamination possible des préparations par des globules rouges.

➤ Hétéro-anticorps

Des anticorps anti-E et anti-C ont été observés en dehors de toute transfusion et/ou grossesse. Il s'agit d'hétéro-anticorps.

c. Système Kell [9-6]

Le système Kell a un fort pouvoir immunogène. Les deux principaux antigènes de ce système sont le KEL1 ou Kell (K) et le KEL2 ou Cellano (k). En France, 91 % de la population est Kell négatif (KEL:-1,2), donc kk homozygote; 9 % de la population est K positif, essentiellement hétérozygote Kk (KEL:1,2) et très rarement homozygote KK (KEL:1,-2).

Au Maroc, (7,9%) est de phénotype KEL1 positif, par rapport à (92,1) de phénotype KEL1 négatif.

d. Système Duffy [9]

Il comprend deux antigènes principaux antithétiques : FY1 (Fya) et FY2 (Fyb) avec trois phénotypes courants dans la population caucasienne FY:-1,2 ou Fy(a-b+), FY:1,-2 ou Fy(a+b-) et FY:1,2 ou Fy(a+b+), respectivement de fréquence 33 %, 20 % et 47 %. Les antigènes Duffy ont un rôle de ligand avec le *Plasmodium vivax*, un des agents du paludisme, et la proportion importante de

sujets FY:-1,-2 ou Fy(a-b-) chez les sujets de race noire leur confère une résistance à ce parasite (95 % des sujets de l'Afrique de l'Ouest, déficit spécifique purement érythrocytaire avec abolition du site de fixation). Un lien avec la drépanocytose a aussi été trouvé. Ce système est également impliqué dans certains états inflammatoires tels que les glomérulonéphrites ou pneumopathies (l'antigène Duffy est appelé DARC (*Duffy antigen receptor chemokine*)). Son rôle dans la fixation du virus VIH fait l'objet de recherches. Les anticorps dans ce système sont majoritairement des IgG issues d'une allo-immunisation et rarement des IgM.

e. Système Kidd [9]

Le système Kidd comprend deux antigènes antithétiques, les antigènes JK1 (Jka) et JK2 (Jkb), donnant lieu à trois phénotypes courants dans la population caucasienne : JK:1,-2 ou Jk(a+b-), JK:1,2 ou Jk(a+b+) et JK:-1,2 ou Jk(a-b+) respectivement de fréquence 28 %, 50 % et 22 %. Dans cette population, l'antigène JK1 est présent dans 95 % des cas. La fréquence du JK:1,-2 passe à 70 % dans la population noire, ce qui explique les difficultés pour trouver le PSL compatible provenant d'un donneur caucasien pour un receveur drépanocytaire. Il s'agit de glycoprotéines ayant un rôle dans le transport de l'urée à travers la membrane du globule rouge. Ainsi, leur absence (cas de l'exceptionnel phénotype nul JK:-1,-2 ou Jk(a-b-)) entraîne la suppression du transport actif d'urée au niveau du globule rouge et une résistance à la lyse en présence d'urée, mais n'a pas de conséquence au niveau rénal.

L'immunogénicité de ce système est très importante. En particulier, l'anti-JK1 qui est une IgG active à 37 °C, difficile à mettre en évidence, responsable d'accidents transfusionnels parfois très graves.

f. Système MNS [9]

Le système MNS comprend cinq gènes principaux *MNS1 (M)*, *MNS2 (N)*, *MNS3 (S)*, *MNS4 (s)*, *MNS5 (U)* codant pour les principales glycoprotéines érythrocytaires : les glycophorines A portant les antigènes MNS1 et MNS2 et les glycophorines B portant les antigènes MNS3 et MNS4. Le gène *MNS5* code pour une protéine présente chez tous les individus sauf exception.

Les antigènes MNS3, MNS4 et MNS5 sont les plus immunogènes à l'origine d'anticorps responsables d'accidents immuno-hémolytiques et de MHNN. Les antigènes MNS1 et MNS2 ont un moindre intérêt transfusionnel.

g. Système Lewis [9]

Le système Lewis comprend un gène unique *LE* (90 % des Caucasiens possèdent ce gène) et les antigènes LE1 (Lea) et LE2 (Leb) ne constituent pas un couple d'allèles. Ils ne sont pas fabriqués par les globules rouges, mais présents dans le plasma, ils viennent s'adsorber à leur surface. L'antigène LE2 correspond au produit de l'action conjointe du gène *LE* et du gène *H*. Les antigènes Lewis sont présents dans la salive des sujets porteurs d'un autre gène appelé *SE* pour sécréteur. Ce gène *SE* contrôle la production de substance LE2 (Leb). Un sujet *LE SE* n'aura pas d'antigène LE1 sur ses globules rouges, car la substance LE1 qu'il produit grâce au gène *LE* est rapidement transformée en totalité en substance LE2 sous le contrôle du gène *SE*. Il y a trois phénotypes érythrocytaires LE:1,-2 ou Le(a+ b-), LE:-1,2 ou Le(ab+) et LE:-1,-2 ou Le(a-b-).

Les anticorps anti-Lewis sont le plus souvent des anticorps naturels irréguliers. Ils sont fréquents pendant la grossesse, disparaissant après l'accouchement et de fréquence plus élevée chez les sujets de race noire. Ils sont rarement actifs à 37 °C.

Essentiellement de classe IgM, ils ne passent pas la barrière placentaire et ne sont pas impliqués dans la MHNN.

h. Autres systèmes [10]

Il existe de nombreux autres systèmes tels que :

- le système P1PK : 80 % des Français métropolitains sont de phénotype P1 et 20 % sont de phénotype P2.
- le système Diego, de grand intérêt anthropologique, atteste de l'origine mongoloïde des Amérindiens.
- le système Xg, dont le gène est situé sur le chromosome X.
- et de nombreux autres systèmes : le système Colton, le système Luthéran, le système Dombrock, le système Scianna, le système Cartwright, ...

2-Les systèmes de groupes sanguins propres aux polynucléaires et aux plaquettes

a. systèmes granulocytaires [2-5]

La découverte de ces systèmes est due aux travaux sur les incompatibilités fœto-maternelles et transfusionnelles. Cinq systèmes particuliers aux polynucléaires ont été identifiés : les systèmes NA, NB, NC, ND et NE. Ainsi,

dans le système NA, deux gènes sont connus : NA1 (fréquence génique : 0,31) et NA2 (fréquence génique : 0,69) Parmi les systèmes propres aux plaquettes, le système HPA (ex : PLA) est le mieux connu : 2% de la population européenne sont dépourvus de l'antigène HPA1.

a.1 Systèmes human neutrophil antigen (HNA)

Les marqueurs du système HNA sont des Ag propres aux granulocytes. Ils sont numérotés de 1 à 5 (tableau III). La compatibilité dans ce système pour la transfusion de granulocytes n'est pas prise en compte a priori dans la pratique courante de la transfusion car L'étude de ces systèmes est techniquement complexe de Certains Ac anti HNA peuvent être en cause dans des IT immunologiques respiratoires, notamment l'anti HNA-3a.

Ainsi, l'analyse de populations cellulaires sanguines telles que les globules rouges, les lymphocytes, les polynucléaires et les plaquettes permet déjà de mettre en évidence un polymorphisme important. A ce stade, l'individualité se calcule en centaines de millions : moins d'un individu unique pour plusieurs centaines de millions de sujets.

Tableau III : Nomenclature des systèmes antigéniques granulocytaires

Systèmes antigéniques	Nomenclature internationale	Localisation moléculaire	Fréquences (%)
HNA-1	HNA-1a	FcγRIIIb	58
	HNA-1b	FcγRIIIb	88
	HNA-1c	FcγRIIIb	5
HNA-2	HNA-2a	gp50-64	97
HNA-3	HNA-3a	gp70-95	97
HNA-4	HNA-4a	CD11b	99
HNA-5	HNA-5a	CD11a	96

a.2 Le complexe majeur d'histocompatibilité(CMH)

La découverte du système HLA (*Human Leuocyte Antigen*) est une des avancées biologiques dominantes du XXe siècle ; cette découverte est due à Jean Dausset (1958), ce qui lui valut de recevoir le prix Nobel de médecine. Le rôle du système HLA est multiple et essentiel dans les domaines de l'immunologie, de la génétique, de la prédisposition aux maladies... le segment chromosomique portant le locus HLA (bras court du chromosome 6) ne représente pourtant que 1/1000 de l'ADN humain total.

Dans le cadre de l'étude du polymorphisme, il n'est pas erroné de considérer que le système HLA est schématiquement composé de deux classes de gènes et de molécules : classe I et classe II. La classe I se compose de trois séries de gènes : HLA-A, HLA-B et HLA-C. Pour chacune de ces séries, un nombre impressionnant d'allèles, c'est-à-dire de gènes de formes différentes, a été identifié :

- HLA-A : plus de 25 allèles.
- HLA-B : plus de 50 allèles.
- HLA-C : plus de 12 allèles.

Sur un plan théorique, une telle variété aboutit à plus de 1700 possibilités par haplotype ou chromosome et plus de 1 million de possibilités par individu car nous possédons chacun deux haplotypes. Ce chiffre est en réalité surestimé du fait de l'existence d'un « déséquilibre de liaison » qui rend compte d'une plus grande probabilité de liaison d'allèles de deux ou plusieurs séries différentes.

La classe II est composée d'au moins trois séries différentes appelées HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ, en sachant que d'autres sont en cours d'analyse. Ainsi, pour ces trois séries, de très nombreux allèles sont d'ores et déjà identifiés.

Si l'on ne considère que les marqueurs de classe I et de classe II, (à l'exclusion des marqueurs de classe III), le calcul théorique conduit à l'identification de plusieurs dizaines de millions de possibilités (ou combinaisons) pour un seul chromosome. L'homme, étant un organisme diploïde, dispose ainsi de deux chromosomes différents d'une même paire, plusieurs milliards de combinaisons sont théoriquement possibles. Ce degré de diversité explique pourquoi il est très difficile de trouver deux sujets HLA identiques non apparentés.

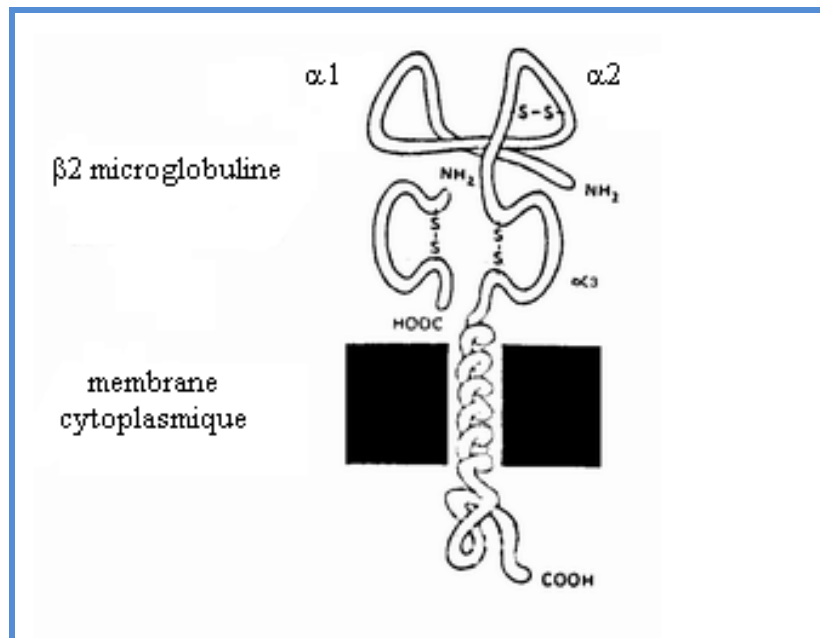


Figure 1 : la structure de HLA [11]

b. Systèmes plaquettaires [2]

b.1 Systèmes human platelet antigen (HPA)

Les systèmes HPA sont spécifiquement plaquettaires. Ils sont numérotés de 1 à 17. Parmi eux, 6 ont 2 allèles immunogènes. Par convention, l'allèle le plus fréquent est appelé a et l'autre b (tableau III). En l'absence d'anticorps naturels dans ces systèmes, la compatibilité HPA des concentrés de plaquettes (CP) n'est pas recherchée a priori, sauf en cas d'allo-immunisation, certains de ces allèles sont en effet impliqués dans des états réfractaires aux transfusions de plaquettes et dans l'exceptionnel purpura thrombopénique post-transfusionnel. Une immunisation dans ces groupes, notamment HPA-1a, 3a, 5b et 15a, est recherchée lorsqu'un état réfractaire n'est pas expliqué par une immunisation dans le système HLA ou dans un contexte clinique pertinent. Une immunisation fœto-maternelle dans ce système est en cause dans les thrombopénies néonatales allo-immunes (TNAI); elle peut être responsable d'hémorragies intracrâniennes graves ; HPA-1a est l'Ag le plus fréquemment en cause.

b.2 Systèmes human leukocyte antigen (HLA)

La compatibilité HLA des CP n'est pas non plus recherchée a priori. L'allo-immunisation anti-HLA post-transfusionnelle ou post-gravidique est la cause immunologique la plus classique des états réfractaires aux transfusions de plaquettes. Elle doit donc être dépistée systématiquement lors des traitements requérant une administration itérative et prolongée de CP et conduire à rechercher une compatibilité transfusionnelle chez les patients immunisés.

b.3 Système ABO

Deux niveaux sont à prendre en considération : l'Ag A ou B exprimé par les plaquettes et les Ac anti-A ou -B présents dans le surnageant des CP. En premier lieu, les Ag A et/ou B sont exprimés en faible quantité par les plaquettes. La survie des plaquettes transfusées peut être (inconstamment) écourtée par les Ac « naturels » correspondants du receveur, et plus encore si les Ac sont immuns (avec effet d'accroissement en cas d'immunisation itérative). En second lieu, les Ac présents dans le plasma résiduel du CP ont pour cible les GR du receveur en cas d'incompatibilité ABO du CP délivré, mais l'effet « dilution » peut tempérer ce risque, surtout à l'heure où seulement 30 % du surnageant des CP est constitué de plasma (et 70 % de soluté isotonique). La compatibilité ABO, principalement cellulaire mais autant que possible également plasmatique, doit être privilégiée afin de prévenir la survenue éventuelle d'un rendement insuffisant. On notera enfin que, bien que les plaquettes n'expriment pas du tout d'antigène RH, la très faible quantité d'hématies résiduelles RH:1 présentes dans un CP peut suffire à allo-immuniser un receveur RH:-1 (Rh-), ce qui impose une politique de prévention.

B. Examens biologiques pré-transfusionnels pour la sécurité immunologique [8-12]

1. Le groupage sanguin ABO-Rh(D)

Le groupage ABO-RH1 (RhD) consiste à déterminer de manière indissociable les phénotypes ABO et RH1 (RhD) du système RH.

a. Groupage ABO

La détermination des groupes ABO est basée sur 2 épreuves complémentaires .l'épreuve globulaire (test de Beth-Vincent) met en contact les hématies lavées avec des anticorps sérique anti-A et anti-B . L'épreuve plasmatique (test de Simonin) met en contact le plasma/sérum avec des hématies de groupe A et B. Cette dernière épreuve est basée sur la présence ou l'absence d'hétéro-anticorps anti-A et/ou anti-B dans sérum/plasma (tout ceci en respectant les bonnes règles selon le guide de bonnes exécution (GBEA 2006)).

b. Groupage sanguin RH1

Comporte obligatoirement l'utilisation d'un réactif anti-RH1d'origine monoclonale et du réactif témoin dépourvu de toute activité anticorps mais dont la capacité d'agglutination d'hématies sensibilisées est strictement identique au réactif anti-RH1. Dans un contexte pré- ou périnatal, les réactifs anti-RH1 utilisés doivent détecter la plupart des variants RH1.

c. Une détermination du groupage sanguin ABO-RH1:

- si les opérations du groupage sanguin, incluant les modalités de vérification et d'enregistrement des échantillons et des prescriptions, sont strictement réalisées dans les conditions d'automation et d'informatisation. Une détermination repose sur une seule réalisation exécutée à l'aide d'un lot de réactifs, d'un lot d'hématies-tests et par un technicien.

- dans tous les autres cas, une détermination repose sur deux réalisations exécutées par deux techniciens différents. La saisie manuelle des résultats doit aussi passer par une double saisie effectuée par deux personnes différentes.

d. Les contrôles de qualité internes.

Sont obligatoires, au minimum quotidiens et à chaque réalimentation d'un automate en l'absence d'identification positive des réactifs.

Comme pour toutes les analyses de biologie médicale, le système analytique doit être contrôlé en utilisant une série d'échantillons de contrôle de phénotypes garantis (typage obtenu par un processus technique différent de celui qui doit être contrôlé par ces échantillons) comprenant au minimum 3 échantillons pour le groupage ABO (un de groupe A, un de groupe B et un de groupe O), 2 échantillons pour le groupage RH1 (un RH :1 et un RH : -1).

Un groupage sanguin ABO-RH1 valide est réalisé sur deux prélèvements différents à raison d'une détermination par prélèvement.

2. Le phénotypage RH-KEL 1 (Rh-K) [12]

Cette analyse comprend l'étude des antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) et KEL 1 (K).

En l'absence de résultats valides, cette analyse est réalisée :

- dans un contexte pré-transfusionnel avéré ou potentiel. La prise en compte du résultat s'inscrit dans le cadre des bonnes pratiques de distribution.
- pour la validation de l'identification d'anticorps anti-érythrocytaires.

a. Le phénotypage RH-KEL 1

Comporte obligatoirement l'utilisation des réactifs anti-RH2, anti-RH3, anti-RH4, anti-RH5, anti-KEL 1 et du (des) réactif(s) témoin(s) adéquat(s). Il est recommandé d'utiliser des réactifs d'origine monoclonale.

b. Une détermination du phénotypage RH-KEL 1

Repose sur les mêmes impératifs que ceux décrits pour le groupage ABO-RH1.

c. Les contrôles qualité internes.

sont obligatoires, au minimum quotidiens et à chaque réalimentation d'un automate en l'absence d'identification positive des réactifs.

Au minimum 2 échantillons par réactif :

- anti-RH2 : un échantillon RH : 2,4 et un échantillon RH : -2,4.
- anti-RH3 : un échantillon RH : 3,5 et un échantillon RH : -3,5.
- anti-RH4 : un échantillon RH : 2,4 et un échantillon RH : 2, -4.
- anti-RH5 : un échantillon RH : 3,5 et un échantillon RH : 3, -5.
- anti-KEL 1 : un échantillon KEL : 1 et un échantillon KEL : -1.

Un phénotypage RH-KEL 1 valide est réalisé sur deux prélèvements différents à raison d'une détermination par prélèvement.

3. Le phénotypage étendu

Cette analyse consiste à rechercher un ou plusieurs antigènes érythrocytaires autres que ceux qui sont définis par le groupage ABO.RH1 et par le phénotypage RH-KEL 1.

En l'absence de résultats valides, cette analyse est réalisée :

➤ systématiquement dans les cas d'allo-immunisation anti érythrocytaire complexe et proposée, à titre préventif, chez certains patients transfusés de manière itérative. Dans ce dernier cas l'analyse concerne les antigènes courants suivants : FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3 et si possible MNS4.

➤ pour la validation de l'identification d'anticorps anti érythrocytaires dirigés contre un ou plusieurs antigènes érythrocytaires autres que ceux qui sont définis par le groupage ABO-RH1 et par le phénotypage RH-KEL 1, et pour lesquels les réactifs sont disponibles sur le marché.

4. La recherche d'agglutinines irrégulières(RAI) [7-13-14]]

Parmi les différents examens biologiques, la RAI est particulièrement soumise à ces problématiques organisationnelles .Une RAI a pour objectif de dépister et, si nécessaire, d'identifier des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez un patient, c'est-à-dire des anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires (autres que A ou B du système ABO) non exprimés à la surface de ses propres hématies.

a. Principe

La RAI a pour objectif la mise en évidence et l'identification des anticorps anti- érythrocytaires en mettant en présence le sérum (ou le plasma à étudier) avec une gamme d'hématies-tests O phénotypées dans la plupart des systèmes

de groupes sanguins. La présence d'anticorps se traduit classiquement par une réaction d'agglutination.

b. Indications

Les anticorps anti-érythrocytaires sont actuellement encore responsables d'accidents transfusionnels ou fœto-maternels qui sont d'autant plus regrettables qu'une bonne organisation de détection de ces anticorps a montré que ces accidents pouvaient être évités.

La RAI doit être réalisée sur un prélèvement frais et conservé dans de bonnes conditions à + 4 °C.

Une RAI doit généralement être réalisée dans un délai maximal de 3 jours avant une transfusion de CGR, et constitue un des piliers de la prévention des effets indésirables receveurs (EIR) par incompatibilité immunologique.

Elle est indiquée :

- chez tout patient susceptible d'être transfusé.
- avant toute transfusion ou toute nouvelle série de transfusion.
- après transfusion (dans le cadre du suivi d'hémovigilance).
- chez les patients polytransfusés, en bonne place au cours des séries de transfusion.
- chez la femme enceinte, conformément aux dispositions de l'arrêté du 19 avril 1985 relatif aux examens médicaux pré et post-natals et du décret du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal (tableau IV).

Si la RAI est positive, l'identification des anticorps est obligatoire.

Tableau IV : Calendrier des recherches d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI).

Femme enceinte	Date des RAI
Femme RHI primigeste sans antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^e mois Au cours du 8 ^e ou 9 ^e mois
Femme RHI primigeste avec antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^e mois Au cours du 6 ^e mois Au cours du 8 ^e mois Au cours du 9 ^e mois
Femme RH:- I	Avant la fin du 3 ^e mois Au cours du 6 ^e mois Au cours du 8 ^e mois Au cours du 9 ^e mois Avant l'injection d'immunoglobuline Dans les 8 semaines suivant l'accouchement
Chez toutes les femmes	En cas de besoin transfusionnel
Femmes allo-immunisées	RAI régulièrement avec titrage et dosage pondéral (pour les anti-RH)

c. Méthodes analytiques de la RAI

Une RAI peut être réalisée sur sérum ou plasma. Le plasma est préféré car un phénotype érythrocytaire peut ainsi être réaliser sur le même échantillon .

Tout RAI comporte deux étapes :

Une première étape de dépistage des anticorps

La législation oblige d'utiliser une gamme de dépistage comportant au moins trois hématies-tests O phénotypées qui doit permettre la détection des anticorps correspondants aux antigènes RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (K), KEL2 (Cellano), KEL4 (Kpb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LE1 (Lea), LE2 (Leb), P1, LU2 (Lub).

Les phénotypes RH suivants doivent être obligatoirement représentés sur la gamme de dépistage :

RH : 1,2,-3,-4,5 .

RH : 1,-2,3,4,-5 .

RH : -1,-2,-3,4,5.

De plus, une expression phénotypique « homozygote » doit être respectée pour les antigènes FY1, JK1, JK2, MNS3 et recommandée pour les antigènes FY2 et MNS4.

En aucun cas ces hématies ne feront l'objet de mélange.

– en cas de dépistage négatif : absence d'anticorps contre les antigènes étudiés.

– en cas de dépistage positif : présence d’anticorps anti-érythrocytaire dont la spécificité reste à déterminer ; un témoin « autologue » teste la réactivité du plasma du patient contre ses propres hématies et permet de révéler la présence d’auto-anticorps.

Une seconde étape d’identification

Consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes sur les gammes d’hématies-tests utilisées.

En pratique, une spécificité d’anticorps est identifiée lorsqu’une réaction positive est obtenue avec toutes les hématies porteuses de l’antigène correspondant (au moins 3 hématies) et une réaction négative avec toutes les hématies non porteuses de cet antigène (au moins 3 hématies). En outre, les réactions négatives doivent permettre d’éliminer les autres spécificités d’anticorps. À titre d’exemple, une réaction négative obtenue avec des hématies FY :1,-2 élimine la présence d’anticorps anti-FY1.

Enfin, l’identification d’un anticorps doit être complétée d’un groupage ABO-RH1, un phénotypage RH-KEL1 et la vérification de l’absence de l’antigène cible sur les hématies du patient.

Cette étape est réalisée sur un échantillon non décanté et non ouvert si possible, si elle est mise en œuvre par un laboratoire différent de celui qui a réalisé le dépistage.

Cette étape repose sur l’utilisation, outre la gamme de dépistage, d’au moins 10 hématies-tests. L’ensemble de ces hématies de groupe O doit comporter les antigènes suivants : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, RH6, RH8

(Cw), KEL1, KEL2, KEL3 (Kpa), KEL4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, P1, LU1 (Lua), LU2.

Les phénotypes suivants doivent être représentés au moins sur deux hématies : KEL1, FY : 1,-2, FY : -1,2, JK : 1,-2, JK : -1,2, MNS : 3,-4, MNS : -3,4, P : -1.

Cette phase doit permettre l'identification d'un anticorps courant isolé ainsi qu'une orientation dans cette identification des mélanges d'anticorps.

L'interprétation des réactions positives et négatives observées est complexe et nécessite qualification, formation et expérience certaine.

Le principe analytique de base d'une RAI est le test indirect à l'antiglobuline (TIA). Le support « historique » est la technique traditionnelle en tube. En France, les trois techniques ayant supplanté cette méthode sont la microfiltration, la microplaque incluant la technologie d'immunoadhérence et la technologie des hématies magnétisées (THM) (figure 2).

Contrairement à la technique en tube, exclusivement manuelle, les trois techniques sont facilement automatisables pour le dépistage et deux le sont également pour l'identification (la microfiltration et l'immunoadhérence sur microplaque).

De plus, la lecture des réactions requiert une expertise moindre et peut éventuellement être différée jusqu'à 24 heures pour la microfiltration et 48 heures pour les deux autres techniques. Les performances analytiques des trois techniques sont similaires. Elles ont une sensibilité élevée pour le dépistage d'anticorps d'intérêt clinique.

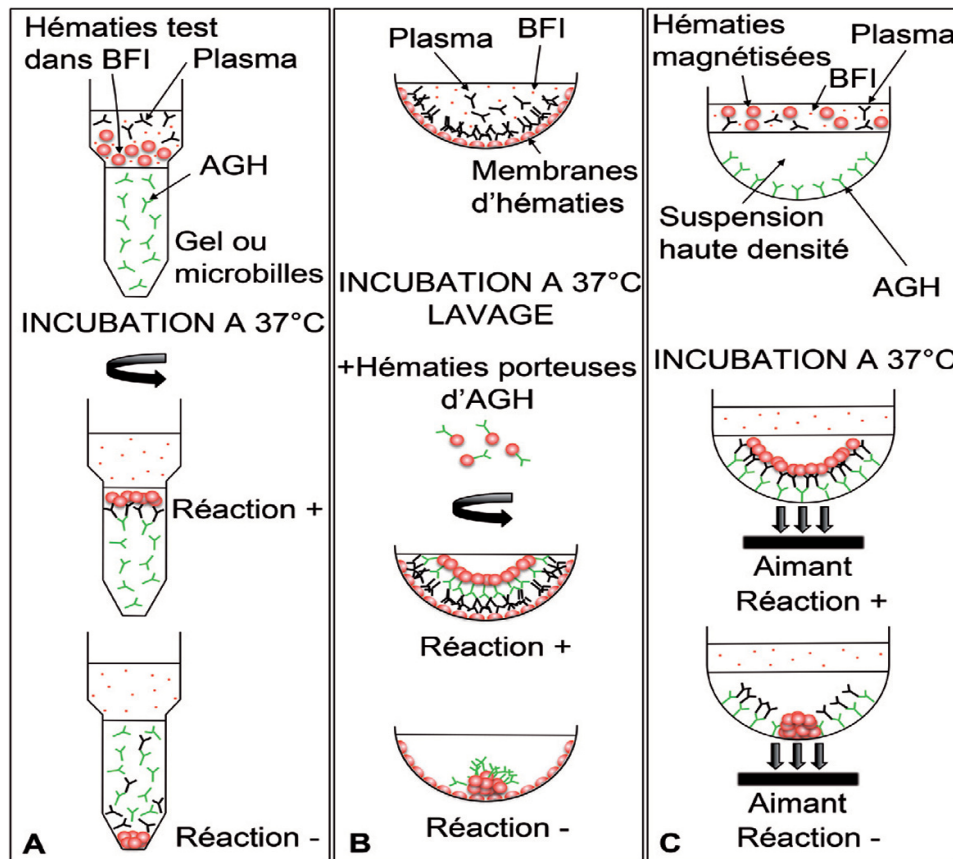


Figure2 : principe et méthodes analytiques de RAI

Les hématies test sont dans un milieu de basse force ionique (BFI), diminuant les charges répulsives à leur surface et favorisant leur agglutination en présence d'allo-anticorps. Le mélange réactionnel hématies-plasma est incubé à 37 °C, qui est l'optimum thermique des IgG, principale classe d'immunoglobuline retrouvée parmi les allo-anticorps d'intérêt clinique. Les « réaction + » et « réaction - » dénotent respectivement la présence ou l'absence d'allo-anticorps anti-érythrocytaires. L'antiglobuline humaine (AGH), polyvalente (anti-IgG+anti-C3d) ou spécifique anti-IgG, permet de révéler la réaction antigène-anticorps. L'AGH utilisée en microfiltration permet de détecter des anticorps de classes IgG et IgM, alors que celle utilisée en microplaque ne détecte que des IgG ; l'impact clinique résultant est mal caractérisé à ce jour. La flèche avec une dynamique rotative correspond à l'étape de centrifugation. En microfiltration (A), les 2 supports possibles sont un gel ou des microbilles, au travers desquels les hématies sensibilisées par les anticorps sont arrêtées par l'AGH lors de la centrifugation. En l'absence d'allo-anticorps, les hématies migrent au fond. En immunoadhérence (B), des membranes d'hématies sont fixées sur le support solide. La présence d'allo-anticorps est révélée par des hématies-réactif porteuses d'AGH. Celles-ci se répartissent sur la largeur du puits ou se déposent au centre en présence ou en l'absence d'allo-anticorps, respectivement. La dernière technique (C) est une technologie utilisant des hématies magnétisées grâce à des billes magnétiques et une AGH fixée sur le support solide. Le support aimanté permet d'attirer ces hématies au fond du puits. Comme en immunoadhérence, celles-ci se répartissent sur la largeur du puits ou se déposent au centre en présence ou en l'absence d'allo-anticorps, respectivement.

5. L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire (EDC) [7]

L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire des PSL, fondamentale pour la prévention des accidents immuno-hémolytiques de la transfusion sanguine, est l'examen immuno-hématologique pré-transfusionnel le plus long et le plus délicat. L'EDC est obligatoire en cas de transfusion prévue dans les cas suivants :

- Pour les patients ayant développé un allo-anticorps, pour les patients polytransfusés
- les nouveau-nés présentant un test direct à l'antiglobuline positive ou issus d'une mère possédant des anticorps anti-érythrocytaires autres que des anti-A ou anti-B.
- les fœtus et les patients possédant un phénotype érythrocytaire rare. L'EDC doit être pratiquée avec des unités qualifiées phénotypées RH-KEL1 a minima et antigéno-compatibles avec les allo-anticorps présents chez le patient.

L'EDC est un examen biologique de réalisation techniquement complexe qui s'adresse à des patients que l'on pourrait dénommer «receveurs dangereux». Elle devrait pour ces deux raisons être automatisée.

a. Rappels des modalités techniques de L'EDC

L'EDC, examen complémentaire de la RAI consiste à tester le sérum ou le plasma du receveur vis-à-vis des hématies contenues dans la tubulure du concentré globulaire à transfuser.

L'EDC s'effectue après :

- Vérification des antécédents du patient : groupes sanguins ABO-RH1, phénotype RH- KEL1, phénotype étendu, RAI, test direct à l'antiglobuline (DAT) et notion d'incident transfusionnel...
- recherche et identification des anticorps anti-érythrocytaires qui doivent être réalisées sur le même prélèvement que celui utilisé pour réaliser l'EDC.
- vérification technique de la compatibilité des groupes sanguins ABO du receveur et de celui des unités à transfuser.
- vérification de l'antigéno-compatibilité entre le phénotype du receveur, ses anticorps éventuels (ou antécédents) et les unités à comptabiliser.

L'EDC est effectuée selon les mêmes conditions techniques que la RAI après sélection des unités à comptabiliser et la préparation des hématies de la tubulure de l'unité à transfuser.

Une des difficultés du test réside dans la sécurisation de l'identification positive de la tubulure et du tube secondaire utilisé dans le test, à partir du numéro codé en barres de l'unité de PSL.

Il est donc souhaitable de :

- Prendre les mesures indispensables au maintien de la chaîne du froid.
- Identifier la tubulure du PSL à l'aide d'une étiquette codée en barres disponible sur la poche, avant de la désolidariser de la poche .

- Dupliquer le numéro codé en barres sur des étiquettes (ou utiliser des étiquettes disponibles sur la poche) qui seront apposées sur les tubes secondaires et les supports utilisés pour le test,
- Vérifier « informatiquement » l'étiquetage secondaire du tube et du support par rapport au concentré globulaire.

Pour des raisons évidentes d'hygiène et de sécurité, il est fortement recommandé d'utiliser des dispositifs à usage unique pour perforer la tubulure.

Comme pour toute analyse de biologie médicale, il est impératif de valider l'EDC à l'aide de contrôles de qualité internes (CQI). C'est une démarche qualité de type préventif qui permet, en vérifiant le fonctionnement du processus analytique interactif (matériel- technique-réactif) dans son ensemble, la détection de toute anomalie, erreur ou altération des résultats. Ce CQI devrait être effectué a minima une fois par jour à l'aide de deux anticorps faibles : un anticorps actif uniquement en test indirect à l'antiglobuline (IAT) (anti-FY1 par exemple) et un anticorps actif uniquement en technique enzymatique (anti-RH) par exemple.

L'obtention des résultats conformes à ceux attendus permet au personnel technique, sous la responsabilité du biologiste, d'effectuer la validation analytique. En cas de résultats non conformes, des procédures doivent préciser les mesures à prendre. Le responsable du laboratoire doit être immédiatement informé de toute anomalie des résultats des CQI pour analyser les causes du dysfonctionnement et y apporter une mesure corrective adaptée et rapide. L'ensemble des résultats obtenus avec les CQI et les éventuelles mesures correctives prises en cas d'anomalie doivent être consignés et archivés.

b. Interprétation

En cas de réaction positive, l'unité est incompatible. S'il s'agit d'auto-anticorps et après avoir vérifié l'absence d'allo-anticorps masqué, l'unité peut dans certains cas être attribuée.

En cas de réaction négative, l'unité est compatible. Il convient bien évidemment d'avoir vérifié la conformité des résultats obtenus avec les CQI.

C. Les règles de la sécurité immunologique transfusionnelle [1-15]

1. Sécurité immunologique de la transfusion de globules rouges

a. La première règle absolue

Elle doit éviter toute rencontre entre un antigène érythrocytaire A et/ ou B du donneur avec l'anticorps naturel chez le receveur. En pratique, il ne faut jamais transfuser de globules rouges possédant un antigène A ou correspondant aux anticorps naturels du receveur :

- Les GR AB ne doivent pas être transfusés à des malades A,B,ni O .
- Les GR A ne doivent pas être transfusés à des malades B,ni O.
- Les GR B ne doivent pas être transfusés à des malades A,ni O.

Ces règles de compatibilité ABO, rappelées sur le schéma ci-après doivent être strictement respectées

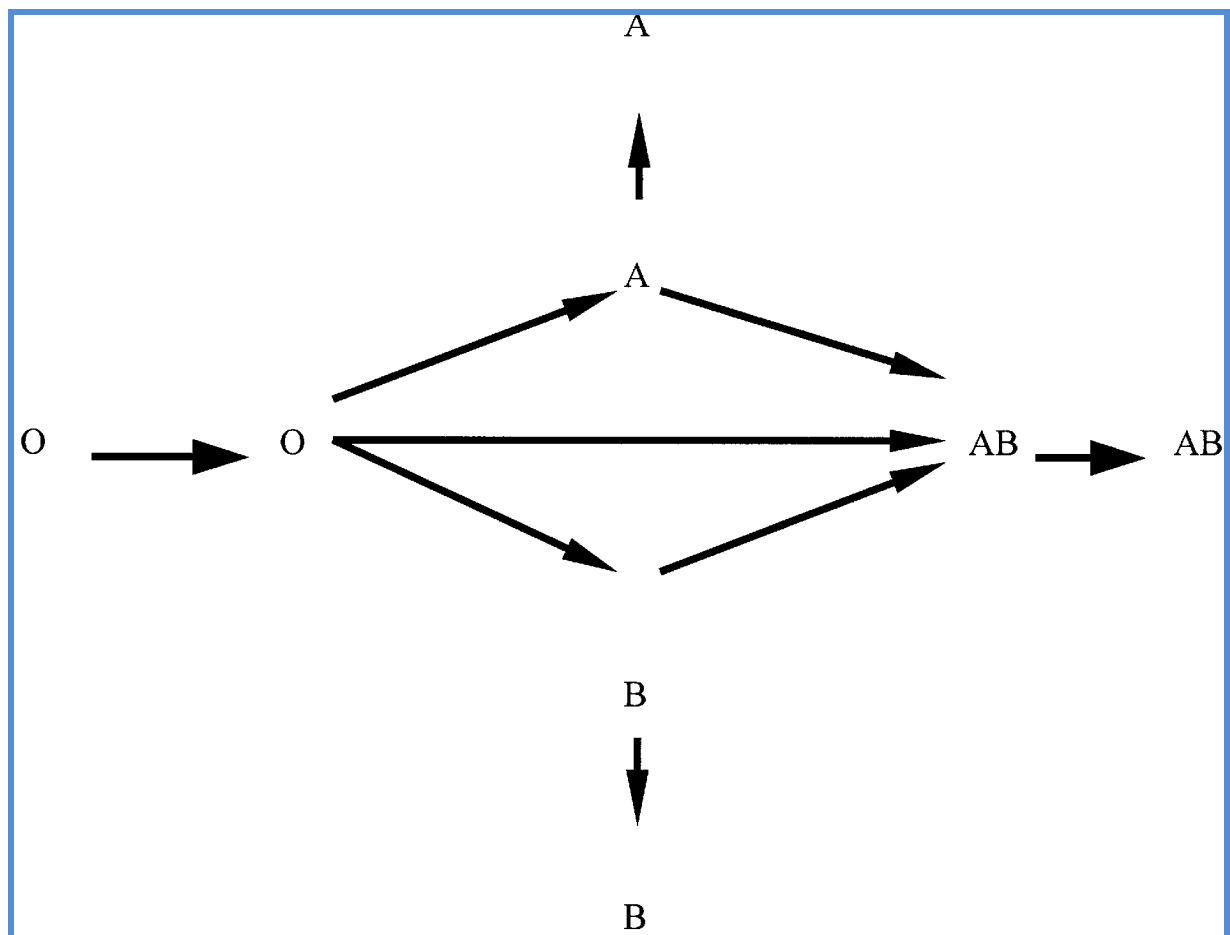


Figure 3 : Schéma des règles de compatibilité ABO des concentrés globulaires.

b. La deuxième règle

Elle consiste à éviter aussi longtemps que possible l'allo-immunisation du receveur pour préserver l'avenir transfusionnel de polytransfusés potentiels et préserver l'avenir obstétrical chez les femmes .Ceci consiste en pratique à sélectionner des unités D,C,c,E,e,K identiques ou compatibles chez les filles et les femmes non ménopausées et chez les polytransfusés potentiels (CGR phénotypés).

c. La troisième règle

Chez les sujets allo-immunisés elle consiste à sélectionner les unités de CGR dépourvues de l'antigène correspondant, en utilisant des CGR phénotypés ne possédant pas l'antigène correspondant à (aux) l'allo-anticorps et à effectuer une épreuve de compatibilité au laboratoire .

Dans tous les cas ,4 tests sont essentiels à la sécurité immunologique :

- Le groupage ABO Rh (D), et le phénotype érythrocytaire en cas de nécessité.
- La RAI.
- L'épreuve de compatibilité au laboratoire, dans certaines situations, et en particulier chez les malades allo-immunisés.
- La vérification ultime au lit du malade.

2. Sécurité immunologique de la transfusion de plasma

En cas d'administration de grands volumes, en pratique au-delà d'une masse plasmatique, les anticorps naturels anti-A et anti-B transfusés peuvent être à l'origine d'un accident hémolytique ABO. Les règles de compatibilité, rappelées sur le schéma ci- après, sont inverses de celles concernant les transfusions de globules rouges.

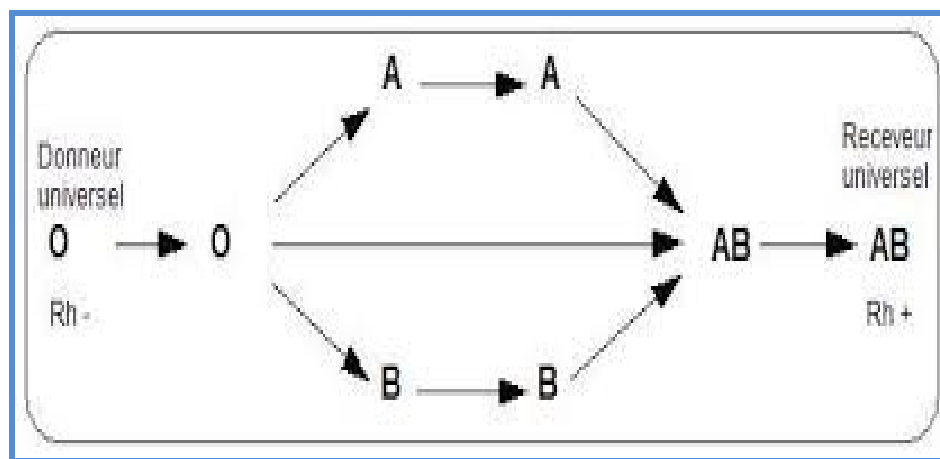


Figure 4 : Schéma des règles de compatibilité ABO pour la transfusion du plasma.

Par ailleurs, les anticorps immuns anti A et anti-B (donneur « dangereux ») peuvent entraîner des accidents hémolytiques en cas d'administration à des receveurs A, B, ou AB.

3. Sécurité immunologique de la transfusion de plaquettes

Pour assurer une bonne efficacité de la transfusion de plaquettes, il est préférable de respecter la compatibilité ABO dans le sens érythrocytaire, car les plaquettes portent les antigènes A et B du donneur et leur demi-vie peut être réduite sous l'effet des anticorps naturels du receveur.

D'un autre côté, la compatibilité ABO dans le sens plasmatique doit être prise en compte lorsque le donneur a des anticorps anti-A, anti-B immuns.

Enfin, lorsqu'un malade de groupe Rh (D) négatif est transfusé avec des plaquettes d'un donneur Rh(D) positif, il existe un risque d'allo-immunisation anti-D liées aux globules rouges résiduels toujours présents dans les CP. Pour prévenir cette allo-immunisation, il convient d'administrer pendant ou dans les 72 heures qui suivent la transfusion plaquettaire des immunoglobulines anti-D (une dose de 2ml s'avère le plus souvent suffisante).

*Chapitre 2 :
La sécurité infectieuse
de la transfusion*



La sécurité transfusionnelle infectieuse repose sur plusieurs mesures essentielles et complémentaires : la sélection des candidats au don de sang lors de l'entretien médical précédant le don ; le dépistage sérologique et moléculaire des dons infectieux lors de la « qualification biologique des dons » ; les mesures de « réduction des pathogènes » sur certains PSL (leucoréduction ou déleucocytation par filtration, inactivation des pathogènes du plasma ou des plaquettes) ; enfin, la rationalité des indications transfusionnelles.

I. Les virus transmissibles par transfusion

A. L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) [3-17-18-19]

Le VHB a été responsable d'un grand nombre d'hépatites post-transfusionnelles avant qu'une sérologie permettant d'écarter du don du sang les porteurs chroniques de ce virus ait été mise au point. Ceci a été possible à la suite de la découverte de l'antigène HBs (Ag HBs) en 1965 et du lien établi entre cet antigène et le VHB en 1969.

On estime que 280 000 personnes âgées de 18 ans et plus sont atteintes d'une infection par VHB en France, soit une prévalence de l'antigène Ag HBs de 0,65 %. Le nombre annuel de décès associés au VHB est estimé à 1500.

1. caractéristiques du VHB

Le VHB est un virus enveloppé qui est constitué par un ADN partiellement double brin, dont il existe 8 génotypes (A-H). Le génome du VHB comprend 4 gènes principaux X, P, S et C. Le gène x code la protéine x dont la fonction exacte n'est pas connue, mais qui pourrait être impliquée dans la réplication du VHB, l'activation de la transcription et la réparation de l'ADN. Le gène P code la polymérase du VHB qui joue un rôle clef dans la réplication virale.

La polymérase est la cible de certains traitements antiviraux, en particulier les analogues nucléosidiques et nucléotidiques. Certaines mutations du gène P sont responsables de résistance à ces traitements limitant leur efficacité. Le gène S code la protéine de surface dont les déterminants antigéniques constituent l'antigène (Ag) HBS. Des mutations du gène S modifiant l'Ag HBs pourraient expliquer certains cas d'échec de vaccination. La délétion préS2 constitue un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) en cas d'infection chronique C. Le gène C code la protéine de capside dont les déterminants antigéniques sont les Ag HBc et HBe. Une mutation pré-C peut aboutir à une absence d'expression de l'Ag HBe malgré une réplication virale active et pourrait expliquer une contamination par une personne positive pour l'Ag HBs et négative pour l'Ag HBe. (Figure 5).

D'une manière générale, la sélection de mutants est favorisée par certains traitements antiviraux. Une particularité du génome du VHB est sa capacité à s'intégrer dans le génome hépatocytaire. Cette intégration explique en partie le risque élevé de CHC dans l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB, même en l'absence de cirrhose et de réplication virale. Le VHB n'est pas directement cytopathique et la réponse immunitaire de type cellulaire est l'élément déterminant pour la guérison ou pour le passage à la chronicité.

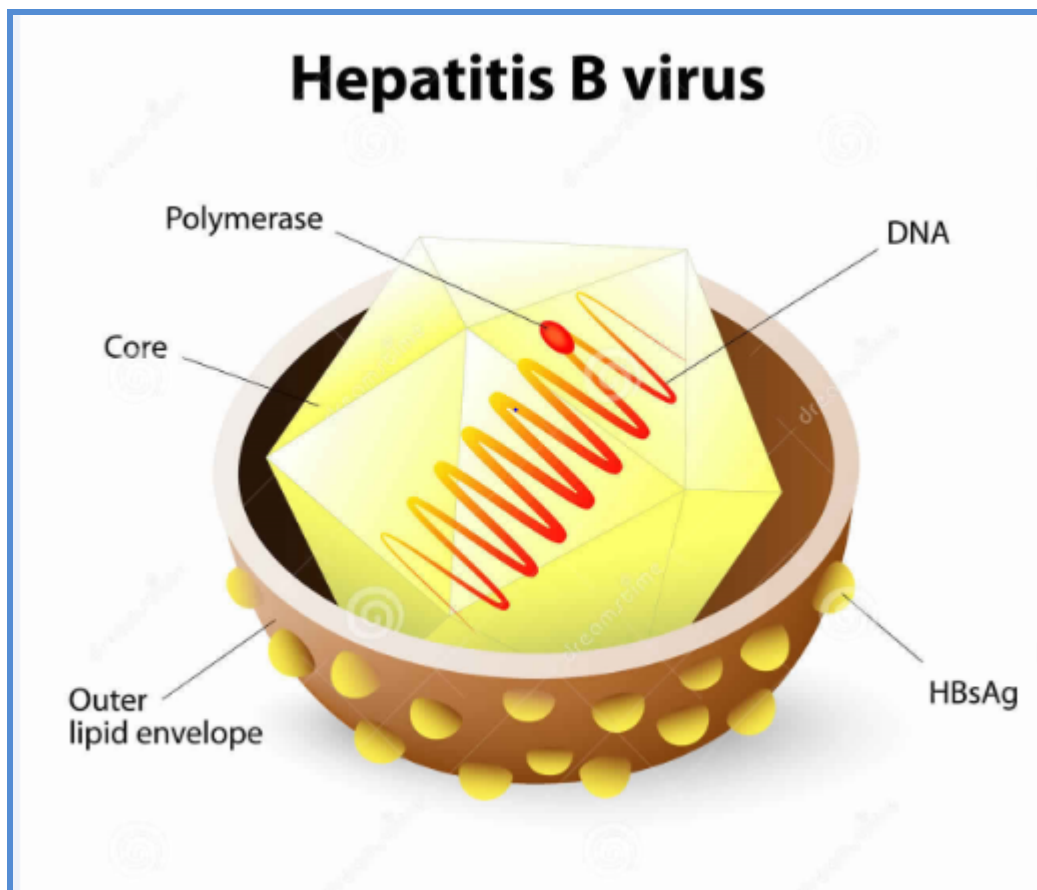


Figure 5 : la structure du VHB

2. Dépistage du virus VHB

La sérologie du VHB est complexe. Un certain nombre de marqueurs sérologiques différents se développent au cours de l'infection, dont l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et l'anticorps dirigé contre le core de l'hépatite B (anti- HBc). De plus, on peut détecter l'ADN du VHB dans la majorité des cas, bien que dans les phases sérologiquement muettes de l'infection, les concentrations d'ADN soient en général relativement faibles et la virémie parfois transitoire.

Les méthodes utilisées pour identifier la présence du VHB utilisent les cibles suivantes :

- marqueurs sérologiques :
 - antigène de surface de l'hépatite B.
 - anticorps du core de l'hépatite B, dans certains cas.
- acide nucléique viral : ADN du VHB.

a. Antigène de surface de l'hépatite B

L'antigène de surface de l'hépatite B est le principal marqueur utilisé dans les programmes de dépistage des dons de sang. Il apparaît normalement dans les trois semaines suivant la première apparition de l'ADN du VHB et ses concentrations augmentent rapidement.

Il peut ainsi être facilement détecté par la plupart des tests de dépistage du HBsAg hautement sensibles disponibles. La présence de HBsAg peut indiquer une infection en cours ou chronique et une infectiosité potentielle. La plupart des services de transfusion sanguine recherchent le HBsAg dans les dons de

sang au moyen d'immunodosages sensibles. Les tests d'agglutination de particules sont encore disponibles et en usage dans certains pays, même s'ils sont moins sensibles que les immunodosages ou même que les tests simples/rapides.

b. Anticorps du core de l'hépatite B

L'anticorps du core de l'hépatite B est produit ultérieurement en cas d'infection aiguë, après l'apparition de HBsAg, et marque le début de la réponse immunitaire à l'infection par le VHB. En général, cet anticorps reste présent ensuite pendant toute la vie, que l'infection guérise ou progresse vers la chronicité. Pour la grande majorité des cas d'hépatite B, la détection de l'anti-HBc présente un intérêt limité car le HBsAg est déjà présent. Dans certaines situations, néanmoins, pendant la guérison de l'infection, la concentration de HBsAg peut baisser à des niveaux indétectables. Bien que les anti-HBs apparaissent ensuite en général relativement rapidement, il peut exister une courte période avant leur apparition pendant laquelle les anti-HBc constituent le seul marqueur sérologique circulant de l'infection détectable, même si l'individu présente encore une faible virémie et pourrait donc rester contagieux.

Si on introduit la recherche de l'anti-HBc comme analyse systématique, il sera nécessaire de faire la distinction entre les individus réactifs en raison d'une infection naturelle par le VHB antérieure et guérie et ceux présentant une infection par le VHB non guérie et donc potentiellement contagieux. Dans une population où la prévalence du VHB est élevée, le nombre de donneurs de sang présentant des preuves d'une infection naturelle et guérie sera probablement important, d'où le risque d'exclure inutilement de nombreux dons de sang.

La présence d'anti-HBs jouant un rôle protecteur, il serait nécessaire de rechercher l'anti-HBs dans tous les dons réactifs pour l'anti-HBc pour faire la distinction entre individus contagieux et non contagieux. En général, une concentration d'anti-HBs de 100 mUI/ml est acceptée comme niveau protecteur minimum dans le contexte du dépistage des dons de sang ; les dons négatifs pour le HBsAg, réactifs pour l'anti-HBc et présentant une concentration d'anti-HBs de 100 mUI/ml ou plus sont généralement considérés comme sans risque et acceptables pour être libérés en vue d'un usage clinique ou de la fabrication d'autres produits.

Il est également important de noter que les tests de dépistage de l'anti-HBc présentent souvent une non-spécificité notable. Cette non-spécificité, combinée au problème de confirmation de la réactivité pour l'anti-HBc, conduit fréquemment à des situations où la positivité pour le HBc est identifiée en l'absence de tout autre marqueur de l'infection à VHB et dans lesquelles cette réactivité est en majeure partie non spécifique et ne reflète pas une infection par le VHB. Par conséquent, malgré les avantages du dépistage des anti-HBc dans certaines situations, les problèmes liés aux performances de ce type de test et la complexité de la sélection des individus immuns contre le VHB outrepassent parfois tous les bénéfices potentiels de son utilisation.

c. Alanine aminotransférase

La recherche d'une élévation des concentrations d'alanine aminotransférase (ALAT) avait été initialement introduite dans certains pays avant l'identification de l'hépatite C et l'introduction du dépistage de cette hépatite, dans l'espoir de réduire l'incidence de ce qu'on appelait alors l'hépatite post-transfusionnelle

non-A, non-B. L'ALAT est une enzyme que l'on rencontre principalement dans le foie. Elle circule naturellement à faible concentration dans le flux sanguin, mais le foie la produit en grandes quantités en cas de lésion hépatique ; ce phénomène étant souvent dû, mais pas exclusivement, à une infection virale.

L'ALAT est un marqueur non spécifique de l'infection. Avec l'arrivée du dépistage de l'hépatite C, la recherche d'une élévation des taux d'ALAT n'apporte pas de bénéfice identifiable en termes d'amélioration de la sécurité transfusionnelle.

d. ADN du VHB

La détection de l'ADN du VHB permet de réduire encore davantage le risque de transmission de ce virus par transfusion de dons infectés pendant la phase aiguë de la période fenêtre : c'est-à-dire pendant le laps de temps où les résultats des tests de dépistage du HBsAg sont négatifs, mais où l'ADN du VHB est détectable. De faibles quantités d'ADN du VHB ont également été détectées dans le sang d'individus après la guérison d'une infection aiguë par ce virus et la disparition des HBsAg ou encore dans des cas d'infection dite chronique occulte par le VHB.

3. Recommandations

Pour réduire au minimum le risque d'infection par le VHB par voie transfusionnelle :

- Le dépistage de ce virus doit être effectué avec un test immunoenzymatique (TIE) de dépistage du HBsAg hautement sensible et spécifique (EIA/CLIA).

- Le dépistage à l'aide d'un test rapide de dépistage du HBsAg ou par un test d'agglutination de particules peut être pratiqué dans les laboratoires fonctionnant avec un faible débit, dans les zones reculées ou dans les situations d'urgence.

- Le dépistage de l'anti-HBc n'est pas recommandé en routine. Les pays doivent déterminer leurs besoins en matière de dépistage de l'anti-HBc en fonction de la prévalence et de l'incidence de l'infection à VHB.

-Le dosage de l'ALAT n'est pas recommandé.

B. L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) [18-20-21]

1. Caractéristiques du VHC

Le VHC, identifié en 1989, est apparu comme le principal agent responsable des hépatites post-transfusionnelles non liées au VHB. Il est en cause dans un nombre élevé d'hépatites chroniques, de cirrhose et d'hépatocarcinome chez l'adulte. Le VHC est un virus enveloppé à ARN simple brin, dont il existe 6 génotypes principaux. Le génome viral code 9 protéines, dont sa propre RNA polymérase. Cette polymérase présente un taux d'erreurs important à l'origine d'une grande variabilité du génome du VHC. Le génome code également les protéines de structure notamment d'enveloppe et de capside (figure 6).

La réponse immune dirigée contre un type de virus n'assure pas nécessairement de protection contre les autres types, expliquant que plusieurs hépatites puissent se succéder chez un même patient. Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas connu de façon précise. On ne sait pas qu'elle est la part respective de l'effet cytopathique direct et de la réaction immunologique. La

fréquence des manifestations systémiques et l'existence de formes aiguës graves à l'arrêt d'une immunosuppression sont en faveur d'un rôle important de la réaction immunitaire. À l'inverse, la gravité de l'hépatite chronique C chez l'immunodéprimé est en faveur d'un effet cytopathique direct.

Une des caractéristiques principales de l'infection virale C, est l'extrême fréquence du passage à la chronicité : 80 % des patients rencontrant le virus vont faire une infection chronique. Avec 160 millions de personnes infectées de façon chronique, dans le monde, le VHC est un problème majeur de santé publique. En effet, chez ces personnes, le risque d'évolution vers la cirrhose hépatique est de 20 %, celle-ci étant associée à un risque de carcinome hépatocellulaire. La prévalence des Ac anti-VHC chez l'enfant est faible dans les pays développés (< 0,5 %).

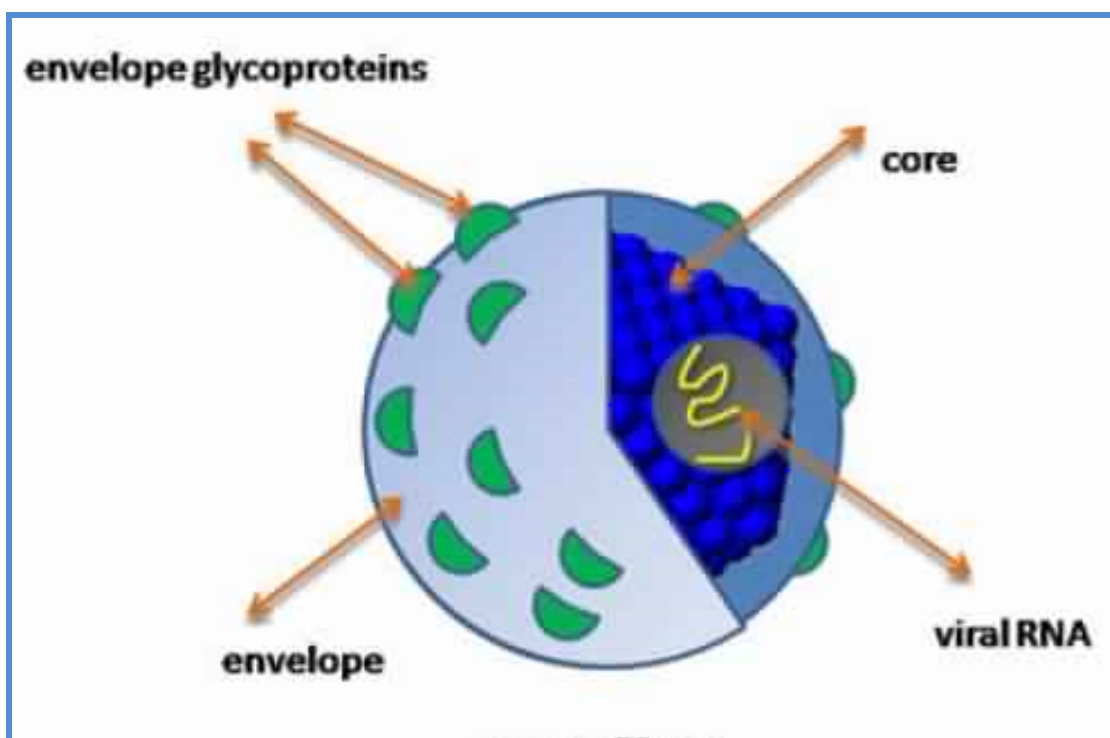


Figure 6 : La structure du VHC

2. Dépistage du virus VHC

Les méthodes utilisées pour identifier la présence du VHC utilisent les cibles suivantes :

- ✓ Marqueurs sérologiques :
 - Anticorps anti-VHC.
 - Antigène du VHC.
- ✓ Acide nucléique viral : ARN du VHC.

a. Antigènes du VHC et anticorps anti-VHC

Les anticorps anti-VHC deviennent détectables environ 30 à 60 jours après l'infection. L'antigène viral apparaît normalement entre 0 et 20 jours après la première apparition de l'ARN viral. Les anticorps sont générés et peuvent être détectés entre 10 et 40 jours après la première détection des antigènes.

La sérologie du VHC reste encore partiellement incomprise. Le dépistage sérologique s'est révélé hautement efficace dans la réduction de la transmission de ce virus par voie transfusionnelle. Jusqu'à récemment, l'anticorps anti-VHC était le principal marqueur sérologique pour les programmes de dépistage des dons de sang. Néanmoins, l'antigène du VHC peut être détecté dans le sang périphérique plutôt que l'anticorps au cours de l'évolution de l'infection. Les tests de dépistage des antigènes seuls et les tests combinés antigène-anticorps, sont disponibles dans le commerce depuis un certain nombre d'années. Ils ont été introduits dans certains pays pour améliorer l'efficacité globale du dépistage sérologique du VHC.

b. ARN du VHC

L'ARN viral est normalement détectable quelques semaines après l'infection et persiste pendant 6 à 8 semaines avant la séroconversion. La détection de l'ARN du VHC peut réduire encore le risque de transmission de ce virus par transfusion de dons de sang contaminés pendant la période fenêtre des tests de dépistage des antigènes et des anticorps : c'est-à-dire quand les résultats du test combiné antigène-anticorps sont négatifs, mais que l'ARN du VHC est décelable. Néanmoins, les éventuels bénéfices de cette recherche dépendent de l'incidence du VHC et du nombre réel de dons qui peut être collecté pendant cette période fenêtre.

3. Recommandations

Pour réduire au minimum le risque d'infection par le VHC par voie transfusionnelle:

- Le dépistage de ce virus doit être effectué par un dosage immunologique des anticorps anti-VHC ou par un TIE combiné antigène-anticorps (EIA/CLIA) hautement sensible et spécifique. Le test utilisé doit être capable de détecter les génotypes spécifiques au pays ou à la région.
- Le dépistage à l'aide d'un test rapide de dépistage des anticorps anti-VHC hautement sensible et spécifique peut être pratiqué dans les laboratoires fonctionnant avec un faible débit, dans les zones reculées ou dans les situations d'urgence.

C. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [20-22-23-24]

C'est en 1981 qu'est signalée une épidémie inhabituelle de pneumonies chez de jeunes hommes homosexuels ainsi que de nombreux cas de sarcomes de Kaposi. Fin 1982, cette maladie de cause inconnue est appelée syndrome immunodéficientaire acquis (sida) et en 1983, un premier virus responsable, nommé virus de l'immunodéficience humaine (VIH), est isolé. En 1985, les premiers tests de dépistage des anticorps liés au VIH sont disponibles. En 1986, un deuxième virus est identifié. Dès lors, des efforts incessants ont été mis en œuvre d'une part, pour mieux connaître l'infection et la maladie et d'autre part, pour traiter cette maladie. Depuis 1996, les antirétroviraux et la mise en place des thérapies multiples, ont permis un ralentissement des infections graves dues au sida et une diminution de la mortalité est observée.

Le sida est un ensemble de maladies communes aux patients immunodéprimés (infections opportunistes, tumeurs malignes, complications systémiques) qui résultent des effets de l'infection du système immunitaire par le VIH. Il est caractérisé par une déficience immune progressive et sévère.

Bien que prédominant chez les homosexuels et les toxicomanes faisant usage de substances toxiques par voie intraveineuse, le sida intéresse toutes les couches sociales. En fait, le sida, qui correspond au stade avancé de l'infection par le VIH, fait suite à une longue phase asymptomatique, elle-même précédée par une phase de primo-infection proche de la mononucléose infectieuse dominée par des adénopathies, de la fièvre, des céphalées et des éruptions. La période entre l'infection primaire et le stade de sida est d'environ 10 ans. Il se

présente sous forme d'affections opportunistes, telles que la pneumocystose, et/ou de tumeurs, telles que le sarcome de Kaposi, associées à une immunodéficience sévère se développant chez un sujet auparavant sain et n'ayant pas reçu de traitement immunosuppresseur. Le décès, qui survient en général 2 ans après l'apparition clinique de la maladie, résulte le plus souvent de ces infections opportunistes et quelquefois des complications associées aux pathologies malignes. Le virus peut être détecté dans le sang, le plasma, le sperme, les sécrétions vaginales, la salive, le lait maternel, l'urine, les larmes et le liquide céphalorachidien.

Cependant, seuls le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et le lait sont associés à la transmission.

1. Caractéristiques du virus

Le VIH (VIH-1 ou -2) a toutes les caractéristiques d'un rétrovirus et appartient au groupe des Lentivirus : il possède une enveloppe, sa capsidie contient un ARN et une enzyme spécifique, la transcriptase inverse (ou reverse transcriptase), qui permet la transcription de l'ARN viral en un ADN qui peut ainsi s'intégrer au génome de la cellule-hôte pour assurer la réplication virale. Le VIH infecte préférentiellement les lymphocytes CD4, l'antigène CD4 étant le récepteur de la gp120, glycoprotéine de l'enveloppe du virus. Le virus se distingue des autres rétrovirus humains connus que sont le HTLV-I et le HTLV-II, car il est cytopathogène et non transformant. (figure7).

Il existe une variabilité génétique des VIH, en particulier du VIH-1, pour lequel ont été identifiés trois groupes :

Le groupe M (pour « Majeur ») inclut la quasi-totalité des souches répertoriées. Ce groupe est lui-même subdivisé en neuf sous-types (A à I). Le sous-type B regroupe les isolats provenant des pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe, Japon). Une grande diversité est observée en Afrique où co-existent les sous-types A, C, D, E, F, G et H. Les sous-types F ont également été observés en Roumanie et au Brésil, le G en Russie, tandis qu'une épidémie à sous-type E a été identifiée en Asie. La diffusion de sous-types non-B en Europe est de plus en plus fréquente : elle correspond à l'introduction de souches contractées par des contacts africains (A-C) ou asiatiques (E). De plus, il existe des formes recombinantes associant plusieurs génotypes qui émergent à la faveur des co-infections ;

le groupe O (pour *Outlier*) rassemble un nombre limité de souches très éloignées de celles du groupe M et isolées quasi exclusivement chez des sujets originaires ou en contact avec certaines régions d'Afrique centrale (Cameroun) ;

Le groupe N regroupe quelques isolats d'origine africaine. Le VIH se transmet par voie parentérale : toxicomanie par voie veineuse, transfusion de PSL et de produits sanguins stables (sauf l'albumine et les immunoglobulines) avant le dépistage systématique des anticorps anti-VIH (1er août 1985 en France) et de l'ARN du VIH-1 (1er juillet 2001), piqûre accidentelle, voie sexuelle, transmission verticale de la mère à l'enfant (dans 10 à 30 % des cas de mères infectées avant la prophylaxie antivirale spécifique). Les autres modes de contamination ayant été envisagés (salive, urine ou simple contact) ne sont pas responsables de transmission du virus.

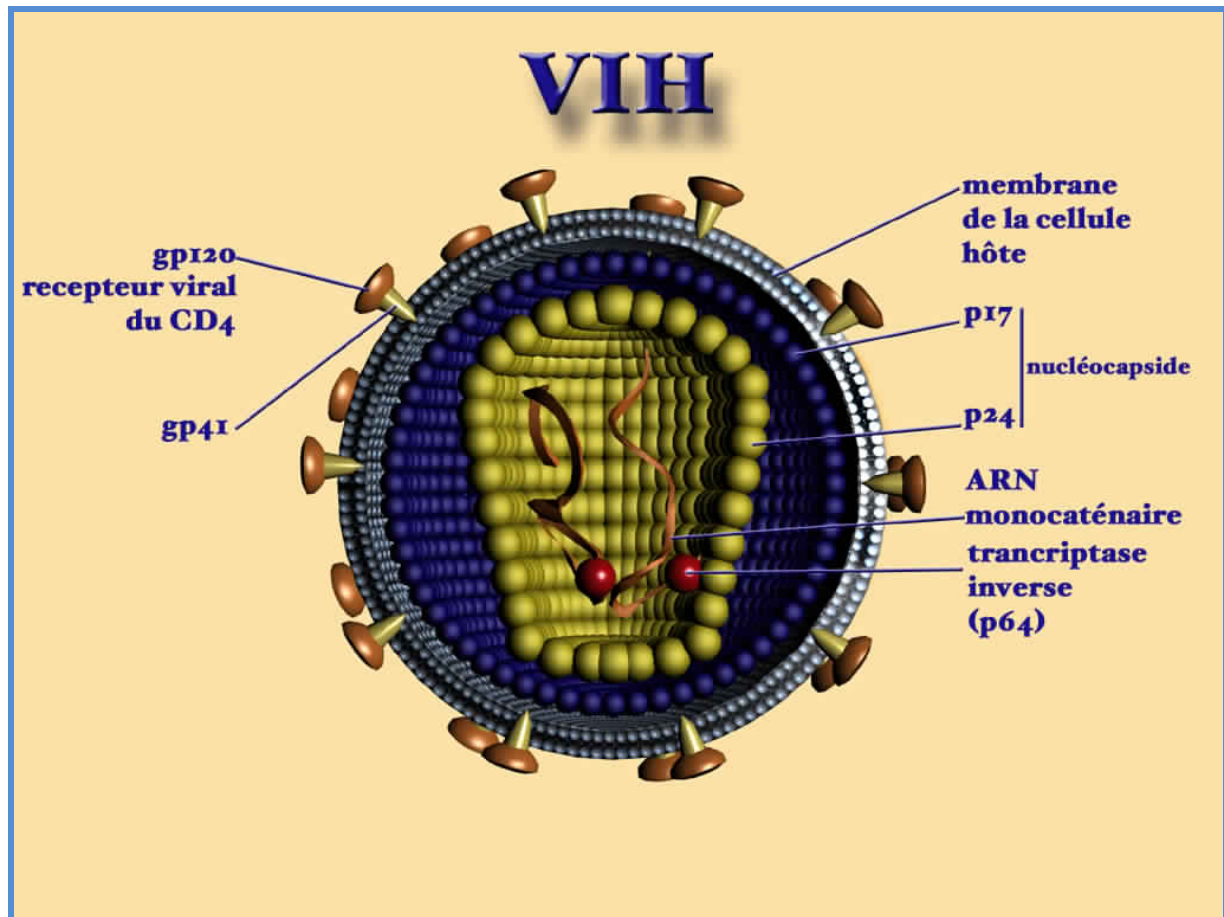


Figure 7 : la morphologie du VIH

2. Dépistage du VIH

Les méthodes utilisées pour identifier la présence du VIH ont pour cibles les particules suivantes :

- ✓ Marqueurs sérologiques :
 - Anti-VIH-1 (y compris, le groupe O) + anti-VIH-2 .
 - Antigène p24 du VIH (Ag p24).
- ✓ Acide nucléique viral : ARN du VIH.

Le test doit être capable de détecter les sous-types spécifiques au pays ou à la région.

Le dépistage des dons en recherchant à la fois les anticorps et les antigènes permet d'identifier la très grande majorité des donneurs infectés.

a. Anti-VIH-1 + anti-VIH-2 + antigène p24

Toutes les stratégies de dépistage doivent comprendre au moins la détection des anticorps car l'identification de l'anticorps spécifique reste la méthode de dépistage la plus fiable. Il est préférable qu'elles utilisent aussi la détection des antigènes. Les anticorps peuvent être détectés approximativement trois semaines après la contamination et environ six jours après la première détection des antigènes. L'antigène p24 du VIH peut apparaître entre 3 et 10 jours après l'ARN viral, et sa détection peut encore réduire la fenêtre sérologique de 3 à 7 jours avant la détection des anticorps.

Le dépistage des anticorps anti-VIH est à la base du dépistage des dons de sang depuis le milieu des années 1980 et la sérologie du VIH est par conséquent bien connue. Bien qu'il existe une réactivité croisée entre les principaux types

viraux (VIH-1 et VIH-2), on ne peut se fier à une épreuve spécifique du VIH-1 pour détecter tous les cas de VIH-2. Depuis le début des années 1990, les épreuves de dépistage des anticorps anti-VIH comprennent des antigènes spécifiques du VIH-1 et du VIH-2. Néanmoins, la recherche des seuls anticorps a été supplantée lorsque cela était possible par l'utilisation de tests combinés antigène-anticorps (associant Ag p24 du VIH et anti-VIH-1 + anti-VIH-2). Par rapport à la recherche des anticorps, ces nouveaux tests offrent une sensibilité accrue au début de l'infection, en réduisant la fenêtre sérologique.

b. ARN du VIH

L'ARN viral peut être détecté environ 7 à 11 jours après la contamination, c'est à- dire quand les résultats des tests combinés antigène-anticorps sont encore négatifs . La détection de cet ARN peut donc réduire le risque de transmission du VIH par transfusion de dons de sang infectés pendant la fenêtre sérologique des tests de détection d'antigènes et d'anticorps.

3. Recommandations

Pour réduire au minimum le risque d'infection par le VIH par voie transfusionnelle :

- Le dépistage doit être effectué à l'aide d'un immunodosage anti- VIH-1 + anti-VIH-2 ou d'un TIE combiné antigène-anticorps (EIA/CLIA) hautement sensible et spécifique. Le test utilisé doit être capable de détecter les sous-types spécifiques au pays ou à la région.

- Le dépistage à l'aide d'un test anti-VIH-1 + anti-VIH-2 rapide, hautement sensible et spécifique, doit être pratiqué dans les laboratoires ayant un faible

débit de fonctionnement, dans les zones reculées ou dans les situations d'urgence.

D. L'infection par cytomégalovirus humain (CMVH) [20-25-26-27]

La primo-infection à CMV ou HHV-5 est souvent asymptomatique. Il est possible de retrouver des symptômes non spécifiques comme la fièvre ou des malaises. Un rash pétéchiial peut être retrouvé chez la moitié des patients. En cas d'atteinte hépatique, l'ictère est peu fréquent, alors que l'hépatomégalie est souvent retrouvée.

La transmission de l'herpèsvirus B humain type 5 (cytomégalovirus-CMV) lors de la transfusion de sang ou de produits sanguins contenant des globules blancs, prend de l'importance chez les sujets gravement immunodéprimés qui ont besoin d'un traitement de soutien. Il existe deux catégories d'immunodéprimés pour qui l'infection à CMV peut avoir de graves conséquences : les prématurés et les transplantés.

Le virus n'est pas éliminé après la primo-infection mais persiste, sous forme latente, dans les leucocytes circulants.

1. Caractéristiques du virus

Le CMVH est un herpesvirus, c'est-à-dire un virus à ADN enveloppé. Le CMVH se transmet par voie parentérale et peut être présent dans le sang et d'autres liquides corporels. Il est endémique dans de nombreuses parties du monde, même si son incidence et sa prévalence ont baissé dans certaines régions au cours de ces dernières années, sous l'effet de l'amélioration du niveau de vie (figure 8).

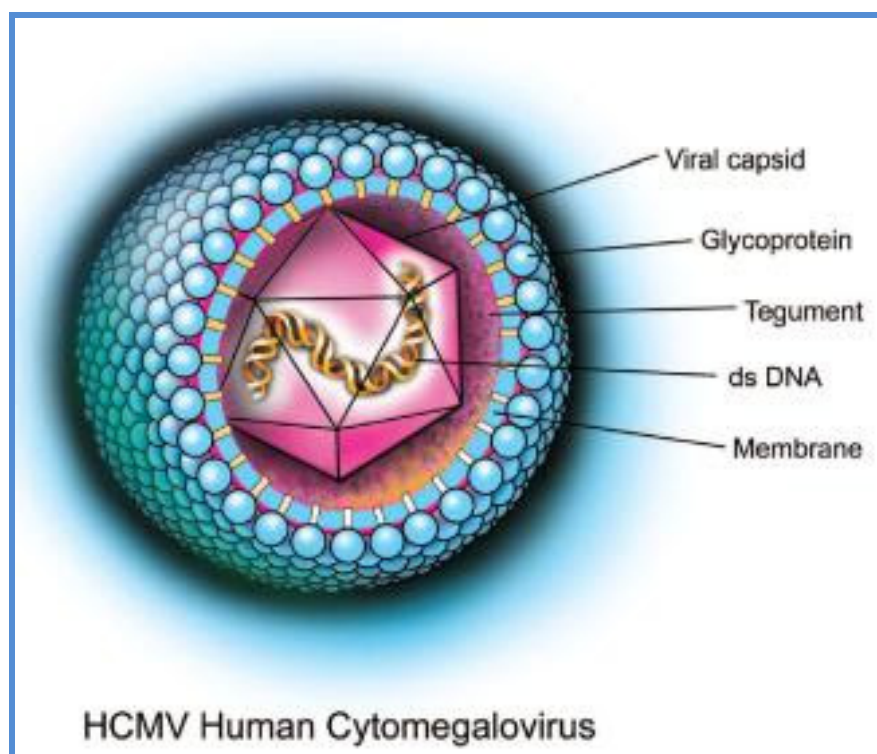


Figure 8 : la morphologie du CMVH

2. Dépistage du virus CMVH

Le dépistage du CMVH fait intervenir la détection d'anticorps dirigés spécifiquement contre lui. Même s'ils peuvent être variables, les titres d'anticorps sont généralement élevés et la présence d'anticorps persiste habituellement à un niveau détectable durant toute la vie après la guérison de l'infection initiale.

3. Recommandations

Pour prévenir la transmission d'une infection à CMVH par voie transfusionnelle :

- Le dépistage du CMV n'est pas obligatoire sur le sang et les composants sanguins destinés à des individus immunocompétents.
- Tous les dons de sang total et par aphérèse destinés à être transfusés à des individus immunodéprimés, à des nouveau-nés ou à des femmes enceintes doivent subir un dépistage recherchant les témoins d'une infection à CMV avant la libération du sang et des composants sanguins en vue d'un usage clinique.
- Le dépistage doit être pratiqué à l'aide d'un TIE des anticorps totaux anti-CMV hautement sensible.

II. Les parasites transmissibles par transfusion [28]

A. Paludisme post transfusionnel

Le paludisme est une parasitose due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* et transmise à l'Homme par un moustique (genre *Anophèles*). Classiquement, quatre espèces du genre *Plasmodium* sont responsables de la maladie chez l'Homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Récemment, une cinquième espèce, *P. knowlesi*, responsable du paludisme du singe, a été décrite comme infection humaine à fièvre quarte.

La transmission du paludisme par transfusion est connue depuis longtemps, puisque le premier cas de paludisme post-transfusionnel a été décrit en 1911 aux États-Unis. Elle est redoutable et ne doit pas être méconnue. Toutes les espèces plasmodiales peuvent être transmises par transfusion, et la contamination peut survenir avec un très faible nombre de parasites. Le *Plasmodium* étant intra-érythrocytaire, la transmission peut avoir lieu non seulement à partir de CGR, mais également, avec un risque bien moindre, à partir des CP ou du plasma frais, quand de faibles quantités d'hématies parasitées persistent dans ces produits. La prévention du paludisme transfusionnel repose sur la sélection médicale du donneur et le dépistage des anticorps antipalustres. L'interrogatoire des donneurs par les médecins responsables des prélèvements (suivant des critères fixés dans l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang) permet d'identifier ceux étant à risque : ressortissants de pays d'endémie ou personnes ayant effectué un voyage dans une zone impaludée. L'éviction du don dans les quatre mois qui suivent le retour du pays endémique est complétée, lors du don suivant, par le dépistage sérologique. Le risque de faire un paludisme à *P. falciparum* plus de quatre mois après retour de zone d'endémie est d'environ 1%.

Le dépistage sérologique est basé sur la recherche d'anticorps anti-plasmodium, témoins d'un contact avec le parasite, par test ELISA. Le test est complété, en cas de positivité, par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) ou une recherche d'antigène circulant ou du génome viral par PCR. Par manque de sensibilité, ni la recherche d'antigène du Plasmodium, ni le dépistage moléculaire ne font partie du dépistage de cette parasitose en transfusion sanguine. Il n'existe pas aujourd'hui, en France, de calcul du risque résiduel de transmission du paludisme analogue à celui décrit pour les virus majeurs.

Néanmoins, des données publiées montrent que, grâce aux mesures préventives mises en œuvre, le risque de paludisme post-transfusionnel est passé de 1 cas pour un million, il y a une vingtaine d'années, à 0,2 à 0,5 cas par million d'unités transfusées de nos jours. En France, depuis une dizaine d'années, 2 cas de transmission transfusionnelle ont été décrits, tous les deux dus à *P. falciparum* et tous les deux mortels.

B. Maladie de chagas

Le parasite responsable de la maladie de Chagas est *Trypanosoma cruzi*. Le vecteur du parasite est une espèce de punaise vivant en Amérique du Sud, les réduves. L'infection est paucisymptomatique en phase aiguë et asymptomatique en phase chronique. Dans les pays non endémiques, des cas de transmission par transfusion ou transplantation ont été documentés, notamment aux États-Unis et en Espagne, où l'immigration de personnes sud-américaines est très importante. Enfin, récemment, des cas de maladie de Chagas autochtones ont été décrits aux États-Unis.

Afin de prévenir le risque de transmission transfusionnelle, le dépistage systématique des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi* a été instauré en mai 2007 chez les donneurs de sang à risque, couplé à l'exclusion du don du sang de tout donneur de retour d'un pays d'endémie depuis moins de quatre mois. Les critères de risque sont les suivants : donneur ayant séjourné ou étant né dans un pays endémique, donneur dont la mère est originaire d'un pays endémique. Le dépistage de la maladie de Chagas est sérologique, puisqu'en phase chronique de la maladie, le parasite circule peu dans le sang et en faible concentration, rendant sa détection directe plus aléatoire. Le test ELISA demeure l'outil de dépistage idéal en transfusion sanguine. Il est complété en cas de positivité d'un test d'IFI. Une difficulté importante dans l'interprétation des résultats des tests de dépistage est liée à l'absence de test de confirmation, l'IFI n'étant qu'un test alternatif d'aide à la décision en cas de discordance ou de positivité simultanée d'un ou de plusieurs tests ELISA de dépistage. La détection et la quantification du génome de *Trypanosoma cruzi* par PCR en temps réel n'étant positive que dans 60% des cas en phase chronique de la maladie, un résultat négatif ne permet pas d'exclure ce diagnostic. Des tests « maison » ont été développés, tels que des blots permettant la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques sécrétés par la forme trypomastigote du parasite en phase aiguë et chronique de la maladie. Ils sont appelés TESA Blot (*Trypanosoma cruzi* Excreted/ Secreted Antigen) . Il n'existe aucun test standardisé commercialisé. Une étude, menée entre mai 2007 et décembre 2008, fait état d'une faible prévalence de la maladie avec 5 dons séropositifs sur 32 748 donneurs à risques testés.

III. Les agents transmissibles non conventionnels(ATNC) [23-29-30]

Les ATNC sont des agents probablement infectieux, qui ne sont ni des virus, ni des bactéries ou mycobactéries, ni des parasites, ni des champignons. Ils sont constitués de protéines anormales qui ont la capacité de rendre anormale une protéine adjacente « normale » et ainsi de générer une accumulation de protéines anormales ayant une certaine configuration dans l'espace, ces agents infectieux ne comprennent pas d'acide nucléique.

Les ATNC ou prions sont à l'origine des encéphalopathies subaigües spongiformes transmissibles(ESST).Ces maladies touchent aussi bien l'homme que l'animal, et se caractérisent par une période d'incubation longue et cliniquement silencieuse dont la durée est remarquable au regard de l'espérance de vie de l'espèce considérée.

Les ESST se caractérisent cliniquement par une atteinte exclusive du système nerveux centrale, objectivée au plan neuropathologique par une spongieuse une perte neuronale et une gliose majoritairement hyperastrocytaire. Chez l'homme, les ESST sont des maladies très rares qui regroupent le kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob(MCJ), le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker(SGSS), et l'insomnie Fatale Familiale(IFF) ; chez l'animal, ce sont la tremblante naturelle du mouton et la chèvre, l'encéphalopathie transmissible du vison l'encéphalopathie spongiforme bovine, l'encéphalopathie spongiforme du chat et la maladie dépérissement chronique des ruminants sauvages.

La MCJ se caractérise par une longue période d'incubation cliniquement silencieuse, suivie de signes neurologiques, avec une évolution fatale dans tous les cas. Le diagnostic de certitude ne peut être apporté que grâce à un ensemble d'arguments associant la clinique, l'examen anatomo-pathologique post-mortem du cerveau montrant des lésions de spongiose.

Les ATNC sont des agents transmissibles dont la nature précise reste en partie une énigme. Le concept le plus admis aujourd'hui stipule que les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) seraient consécutives à un désordre du métabolisme des protéines conduisant à l'accumulation d'une protéine normale (dénommée « PrP » pour *Proteinaceous Infectious Particle* ou *Protéine du Prion*) de l'individu, particulièrement exprimée par les neurones et qui, dans sa forme pathologique, acquiert des propriétés physico-chimiques la rendant partiellement résistante à la protéinase K. Sous l'influence de facteurs encore mal identifiés, la protéine normale subit des modifications conformationnelles post-traductionnelles responsables de son accumulation anormale au niveau des neurones, induisant ainsi la neurodégénérescence qui conduit aux signes cliniques décrits. Par un mécanisme non encore élucidé, la protéine pathologique, qui prend le nom de « PrPsc » ou « PrPres », est capable, lorsqu'elle est inoculée à un animal sain, d'induire la transformation chez celui-ci de sa propre protéine PrPc en isoforme pathologique. À partir de l'étude des modèles animaux ont pu être précisées les propriétés physiopathologiques, en particulier de réplication *in vivo*, des ATNC. La voie d'inoculation la plus efficace reste la voie intracérébrale ou intrathécale, qui induit le plus rapidement la maladie dans les modèles expérimentaux. Quelle que soit la souche ou l'espèce infectée, le système nerveux central reste l'organe

le plus infecté (10^6 à 10^{12} particules infectieuses par gramme de tissu), suivi de la rate (10^2 à 10^4). Des organes comme l'os ou le muscle ne semblent pas associés à la transmission des ATNC. Alors que la transmission via le SNC a toujours été objectivée dans les cas de transmission iatrogène, la possibilité de transmission par d'autres tissus, en particulier par voie sanguine, ne doit pas être négligée. Par ailleurs, l'identification d'une nouvelle forme de MCJ (nvMCJ) une vingtaine de cas répertoriés en France à ce jour en liaison directe avec à ce jour – en liaison directe avec l'encéphalopathie d'origine bovine a conduit la communauté scientifique à une vigilance redoublée, et ce d'autant qu'un cas de transmission sanguine de cette forme d'un mouton en incubation à un mouton sain a été décrite, de même qu'une transmission transfusionnelle interhumaine dans quatre cas au Royaume-Uni. Les autorités de santé ont émis une liste de contre-indications définitives au don, obéissant au principe de précaution, pour trois catégories de donneurs :

- les sujets ayant des antécédents de traitement par des hormones hypophysaires humaines d'origine extractive ou par la glucocérebroside placentaire ;
- les donneurs ayant eu une contamination iatrogène potentielle par une neurochirurgie intéressant le système nerveux central ou des explorations cérébrales invasives ;
- les sujets avec des antécédents familiaux d'ESST humaines (MCJ, insomnie fatale familiale, syndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker).

Ces contre-indications sont venues en complément de celles mises en place antérieurement pour rompre une éventuelle chaîne de transmission d'agents infectieux encore inconnus. Celles-ci avaient pour but d'exclure définitivement du don toute personne ayant des antécédents de transfusion ou de greffe homologue (greffes de cornée, dure-mère, tympan). La réduction du risque potentiel de contamination par les ATNC passe donc aujourd'hui par l'exclusion des donneurs à risque, par la pratique systématique de la leucodéplétion des PSL en vigueur en France depuis 1998 et, depuis 2000, par l'exclusion des donneurs ayant fait un séjour de plus de 12 mois cumulés dans les îles britanniques entre 1980 et 1996. L'attitude concernant les produits stables préparés à partir d'un pool contenant le plasma d'un donneur chez lequel est apparue ultérieurement une MCJ diffère selon les pays. En France, le retrait de ces produits est de rigueur.

IV. Autres agents infectieux transmissibles par transfusion

A. Virus lymphotrophiques-T humains de types I et II [20]

1. Caractéristiques du virus

Les virus lymphotrophiques-T humains de type I ou II (HTLV) sont des rétrovirus enveloppés à ARN simple brin. Le HTLV se transmet par voie parentérale et peut être présent dans le sang, normalement dans les lymphocytes, et dans d'autres liquides corporels. On ne le trouve généralement pas dans le plasma ou dans les liquides corporels acellulaires.

Le HTLV est endémique dans certaines parties du monde mais, dans d'autres régions, son incidence et sa prévalence sont faibles, voire nulles. Les types HTLV-I et HTLV-II sont des virus très similaires, mais distincts, généralement considérés globalement en raison de leurs analogies. Parmi les différences qui les distinguent figurent la répartition géographique et les maladies cliniques associées. Le HTLV est fortement prévalent parmi certains groupes de consommateurs de drogues par injection.

2. Dépistage du virus HTLV-I/II

Le dépistage du HTLV fait intervenir la détection d'anticorps spécifiques à la fois contre le HTLV-I et le HTLV-II. Malgré l'existence d'une réactivité croisée entre HTLV-I et HTLV-II, analogue à celle rencontrée pour les VIH-1/2, ce croisement de réactivité est incomplet et on ne peut s'y fier pour détecter tous les cas de HTLV-II. Les titres d'anticorps sont généralement élevés, même si la réponse immunitaire peut être variable, et les anticorps persistent habituellement à un niveau détectable durant toute la vie après la guérison de l'infection initiale.

Des tests combinés de détection des anticorps anti-HTLV-I et II sont efficaces pour identifier les dons potentiellement infectieux.

3. Recommandations

Pour prévenir la transmission du virus HTLV-I/II par voie transfusionnelle:

- Dans les pays où le HTLV est endémique, les décisions relatives à l'introduction du dépistage des virus HTLV-I et II doivent prendre en compte l'impact sur l'approvisionnement en sang.
- Lorsqu'il est mis en œuvre, le dépistage des anticorps spécifiques anti-HTLV-I/II doit être pratiqué à l'aide d'un TIE anticorps anti-HTLV-I et II hautement sensible.
- Les pays non endémiques doivent envisager de rechercher la présence d'une infection à HTLV-I/II avant la libération du sang et des produits sanguins destinés à un usage clinique.

B. virus West Nile (WN) : [31]

Retient l'attention scientifique et médiatique depuis son émergence sur le continent nord-américain en 1999, le virus WN a été responsable d'une épidémie aux États-Unis et au Canada au cours de laquelle les premiers cas de contamination par des produits sanguins ont été démontrés formellement.

Durant la période de circulation virale de 2003, six cas de contamination par transfusion sanguine ont été décrits aux États-Unis. Le virus WN circule dans plusieurs pays en Europe, Au cours des deux dernières décennies aucun décès n'a été observé. En France, aucun cas de transmission par transfusion sanguine n'a été décrit. Les mesures préventives en transfusion sanguine

s'appuient principalement sur l'exclusion temporaire des donneurs de sang potentiellement exposés au risque.

C. La syphilis [20-32-16]

La syphilis est due à la bactérie *Treponema pallidum* pallidum. Cette bactérie est transmissible par voie parentérale et peut se retrouver dans le sang et d'autres liquides corporels. Une fois parvenue dans la circulation sanguine, elle se propage dans tout le corps. Une lésion primaire appelée chancre apparaît habituellement environ trois semaines après l'exposition, bien que cette durée puisse être réduite en cas de transmission transfusionnelle, lorsque la bactérie pénètre directement dans le sang circulant. La syphilis est endémique dans de nombreuses parties du monde.

1. Contrôle de qualité du test de dépistage de la syphilis

La nécessité d'un test de dépistage de la syphilis chez les donneurs de sang reste controversée, mais ce test, qui peut servir d'indicateur de comportements à risque au plan des maladies sexuellement transmissibles, est toujours exigé par la plupart des pays. Les centres ont en majorité recours à un test à la cardiolipine avec un antigène à base de lécithine, auquel ils procèdent soit manuellement soit à l'aide d'appareils de groupage sanguin, ou bien à un test constituant une variante du test d'hémagglutination du *Treponema pallidum* (TPHA). Un test par la méthode ELISA est parfois utilisé. En principe, les résultats positifs du dépistage de la syphilis doivent être confirmés par le TPHA, le test de réaction d'immunofluorescence indirecte (FTA) ou le test immuno-blot.

Tableau V : Examens biologiques pratiqués en France en vue de réduire le risque infectieux associé aux produits sanguins.

Agent	Nature du dépistage	Année d'introduction	Caractère
<i>Treponema pallidum</i>	Anticorps	1947	Généralisé
VHB	Antigène HBs	1971	Généralisé
	Anticorps anti-HBc	1988	Généralisé
	Élévation des ALAT	1988	Généralisé ¹
	ADN viral	2010	Généralisé
VIH-1	Anticorps	1985	Généralisé
	ARN viral	2001	Généralisé
VIH-2	Anticorps	1989	Généralisé
HTLV	Anticorps	1991	Généralisé
VHC	Anticorps	1990	Généralisé
	ARN viral	2001	Généralisé
CMV	Anticorps	-	Ciblé
<i>Plasmodium falciparum</i>	Anticorps	1986	Ciblé
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Anticorps	2007	Ciblé

*Chapitre 3 :
la classification des incidents
transfusionnels*



La transfusion sanguine permet de sauver des vies et réduit la morbidité pour un grand nombre de maladies et d'affections cliniques, mais elle n'est pas sans danger. Un effet néfaste consécutif à une transfusion, également appelé incident transfusionnel (IT), est un incident défavorable survenant chez un patient pendant ou après une transfusion sanguine.

L'incident transfusionnel : tout effet inattendu ou indésirable du ou susceptible d'être due à l'administration d'un PSL à un patient, il provoque des manifestations cliniques variées apparaissant pendant la transfusion ou dans les heures, plus rarement les jours, qui la suivent.

La déclaration des incidents est obligatoire.

Les incidents déclarés sont classés par grades de gravité (0 à 4) et l'imputabilité de la transfusion dans la survenue de l'incident est évaluée selon un barème allant de 0 à 4.

“ Gravité des incidents transfusionnels

- Grade 0 : absence de signe clinique et/ou biologique
- Grade 1 : absence de menace vitale immédiate ou de morbidité à long terme
- Grade 2 : morbidité à long terme
- Grade 3 : menace vitale immédiate
- Grade 4 : décès au cours ou au décours de la transfusion

Figure 9 : les grades de gravité des IT [33]

“ *Imputabilité des incidents transfusionnels*

- Imputabilité 0 : exclu (la preuve est faite que le produit sanguin labile n'est pas la cause de l'incident)
- Imputabilité 1 : douteux
- Imputabilité 2 : possible
- Imputabilité 3 : vraisemblable
- Imputabilité 4 : certain (événement survenant dans un délai compatible avec la transfusion d'un PSL et dont les bilans prouvent l'origine transfusionnelle)

Figure 10 : L'imputabilité des IT [33]

Les IT peuvent être classés de différentes manières :

I. Selon leur délai d'apparition [10-33]

Les accidents de la transfusion peuvent être classés selon différents critères, notamment selon leur délai, ce qui permet de répondre aux exigences définies par le système déclaratif d'hémovigilance: les accidents «immédiats », apparus dans les 8 jours suivant la pose de la transfusion, et les accidents «retardés» apparus au-delà de ces 8 jours.

Accidents immédiats

Accidents retardés

On parle d'EIR retardé, lorsqu'il survient au-delà de huit jours après la transfusion.

Les IT retardés comportent deux catégories principales que sont les allo-immunisations érythrocytaires et les suspicions de transmissions virales. Leur diagnostic repose théoriquement sur les résultats du bilan de suivi post-transfusionnel à 3 mois, à condition que le patient ait reçu l'information et la prescription permettant sa réalisation. Quand le bilan est réalisé, le patient consulte habituellement en premier lieu son médecin traitant pour l'interprétation des résultats.

II. selon leur origine [34]

Les risques de la thérapeutique transfusionnelle sont souvent classés de façon pragmatique en fonction de leur origine.

Les accidents intrinsèques

Les risques intrinsèques des PSL : il s'agit de risques spécifiques aux PSL, indépendamment de leurs conditions d'utilisation ; ces risques sont liés à la présence d'un micro-organisme non détecté ou non détectable dans le produit. Ces risques sont à prendre en compte dans l'indication de l'acte transfusionnel qui doit être systématiquement précédée d'une analyse du rapport bénéfice/risque ; ils sont rares, voire exceptionnels.

Les accidents extrinsèques

Les risques extrinsèques des PSL : il s'agit de risques dépendant des conditions d'utilisation des PSL ; ils sont liés soit à une mauvaise utilisation du produit (erreur de prescription, de délivrance ou de transfusion), soit à un choix de produit non adapté (ou non adaptable) aux caractéristiques du receveur (notamment dans le cas d'un receveur immunisé). Ils sont à prendre en compte dans l'évaluation des pratiques professionnelles et nécessitent au préalable des informations et des formations concernant la connaissance des recommandations professionnelles ou bonnes pratiques ; ces risques sont courants, voire fréquents.

III. Selon leur mécanisme [35]

Deux types de produits biologiques d'origine humaine peuvent être utilisés au cours des transfusions, les PSL et les produits sanguins stables (médicaments dérivés du sang).

Les IT concernent principalement les PSL et relèvent de deux mécanismes:

- immunologiques :

- non immunologiques :

- accidents infectieux ;
- accident de surcharge.

A. Les accidents immunologiques

Les complications immunologiques de la transfusion peuvent résulter d'une incompatibilité des hématies, des leucocytes ou des plaquettes ou de réactions allergiques aux constituants du plasma. [26]

1. Les accidents immunologiques liés aux globules rouges

a. Définition de l'incompatibilité immunologique érythrocytaire [26-36]

Du fait de la multiplicité des systèmes de groupes sanguins érythrocytaires et de leur polymorphisme, la réponse du receveur peut prendre des formes très variées, allant de la simple immunisation jusqu'à l'accident d'hémolyse aiguë, avec toutefois une majorité de transfusions où il n'y aura pas de réponse immune.

Mais l'incompatibilité immunologique érythrocytaire peut aussi résulter de l'apport, lors de la transfusion, d'anticorps anti-érythrocytaires du donneur, incompatibles avec les antigènes du receveur. Il a même été décrit de rares cas de conflits immunologiques entre des anticorps apportés par un PSL et des érythrocytes apportés par un autre produit, ce conflit n'implique pas les anticorps ou les globules rouges du receveur.

Dès lors qu'il y a chez le receveur des manifestations cliniques et/ou biologiques consécutives à ces situations, la déclaration d'un EIR s'impose. Pour que cet EIR soit étiqueté « incompatibilité immunologique érythrocytaire », il faut impérativement des signes cliniques et/ou biologiques de destruction accélérée des globules rouges. Une situation qui ne comporterait qu'une immunisation sans signes cliniques et/ou biologiques de destruction des cellules cibles doit orienter vers un EIR de type « allo-immunisation isolée »

L'incompatibilité relative aux hématies se manifeste par une hémolyse intravasculaire aigue ou une hémolyse extravasculaire, généralement associée, la première à une incompatibilité dans le système ABO et la seconde à une incompatibilité dans le système Rh.

b. Hémolyse intravasculaire par incompatibilité ABO

Incompatibilité érythrocytaire du système de groupe ABO [37-38]

L'incompatibilité ABO résulte toujours d'une erreur de pratique transfusionnelle (erreur ou méconnaissance) et ne devrait idéalement pas exister. En France, le nombre d'incompatibilités ABO déclarées sur le réseau d'hémovigilance a diminué depuis 1999, année marquée par un pic de plus de 30 incidents. De 2000 à 2004, une moyenne annuelle de 22 accidents est

répertoriée. L'incidence est chiffrée à 1/111 220 PSL, incidence plus faible que celle habituellement rapportée. L'incompatibilité ABO en cas de transfusion de plasma résulte très souvent d'une mauvaise interprétation de l'universalité du groupe sanguin O, formule simpliste et répandue (groupe O égal à donneur universel). Il est important que cette notion soit rayée du vocabulaire transfusionnel. Le tableau clinique classique de l'hémolyse intravasculaire est en fait variable selon la précocité du diagnostic, la quantité d'hématies incompatibles transfusées, la puissance de l'anticorps, la vitesse de la transfusion et l'état clinique du patient. Dans 6 % des cas déclarés au réseau d'hémovigilance, l'évolution a été fatale. Les erreurs d'attribution représentent 45% des dysfonctionnements recensés dans les déclarations d'incidents de grade 0 et 37 % des erreurs transfusionnelles. Parmi les incidents de grade 0, le contrôle d'identité n'est pas correctement fait dans 60 % des cas. Dans 6 % des cas, le test biologique est incorrect.

Ce type d'accident nécessite plusieurs erreurs successives et devrait être totalement éliminé par un contrôle ultime correctement réalisé au lit du malade.

Il conviendra donc, dans les années à venir, de réfléchir sur les moyens permettant d'éviter ce type d'accident. Dans ce cadre, l'année 2002 a vu une réévaluation par l'Afssaps de l'ensemble des dispositifs de contrôle ultime au lit du malade, qui a abouti à l'élimination de certains dispositifs ou à l'amélioration d'autres

b.1 Physiopathologie [9-36]

L'hémolyse aiguë intravasculaire est la plus grave. Il s'agit le plus souvent d'un accident sévère par non-respect du groupe ABO et les anticorps impliqués sont des anticorps naturels de classe IgM. La destruction des globules rouges est immédiate et bruyante. La fixation du complément et son activation jusqu'en C9 entraînent la lyse des globules rouges par des lésions de leur membrane cellulaire.

Le plus souvent, mais pas toujours, il s'agira d'une forme immédiate d'incompatibilité immunologique érythrocytaire.

b.2 Diagnostic [36]

La diversité des tableaux cliniques est large, et peut aller jusqu'à un état de choc entraînant le décès du patient. Le seul signe clinique presque constant, rencontré dans 80 % des cas, est la fièvre, associée ou non à des frissons. Les autres signes cliniques ne seront présents que dans 10 à 20 % des cas :

- la douleur, classiquement lombaire mais parfois autre,
- des nausées, voire des vomissements,
- de l'hypotension, avec ou sans tachycardie,
- une dyspnée,
- une sensation d'angoisse.

En ce qui concerne les signes biologiques, l'hémoglobininémie sera constante et une hémoglobininurie sera fréquemment observée. D'autres signes sont souvent retrouvés :

- une hyperbilirubinémie.

- une augmentation de la LDH.
- une chute de l'haptoglobine.

La signature immunologique de l'hémolyse peut manquer à un instant donné.

L'anticorps anti-érythrocytaire responsable peut manquer s'il a été complètement consommé dans le conflit immunologique. Le test de Coombs direct, ou test direct à l'antiglobuline, peut être négatif si tous les globules rouges reconnus par l'anticorps ont été hémolysés.

En dehors de l'inefficacité transfusionnelle, d'autres signes résulteront des complications de l'hémolyse initiale :

- l'insuffisance rénale sera variable, avec une oligo-anurie dans les cas les plus graves et une simple augmentation de l'urée et de la créatinine dans les formes mineures,
- la coagulation intravasculaire disséminée peut entraîner des saignements diffus,
- la mortalité survient dans moins de 10 % des cas, et son taux est lié à la quantité de sang incompatible transfusé.

On peut aussi ne rien noter du fait de la faiblesse des signes, de la présence d'une pathologie sous-jacente ou chez un patient anesthésié.

c. Hémolyse extravasculaire liée aux AC irréguliers

Incompatibilité érythrocytaire en dehors du système de groupe ABO [37]

En dehors de situations cliniques particulières d'auto-anticorps, ces incompatibilités sont liées à la présence d'allo-anticorps (dits « irréguliers ») apparus chez le receveur à la suite d'un transfert d'hématies non antigène-identiques lors d'une grossesse, d'une transfusion érythrocytaire ou d'une greffe d'organe. Le tableau clinique est habituellement celui d'une hémolyse extravasculaire, les hématies incompatibles étant détruites par le système monophagocytaire. Des réactions cliniques immédiates de type frissons-hyperthermie sont observées que dans environ 50 % des cas. Une hémoglobinémie est quasi constante, parfois suivie d'une insuffisance rénale aiguë. En cas de restimulation d'un anticorps irrégulier par une transfusion incompatible, l'hémolyse peut être retardée de plusieurs jours par rapport à la transfusion et le tableau clinique se résume alors à une transfusion peu efficace et/ou à une hémoglobinurie et/ou à un ictère. Le réseau français d'hémovigilance a enregistré une trentaine d'incompatibilités par anticorps irréguliers en 2004 (sur environ 1,9 millions d'unités de CGR distribuées), avec deux décès par incompatibilité dans le système Kidd. Le conflit immunitaire peut être mis en évidence par un test de Coombs direct (TCD) positif et l'identification dans l'éluat de l'anticorps (ou des anticorps) fixé(s) sur les hématies transfusées. La prévention repose en France sur la détection des anticorps éventuellement présents chez le receveur au moment de la transfusion de CGR (classique recherche d'agglutinines irrégulières ou RAI).

c.1 Physiopathologie [9]

L'hémolyse peut être retardée, avec un intervalle allant de quelques heures à quelques jours. Elle est extravasculaire. Les anticorps majoritairement impliqués sont des anticorps des systèmes P, Rh, Duffy, Kell ou Kidd. Les globules rouges recouverts d'IgG (IgG1 ou IgG3) adhèrent aux récepteurs Fc des macrophages ou des lymphocytes. Ils sont détruits par cytotoxicité (enzymes lysosomales libérées par les macrophages) ou par phagocytose. Certaines IgG fixent le complément comme l'anti- JK1, mais ne l'activent que jusqu'en C3, n'entraînant pas d'hémolyse immédiate, mais facilitant l'adhérence du globule rouge aux récepteurs du complément sur les cellules mononuclées et sa phagocytose intra-hépatique. Dans le cas des anticorps qui ne fixent pas le complément (anti-Rhésus par exemple), les IgG libres dans le plasma entrent en compétition avec les IgG fixées sur le globule rouge et les empêchent d'être captées sur le récepteur des cellules mononuclées. La phagocytose de l'hématie se fera alors préférentiellement dans la rate.

c.2 Diagnostic [36-39]

Cette forme d'incompatibilité immunologique se produira typiquement vers le 5ème –7ème jour, mais peut être plus tardive. On retrouvera encore la fièvre et les frissons dans près d'un cas sur deux, mais presque aucun cas avec des douleurs ou des signes cardiovasculaires ou respiratoires.

Les signes biologiques sont à peu près les mêmes que l'hémolyse intravasculaire ; ils sont plus discret :

- Augmentation de la bilirubine non conjuguée après phagocytose des hématies sensibilisées par l'anticorps responsable, par les cellules du système

réticulo-endothélial du foie et de la rate, la molécule d'hémoglobine est dégradée en bilirubine et mise en circulation sous cette forme dans le plasma. L'hémolyse intravasculaire aboutit ainsi à un excès de bilirubine non encore conjuguée par les cellules hépatiques. Cette bilirubine donne au plasma jaune foncé. Pour préciser le degré exact de l'hémolyse intravasculaire, il est parfois nécessaire de comparer le dosage de bilirubine non conjuguée dans les prélèvements antérieur et postérieur aux transfusions. Dans le cas où les différences ne sont pas significatives, on pourra cependant évoquer un mécanisme d'hémolyse d'ordre immunologique si l'on constate que les transfusions sont sans bénéfice pour le receveur.

- Haptoglobinémie basse : La chute de taux plasmatique d'haptoglobine est un des signes les plus fidèles d'hémolyse.

- L'étude de la survie des hématies marquées au chrome radioactif peut être indiquée. La diminution de la durée de vie des hématies marquées au chrome 51 est la seule preuve directe de l'hyperhémolyse. Dans les cas difficiles, il est parfois utile d'effectuer cette étude pour objectiver une hémolyse.

Exceptionnellement une inefficacité transfusionnelle est parfois le seul signe d'appel, et l'ictère qui va apparaître dans 10 % des cas.

2. Accidents immunologiques liés aux leucocytes résiduels

Plus d'une centaine d'effets indésirables post-transfusionnels par incompatibilité HLA ou leucoplaquettaire sont déclarés annuellement au réseau français d'hémovigilance. L'incompatibilité HLA peut se manifester par un tableau clinique de RFNH, de TRALI ou de GVH-PT.

La recherche d'anticorps anti-HLA ou d'antileucoplaquettes dans le sérum du receveur doit être systématique devant ces signes cliniques. Elle détecte, par lymphocytotoxicité, les anticorps du receveur dirigés contre les antigènes de classe I du système HLA. Il n'existe pas de parallélisme entre la présence des anticorps anti-HLA et les réactions frissons hyperthermie, la première étant absente dans près des deux tiers des cas. L'évolution est favorable sous traitement antipyrétique et antihistaminique. En dépit de la prévention des réactions transfusionnelles par la déleucocytation, une prémédication antihistaminique et de corticoïdes est souvent nécessaire. Chez les patients polytransfusés, l'immunisation anti-HLA réapparaît lors de nouvelles transfusions. Un contrôle systématique des anticorps anti-HLA avant et après transfusion est alors indispensable.[37]

a. Réactions fébriles non hémolytiques (RFNH) post-transfusionnelles [40-41]

Les RFNH représentent un ensemble d'EI transfusionnels qui se manifestent habituellement par un syndrome «frissons/hyperthermie» marqué par la survenue dans un délai au plus de 2 heures après la transfusion de tremblements et de frissons importants, d'une sensation de froid, de malaise avec parfois des céphalées, des nausées et des vomissements. L'élévation thermique est typiquement au moins égale à 1 °C, rarement supérieure à 2 °C. Une dyspnée modérée sans œdème pulmonaire et sans désaturation, une tachycardie en rapport avec l'hyperthermie, sans choc, peuvent être observées mais il n'existe pas d'hémolyse]. La fréquence de cet «EIR » a singulièrement décru depuis la leucoréduction systématique des PSL qui a considérablement réduit l'occurrence des cas liés à un conflit Ag/Ac, généralement anti-HLA. Une des

caractéristiques des RFNH actuellement observées est l'existence d'une accumulation de BRM dans le PSL dont l'injection s'accompagnerait de la libération de cytokines pyrogènes. Cette accumulation résulte de mécanismes encore incompris dont la dépendance à l'âge du PSL semble davantage avérée pour les plaquettes que pour les CGR. Ces RFNH sont considérées à présent comme typiques des manifestations inflammatoires de la transfusion. Le mode de préparation du PSL pourrait aussi en influencer la survenue. En outre, il apparaît que la capacité à développer une RFNH ne semble pas identique pour tous les receveurs, dont la sensibilité aux effets inflammatoires des BRM présents dans le PSL pourrait être variable.

a.1 Physiopathologie.

Son mécanisme repose sur la présence d'anticorps chez le receveur, le plus souvent anti-HLA, voire anti-granuleux, qui réagissent aux antigènes correspondants présentés par les leucocytes du PSL qui libèrent alors des cytokines à l'origine de l'hyperthermie. Dans certains cas, il comporte l'activation du complément et des leucocytes du receveur qui libèrent eux-mêmes des cytokines.

Son incidence est difficile à apprécier et est sans doute sous-estimée dans la mesure où les anticorps anti-leucocytaires, sont rarement recherchés chez les receveurs, y compris après réaction fébrile. Sur le rapport d'activité 2010 de l'hémovigilance de l'Afssaps, les 27,3% des effets indésirables receveurs classés comme réaction fébrile non hémolytique incluent vraisemblablement des effets indésirables receveurs fébriles au cours desquels la recherche d'anticorps anti-leucocytaires n'a pas été réalisée, parmi lesquels certains sont

vraisemblablement d'authentiques incompatibilités immunologiques non érythrocytaires.

Par ailleurs, la déleucocytation des PSL en a diminué le risque de survenue ainsi que celui des réactions fébriles non hémolytiques. Ces réactions restent plus fréquentes en cas de transfusion de produits plaquettaires et de produits âgés.

a.2 Diagnostic.

Le diagnostic est dans un premier temps clinique, avec la survenue, pendant la transfusion ou au cours des quatre heures suivantes, d'une fièvre supérieure ou égale à 38 °C (avec augmentation d'au moins 1 °C de la valeur pré-transfusionnelle) et/ou de frissons, parfois associés à d'autres signes modérés (céphalées, nausées, hypertension artérielle, tachycardie, dyspnée), correspondant toujours à un EIR non sévère. Des douleurs lombaires peu intenses ont aussi été rapportées en contexte d'incompatibilité HLA.

Il est ensuite biologique avec la détection d'anticorps anti-HLA de classe I ou II, voire anti-neutrophiles ou antiplaquettaires.

Le diagnostic est retenu en présence des signes cliniques et des anticorps chez le receveur, sans preuve du conflit immunologique dans la mesure où le typage du ou des donneurs dans le système correspondant, est rarement réalisé.

Les diagnostics différentiels sont notamment une incompatibilité immunologique érythrocytaire, une infection transmise par transfusion, une infection intercurrente chez le patient et une réaction fébrile non hémolytique qui s'en distingue par l'absence de conflit immunologique et d'anticorps antileucocytaires détectés chez le receveur.

b. Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle (GVH-PT)[40-42-]

Après une transfusion de PSL non déleucocytés, une GVH peut survenir lorsque le receveur est immunodéprimé ou immunologiquement immature et/ou lorsqu'il existe chez le donneur une identité pour un haplotype HLA du receveur. Dans cette situation, la GVH est prévenue par l'irradiation des PSL, avant leur administration.

La réaction du greffon contre l'hôte(GVH) post-transfusionnelle (GVH-PT) est un accident exceptionnel et gravissime. Il est dû à la réaction de cellules immunocompétentes du donneur se multipliant chez un receveur incapable de les éliminer. La GVH- PT s'apparente à la GVH aiguë observée dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques dont elle emprunte la symptomatologie. Elle survient dans un délai de 8 à 10 jours après la transfusion et se manifeste par des lésions dermatologiques évoluant du tronc aux extrémités, une diarrhée aqueuse profuse, et une atteinte hépatique. À cette triade classique vient s'ajouter, vers la troisième ou quatrième semaine, une pancytopénie dont les complications hémorragiques et infectieuses conduisent le plus souvent à la mort. Le diagnostic repose sur des biopsies cutanées et hépatiques, et sur la mise en évidence d'un chimérisme cellulaire sanguin.

La survenue d'une GVH-PT obéit aux trois conditions de toute GVH:

- des cellules immunocompétentes sont présentes dans le produit injecté;
- l'hôte possède des Ag d'histocompatibilité que ne possède pas le donneur;

- les cellules de l'hôte ne sont pas en mesure de rejeter les cellules immunocompétentes injectées.

Les situations transfusionnelles dans lesquelles ces conditions sont réunies concernent toutes les transfusions contenant des cellules immunocompétentes non inactivées (classiquement par l'irradiation et plus récemment par un procédé de réduction ou d'inactivation de pathogènes) à un hôte incapable de les rejeter, soit parce qu'il est immunodéprimé, soit parce qu'il ne reconnaît pas de déterminant histo-incompatible sur les cellules injectées

. Les sujets à risque se répartissent en trois catégories :

- les enfants immunodéficients ou immuno- immatures et a fortiori les fœtus (in utero) et les nouveau-nés recevant des transfusions massives (supérieure à 1 masse sanguine);

- les patients en situation d'immunosuppression primaire pathologique ou secondaire thérapeutique; -les situations d'histocompatibilité asymétrique, avec un donneur homozygote pour l'un des deux haplotypes HLA du receveur, situation parfois rencontrée lors de transfusions intrafamiliales.

La transfusion de plaquettes HLA compatibles augmente ce risque, de même que la transfusion d'un enfant avec des plaquettes maternelles ou tout autre PSL non-irradié.

L'incidence de la GVH-PT est probablement sous-estimée, mais les rapports d'hémovigilance français ne relèvent aucun cas depuis 1997(quelques cas sont rapportés par le système d'hémovigilance SHOT en Grande Bretagne).La littérature mondiale en mentionne cependant plus de 200 cas. La prévention se fait par l'irradiation des PSL. La leucoréduction systématiquement

appliquée à tous les PSL contribue probablement à la rareté de cette complication; il n'est malheureusement pas possible d'affirmer qu'elle est suffisante dans toutes les situations. Les procédés d'inactivation ou de réduction des pathogènes applicables aux concentrés de plaquettes peuvent aujourd'hui se substituer à l'irradiation.

La prévention efficace de la GVH inclut le choix d'un donneur le plus compatible possible, l'utilisation d'immunosuppresseurs efficaces et à une posologie adaptée après l'administration des cellules souches hématopoïétiques, la manipulation *in vitro* du greffon dans certains cas, et un environnement protecteur pauvre en germes pathogènes. Les agents pharmacologiques sont plus efficaces dans la prévention de la cascade des événements immunologiques reconnus dans la GVH que dans l'inactivation de celle-ci.

L'Irradiation des PSL est un moyen pour la prévention des GVH. Cette transformation est réalisée dans le but d'éviter une réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle (GVH) chez le receveur (une telle réaction est méditée par les lymphocytes résiduels contenus dans le concentré plaquettaire, pourtant déleucocyté : ils sont inactivés par la procédure d'irradiation). En France, le risque est extrêmement faible (un cas déclaré en 13 ans) et considéré dans la littérature comme théorique si le taux résiduel de leucocytes est inférieur à 8×10^4 . L'irradiation (par rayons X ou rayons gamma, suivant la source d'irradiation, avec une dose de 25 à 45 grays) n'altère que modérément les qualités fonctionnelles des plaquettes. L'utilisation de concentrés plaquettaires irradiés est indiquée chez les patients immunodéprimés, y compris lors des transfusions *in utero* et chez le grand prématuré : greffe de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe ou autogreffe), déficit immunitaire congénital

(combiné sévère ou cellulaire : syndrome de Di Georges, ataxie-télangiectasie) et pour les patients traités par des analogues des purines (fludarabine) ou profondément immunodéprimés comme au décours de certains lymphomes. Les CPA phénotypés et crossmatchés, ou ceux transfusés dans le cadre d'un don intrafamilial, doivent être irradiés (le risque est ici majoré par une possible identité HLA). Cette transformation ne se justifie pas pour les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et ce quel que soit le stade de la maladie.

c. Œdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel. *[40-43-44-45-46-47]*

Œdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel ou transfusion related lung injury (TRALI) est Reconnu comme une entité à part entière depuis 1983, cet oedème lésionnel inflammatoire est, de nos jours, la première cause de mortalité attribuée à la transfusion. On estime son incidence à environ 1 sur 100000 PSL transfusés, avec des incidences de 1 sur 13000 à 1 sur 31000 pour les produits contenant de larges volumes de plasma (CP et plasmas thérapeutiques), et de 1 sur 81000 à 1 sur 173000 pour les CGR qui ne contiennent qu'une vingtaine de mL de plasma natif. C'est un œdème aigu pulmonaire (OAP) lésionnel qui survient moins de six heures après la fin d'un épisode transfusionnel et le plus souvent dans les deux premières heures.

La définition retenue par l'Afssaps depuis 2006 est celle de la conférence de Toronto.

Celle-ci est clinique et radiologique basée sur les critères suivant :

- survenue brutale d'une détresse respiratoire aiguë ;

- hypoxémie : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ (ALI) ;
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (syndrome de détresse respiratoire aigu),
 - $\text{SaO}_2 < 90\%$ en air ambiant ;
- infiltrats bilatéraux sur la radiographie pulmonaire de face ;
- pas de d'argument pour une origine cardiogénique ($\text{PAPO} < 18$ mmHg par Swann Ganz ou arguments échographiques);
- absence d'ALI avant la transfusion ;
- survenue dans les six heures suivant la transfusion ;
- absence de relation temporelle avec un autre facteur de risque d'ALI.

La présentation clinique aspécifique (tachypnée, cyanose, toux et expectorations mousseuses) et les formes insidieuses (syndrome fébrile et chute de pression artérielle) rendent le diagnostic positif et différentiel complexe et contribue à la sous-estimation de cette complication. Une leucopénie transitoire est également parfois observée.

L'évolution est généralement favorable dans les quatre jours et le développement vers la fibrose est rare. Ce pronostic justifie une prise en charge thérapeutique active.

Par ordre de fréquence, les produits les plus souvent impliqués dans le TRALI sont les CP standards, les plasmas frais congelés, les CGR puis le sang total déleucocyté et les CP d'aphérèse.

c.1 physiopathologie du trali

Le trali est le fait d'un œdème pulmonaire inflammatoire majeur avec lésion de la membrane alvéolaire secondaire à une activation des neutrophiles au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires. Cette lésion provoque une augmentation de la perméabilité capillaire et une exsudation dans les alvéoles d'un liquide séreux riche en protéines avec un rapport protéines exsudées/protéines plasmatiques supérieur à 0,6 qui s'accompagne de la formation de membranes hyalines et de la destruction du parenchyme pulmonaire normal.

Le trali, survenant au cours ou décours d'une transfusion, dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal connus.

Pour se déclencher le trali nécessite la survenue séquentielle de deux stimuli. Le premier est amorcé (*priming*) par une situation pathologique ou thérapeutique, avec sensibilisation de l'endothélium vasculaire favorable à la stimulation des neutrophiles. Plusieurs circonstances pathologiques favorisant ont été identifiées, notamment les chimiothérapies intensives utilisées dans les hémopathies malignes, les pathologies ou les chirurgies cardiovasculaires (en particulier avec circulation extracorporelle) et plus généralement les situations chirurgicales, les syndromes infectieux aigus, les transfusions massives et les traitements cytokiniques. Le deuxième stimulus est un activateur déclenché par la transfusion sanguine elle-même. Apportés par la transfusion, les anticorps ou des lipides activateurs provoquent l'activation des neutrophiles. Se produit alors l'œdème inflammatoire avec exsudation, caractéristique de l'œdème pulmonaire lésionnel (Figure 11) :

- les anticorps en cause peuvent être spécifiques de neutrophiles (antigène spécifique des neutrophiles : HNA) ou dirigés contre les produits HLA de classe I ou II ;
- les mécanismes activateurs non immunologiques pourraient être en relation avec l'accumulation durant le stockage des produits sanguins de lipides activateurs des neutrophiles, notamment de type lysophosphatidylcholine.

Selon cette hypothèse les deux étapes d'amorce et d'activation se succèdent et sont indépendantes ; le patient se trouve dans des conditions cliniques favorisantes, tels le sepsis ou le choc chirurgical pouvant sensibiliser l'endothélium pulmonaire. Expérimentalement le peptide formylé fMLP a été montré comme un élément sensibilisant majeur en préalable au déclenchement par les anticorps. Ce qui a pour effet de favoriser l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium et aux plaquettes, et la séquestration des neutrophiles dans les capillaires pulmonaires. Du fait du produit transfusé, l'apport secondaire de l'anticorps ou du lipide activateur intervient sur le neutrophile sensibilisé. De l'activation du neutrophile, s'ensuivent la production locale des espèces réactives de l'oxygène et l'exocytose granulaire. Le contenu des granules riche en protéases est directement agressif sur l'endothélium ; l'intervention des protéases sur le kininogène a pour conséquence la production des kinines et la perméabilité endothéliale. Cet environnement protéolytique est favorable à l'établissement des convertases du complément et à l'activation des plaquettes. Comme déjà objectivé dans le modèle animal, il est probable que les récepteurs *Toll-like receptors* (TLR) contribuent aux phénomènes d'activation de l'endothélium, des plaquettes et des neutrophiles. Cela pose la question du danger des transfusions de plaquettes chez un sujet septique, avec le risque

d'accident transfusionnel indépendant des anticorps anti-HLA ou anti-HNA ou d'un modificateur lipidique.

L'intervention de l'immunité adaptative est suggérée par la récente démonstration in vivo de la protection du développement expérimental du trali par les cellules T régulatrices.

Même si la démonstration n'est qu'indirecte, il est admis que l'activation des neutrophiles et les lésions de l'endothélium jouent un rôle critique dans la pathogénie du trali. La responsabilité des anticorps anti-HLA ou anti-HNA dans ces processus est suggérée par les premières données épidémiologiques et confirmée par les données expérimentales. De la connaissance de la physiopathologie, seront progressivement établis les critères de diagnostic et repérés les marqueurs appropriés pour engager des stratégies préventives adaptées. .

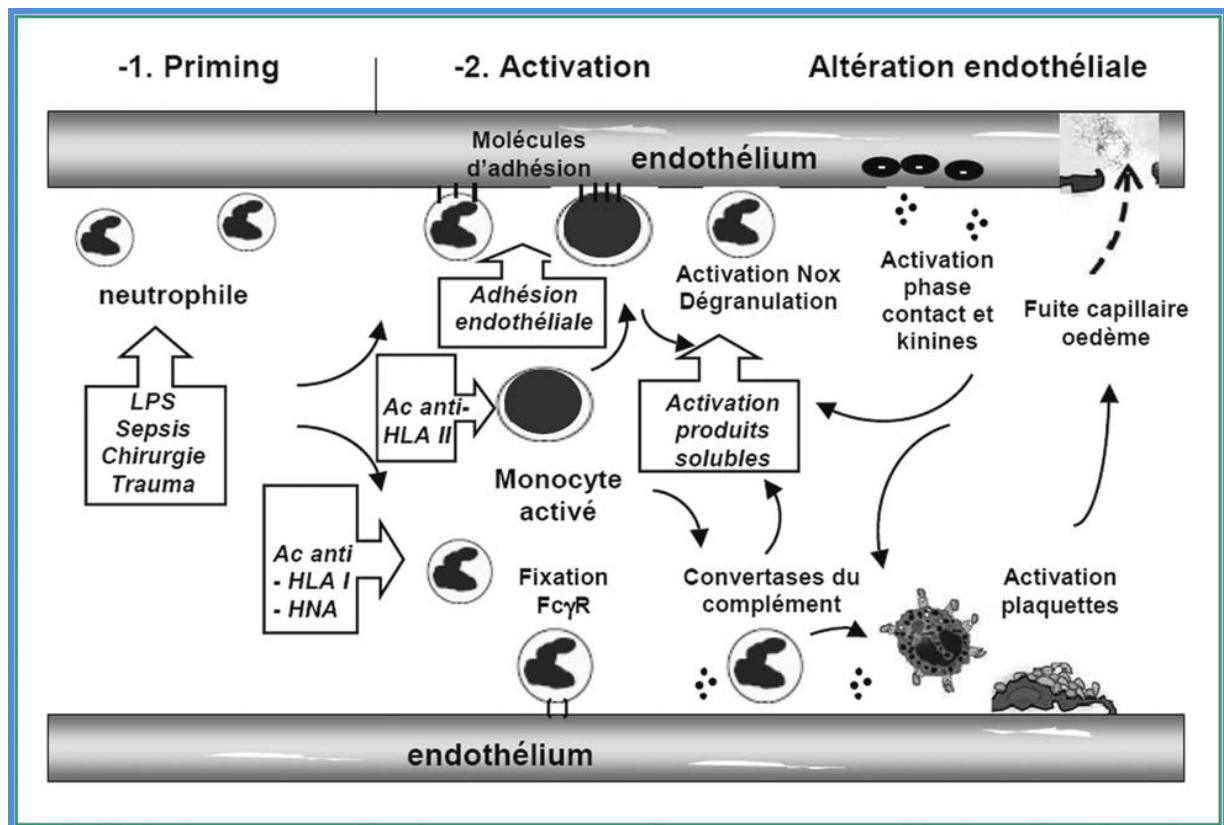


Figure 11 : Mécanisme pathologique hypothétique du TRALI.

Les neutrophiles et les cellules endothéliales représentent les acteurs-clés dans la réaction pathologique. Il se produirait une activation mutuelle de chacune de ces cellules vis-à-vis de l'autre. *Priming* : Dans le temps d'amorçage (*priming*), le neutrophile, sensibilisé par des produits activateurs endogènes (infection chronique, stress), est piégé dans la microvasculature et soumis au contact avec l'endothélium. La cellule endothéliale activée favorise l'adhérence cellulaire (neutrophile et monocyte). Activation : Dans le temps d'activation, les produits activateurs (anticorps, lipides) déclenchent la réaction inflammatoire extensive et non contrôlée, avec la lésion endothéliale et sa perméabilité, responsable de l'apparition du trali.

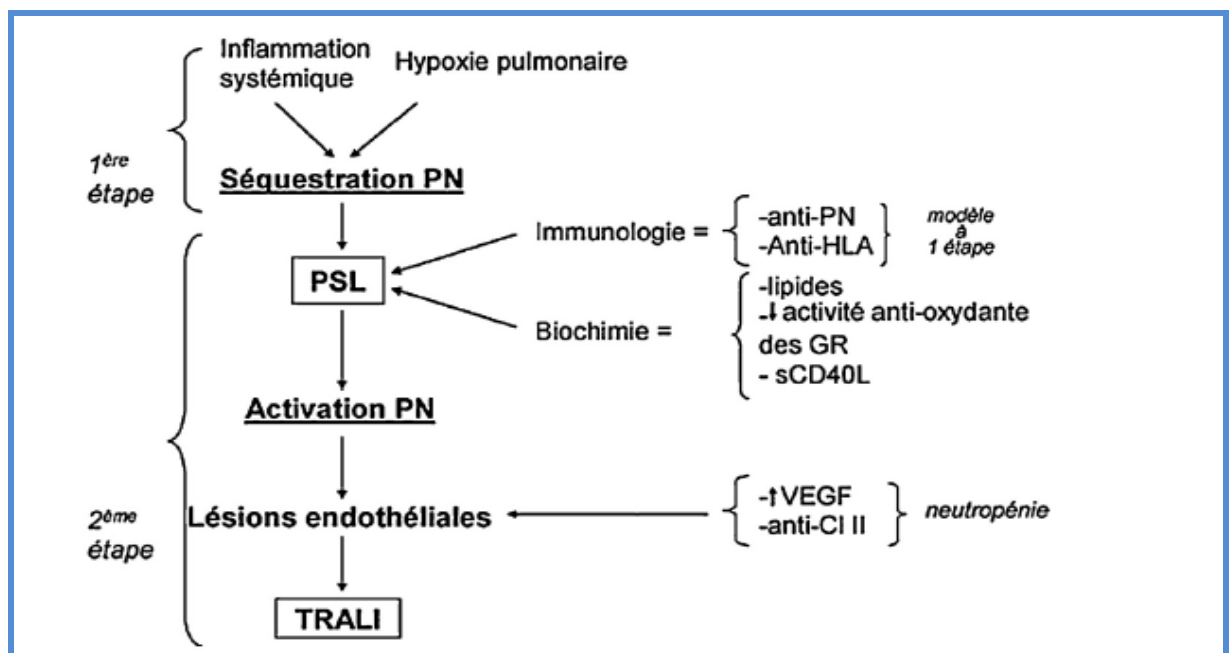


Figure 12 : Physiopathologie du TRALI.

PN : polynucléaires neutrophiles ; PSL : produit sanguin labile ; GR : globules rouges.

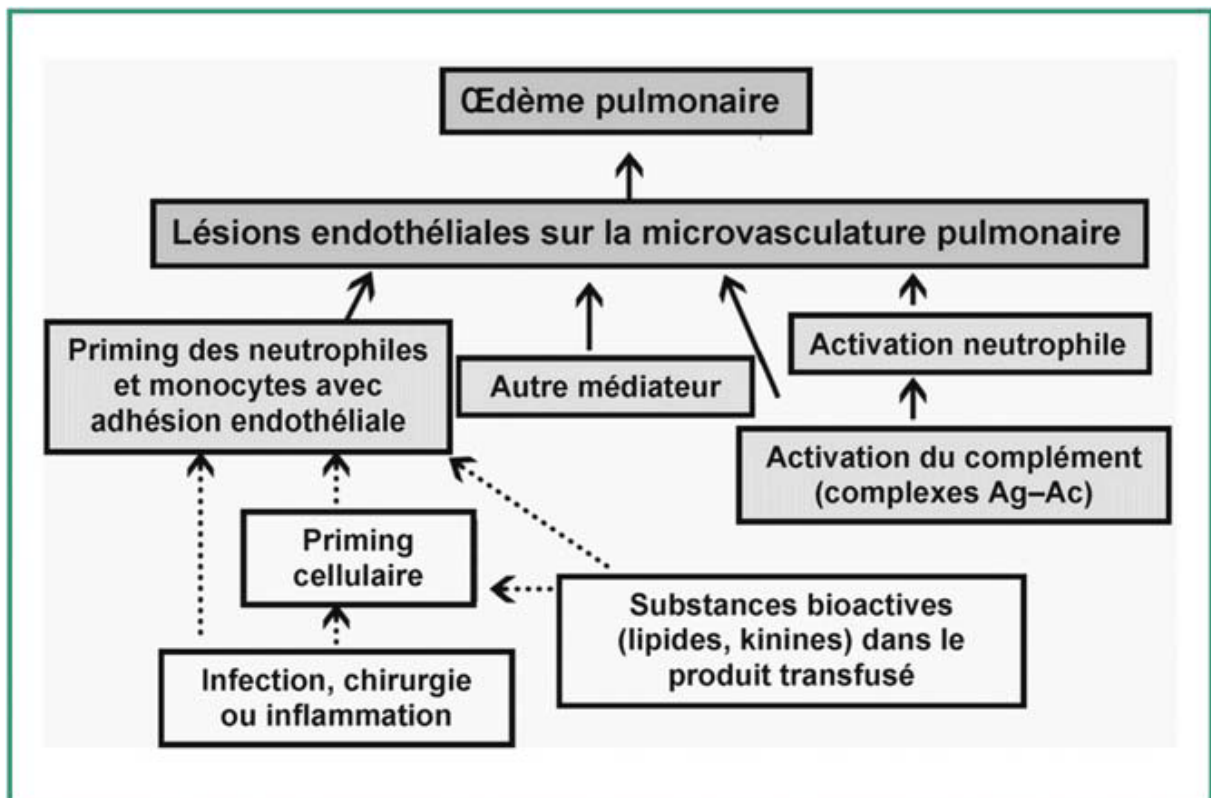


Figure 13: Déroulement des processus pathologiques pour une explication de l'étiopathogénèse du TRALI.

Les événements initiaux apparaissent sur fond blanc, les événements biologiques déclencheurs sont identifiés sur fond gris-clair, les événements pathologiques apparaissent en gris.

c.2 Immunogénétique HLA, anticorps anti-HLA et conflit immunologique

Il est admis que les anticorps anti-HLA représentent l'événement causal du trali. Pendant la maternité, les mères sont exposées aux produits HLA de l'allèle paternel de l'enfant. L'incidence globale des anticorps anti-HLA dans la population de donneurs féminins est de 15 %. Si seulement 1,6 % des femmes nullipares présentent des anticorps, la prévalence d'anticorps anti-HLA est de 11, 22,5, 27,5 et 32,2 % après respectivement une, deux, trois et plus de trois grossesses. Le risque d'allo-immunisation est donc très substantiel dès les premières grossesses et l'allo-anticorps persiste à distance de la maternité. Par ailleurs, il n'est pas montré qu'une grossesse interrompue augmente statistiquement le risque d'immunisation chez les nullipares par rapport aux femmes nulligestes. Dans 44 % des cas, il s'agit d'anticorps anti-HLA classe I, dans 28 % des cas ce sont des anticorps anti-HLA de classe II, et 28 % sont des situations mixtes avec les anticorps des deux spécificités.

Le produit HLA le plus fréquemment impliqué dans le conflit immunologique du trali est l'antigène HLA-A2 ; il est aussi présent à la fréquence de 0,32 (fréquence génique) et de 0,46 (fréquence de l'expression phénotypique). Aussi, dans toute maternité, la probabilité que la mère non HLA-A2 porte un enfant HLA-A2 est 0,173 (une chance sur six). Une femme sur dix en Europe exprime des anticorps anti-HLA classe I à l'issue de sa maternité, donc le risque de tout donneur féminin d'exprimer des anticorps anti-HLA-A2 est de 1 sur 60. Ce qui veut dire que la chance de concordance antigène/anticorps entre un receveur HLA-A2 (fréquence 0,46) et une poche de plasma de n'importe quel donneur féminin est de 1 sur 126. En tenant compte

des fréquences des allèles, le cumul des données pour les autres produits HLA fait paraître un risque global d'accident pour 1 unité transfusée sur 25 délivrées et issues de donneurs féminins.

La responsabilité des anticorps anti-HLA de classe II est bien documentée par les données épidémiologiques, et représente environ la moitié des cas de trali . Il est suggéré en outre que les accidents associés aux anticorps anti-HLA de classe II seraient plus sévères. La question de leur cible se pose pour attribuer une signification aux anticorps repérés chez les donneurs. En effet l'expression des produits HLA de classe II est l'apanage des cellules présentatrices professionnelles, et ce n'est pas le cas du neutrophile ou de l'endothélium. C'est dans une élégante démonstration qu'a été prouvé que le monocyte est la cible des anticorps anti-HLA de classe II ; ces anticorps conduisent à l'activation monocytaire dont les produits de sécrétion sont montrés activateurs du neutrophile, avec pour conséquence la perméabilité endothéliale.

Les cibles antigéniques HNAs sont portées par des protéines membranaires très polymorphes. Pour exemples, les déterminants HNA-1 sont portés par le récepteur *FcγRIIIB/CD16b* (ID : *FCGR3B*, 5 SNPs [single-nucleotide polymorphism ou polymorphisme lié à un seul nucléotide] de fréquences entre 0,3 et 0,5 pour des fréquences antigéniques de 5 à 88 %), le déterminant HNA-2a est porté par *CD177* (ID : *CD177*, six SNPs de fréquence supérieure à 0,1 ; un seul déterminant reconnu). L'antigène HNA-3a est porté par la protéine 2 du transporteur de choline (ID : *SLC44A2*, probablement huit SNPs avec conséquences immunogéniques).

Étant données les grandes fréquences des concordances produit HLA/anticorps anti-HLA, la question se pose de savoir pourquoi le trali n'est pas plus fréquent. Les facteurs liés au donneur, au receveur et à la transfusion elle-même déterminent la présentation du trali. Le titre de l'anticorps, l'isotype et sa spécificité sont critiques. Les facteurs liés au receveur peuvent représenter un impact majeur sur la susceptibilité au trali : accident pulmonaire antérieur, caractéristiques génétiques, médicaments immunomodulateurs, présence de produit HLA soluble susceptible de neutraliser les anticorps. Le volume de plasma transfusé et le débit de la transfusion semblent avoir une influence.

c.3 Diagnostic positif

Cliniquement, il se manifeste par une dyspnée avec cyanose et expectoration, associée à une désaturation artérielle avec une saturation pulsatile (SpO₂) inférieure à 90 %, et un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur ou égal à 300mmHg. Le cliché thoracique montre des infiltrats bilatéraux pouvant aller jusqu'à un aspect de poumon blanc. Le diagnostic de TRALI repose sur l'exclusion d'un œdème de surcharge et se fonde sur au moins un des critères suivants : pression occlusive dans l'artère pulmonaire inférieure ou égale à 18mmHg, absence d'augmentation de la pression veineuse centrale supérieure ou égale à 18mmH₂O, ombre cardiaque ou échographie normale, taux normal du peptide natriurétique (*brain natriuretic peptide*—BNP) ou de son propeptide (pro-BNP).

Cet œdème pulmonaire lésionnel par définition est insensible aux diurétiques. Inconstamment, d'autres caractères peuvent être indicatifs, tels qu'une baisse de la pression artérielle, une élévation thermique modérée, une

leuconeutropénie transitoire. L'élimination d'une autre cause d'œdème lésionnel n'est pas toujours aisée dans certains contextes où ils sont fréquents et où le rôle de la transfusion est difficile à établir. Selon le poids des différents éléments, on retient le diagnostic de « TRALI possible » ou de « TRALI certain ».

3. Les accidents immunologiques liés aux plaquettes [48- 41]

a. L'immunisation anti-plaquettaire

Les plaquettes résiduelles d'un CGR semblent avant tout capables de provoquer une réponse secondaire anti-HLA, sans que l'on puisse faire la part de leur responsabilité par rapport à celle des leucocytes. On manque de données sur l'immunisation par les antigènes spécifiquement plaquettaires (séries des gènes HPA) lors de la transfusion de CGR.

b. Les réactions fébriles transfusionnelles

Des réactions fébriles transfusionnelles avec présence d'anticorps anti-plaquettaire chez les receveurs ont été décrites lors de transfusions de produits plaquettaires. Cette entité est assurément exceptionnelle, si même elle existe, pour les transfusions de CGR.

c. Le purpura post-transfusionnel

Ce conflit immunologique brutal, quelques jours après une transfusion, en relation avec l'émergence d'un anticorps anti-plaquettaire, est rare (environ 250 cas décrits dans la littérature). Il s'agit en général de receveurs avec un passé d'immunisation, obstétricale le plus souvent et accessoirement transfusionnelle.

Des situations similaires ont été décrites lors de la transfusion d'anticorps antiplaquettaire à des receveurs incompatibles.

c.1 Définition et physiopathologie

Le purpura post-transfusionnel correspond à une thrombopénie majeure, souvent inférieure à 20 G/L, survenant deux à cinq jours après l'administration d'un PSL et grave (5 à 10% de décès, notamment par hémorragie cérébroméningée).

Le purpura post-transfusionnel est la conséquence d'un conflit immunologique chez un patient immunisé dans le système plaquettaire à la suite d'une grossesse, d'une transfusion ou d'une transplantation et dans lequel les antigènes HPA-1a, HPA-5a et HPA-5b sont les plus fréquemment incriminés.

Dans ce contexte, les anticorps du receveur détruisent les plaquettes transfusées mais aussi ses propres plaquettes. Quatre mécanismes, probablement non univoques, sont suspectés d'en être à l'origine (adsorption de complexes antigène-anticorps sur les plaquettes, fixation d'antigènes plaquettaires solubles, existence d'anticorps avec réaction croisée et production d'auto-anticorps parallèlement aux allo-anticorps).

La récurrence d'un purpura post-transfusionnel est imprévisible (absence de rechute chez des patients porteurs d'anticorps anti-HPA-1a et à nouveau confrontés à l'antigène HPA-1a, après avoir présenté un purpura post-transfusionnel).

Son incidence est très vraisemblablement sous-estimée en France, en l'absence de cas recensés sur « e-fit », contrairement aux autres systèmes d'hémovigilance. Cette sous-déclaration est probablement la conséquence d'un

défaut diagnostique même si la déleucocytation des PSL a permis de réduire le risque d'allo-immunisation des receveurs.

c.2 Diagnostic

Un purpura post-transfusionnel est suspecté en cas de thrombopénie sévère, souvent inférieure à 20 G/L, au cours des jours qui suivent la transfusion d'un PSL et de signes cliniques hémorragiques (purpura, voire épistaxis, hématurie, hémorragies viscérale ou intracrânienne).

Tout PSL (concentré érythrocytaire, concentré plaquettaire et exceptionnellement plasma frais congelé), peut en être à l'origine et peut avoir provoqué chez le patient une hypotension ou une hypertension, des frissons ou de la fièvre lors de son administration.

Sa mise en évidence sera difficile, en cas de thrombopénie préexistante.

Le diagnostic du purpura post-transfusionnel est fondé sur la mise en évidence d'allo-anticorps anti-plaquettaires spécifiques (de titre élevé) et de l'absence des antigènes correspondants chez le receveur, voire d'un mélange d'anticorps anti-plaquettaires, susceptibles de persister plusieurs années, parfois associés à des anticorps anti-HLA de classe I.

Les diagnostics différentiels du purpura post-transfusionnel sont les autres causes de thrombopénie périphérique d'apparition rapide, dont :

- les thrombopénies consécutives au transport passif d'anticorps provenant de donneurs (ses) de PSL immunisé(e)s, à l'origine de thrombopénies précoces;
- les thrombopénies induites par l'héparine (précoces ou plus tardives) ;

- les thrombopénies médicamenteuses ;
- les thrombopénies des syndromes infectieux ;
- les thrombopénies en contexte de coagulation intravasculaire disséminée ;
- les thrombopénies transitoires post-chirurgicales, notamment après circulation extracorporelle.

4. Accidents immunologiques liés à un conflit impliquant le plasma [47-48-49-50-51 -52]

Un CGR contient environ 30 mL de plasma résiduel, qui va pouvoir être le médiateur de réactions transfusionnelles à caractère allergique. Ces réactions seront extrêmement polymorphes, allant de l'urticaire simple jusqu'au décès dans un tableau de choc anaphylactique. Même si ces réactions sont prioritairement observées dans la transfusion de plaquettes, elles sont néanmoins la deuxième cause de réactions immédiates dans la transfusion de CGR, avec un risque de 1 pour 5000 CGR dans les données de l'hémovigilance nationale.

La manifestation allergique post-transfusionnelle est la plus fréquente des déclarations d'EIR.

a. Définition et Physiopathologie

Rappel

La réaction allergique est une réaction immunologique pathologique, lors d'un contact renouvelé avec un antigène, survenant chez un individu sensibilisé.

Dans les réactions d'hypersensibilité immédiate à médiation immunologique, les anticorps impliqués sont le plus souvent des IgE (allergie IgE-médiée), produits par des plasmocytes, et plus rarement des IgG ou des IgM. Après la fixation de l'allergène aux IgE spécifiques à la surface des basophiles et des mastocytes, ceux-ci vont s'activer et libérer des médiateurs chimiques pré-formés et néo-formés, à l'origine d'une cascade de réactions qui aboutira aux signes cliniques de l'allergie.

Les principaux médiateurs de l'allergie IgE-médiée, responsables notamment des signes cutanéomuqueux, cardiovasculaires, respiratoires, digestifs et du choc anaphylactique sont :

- l'histamine, libérée immédiatement par les basophiles et les mastocytes et rapidement dégradée (médiateur pré-formé),
- la tryptase, libérée par les mastocytes seuls, décelée plus tardivement dans le sérum (médiateur pré-formé),
- les leucotriènes et les prostaglandines (médiateurs néo-formés),
- et aussi le Platelet Activating Factor, les protéoglycanes, les cytokines (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF α)

Ces médiateurs, et d'autres encore, peuvent aussi être libérés par des mécanismes non immunologiques : lorsque des symptômes ressemblant à de l'allergie apparaissent, c'est ce qu'on appelle l'hypersensibilité non allergique.

Mécanismes

Les mécanismes de survenue sont probablement très divers, du fait de la difficulté d'une classification nosographique fondée sur la seule clinique. Le mécanisme le mieux connu correspond à une hypersensibilité de type I liée à des anticorps de classe IgE fixés préalablement sur les récepteurs Fc ϵ RI de haute affinité des mastocytes.

L'un des aspects les plus classiques est lié aux anticorps anti-immunoglobulines A (anti-IgA) susceptibles de se développer chez les patients ayant un déficit en IgA total ou partiel, ne concernant qu'une des deux sous-classes ou un allotype IgA2. Cet accident est loin d'être aussi fréquent que le déficit isolé en IgA, qui a une prévalence de 1 sur 700 en Europe. C'est la raison pour laquelle la recherche d'un déficit en IgA et d'anticorps anti-IgA n'est justifiée que devant des accidents graves chez les patients traités par des injections régulières d'immunoglobulines intraveineuses. Des immunisations contre des variants allotypiques de protéines plasmatiques polymorphes : IgG, haptoglobine, α -1- antitrypsine, transferrine, C3, C4, ont également été rapportés.

Elles sont difficiles à prouver et nécessiteraient des investigations lourdes peu compatibles avec la pratique transfusionnelle. La possibilité de transférer passivement des anticorps IgE d'un donneur allergique à un receveur a également été incriminée. La demi-vie des IgE plasmatiques étant extrêmement brève (2 à 3 jours), cette éventualité reste rare. Cependant, une attention particulière doit être portée aux allergies au latex, auquel un patient en situation chirurgicale est susceptible d'être exposé. La connaissance de ces situations a

conduit à des règles d'éviction strictes des donneurs allergiques et de ceux prenant des médicaments réputés allergisants.

Outre ces réactions dues à une activation spécifique IgE dépendante des mastocytes, d'autres mécanismes ont été invoqués à l'origine d'une libération d'histamine : la production d'anaphylatoxines C3a et C5a au cours d'une réaction antigène anticorps activant le complément, ou encore l'activation de la voie alterne du complément par une surface activatrice et la production d'anaphylatoxines due à la libération de microparticules chargées négativement par les plaquettes. Enfin, la possibilité de transfuser de fortes concentrations d'histamine contenues dans un PSL a été envisagée, mais non prouvée, même si le taux d'histamine dans les PSL non déleucocytés augmente au cours de la conservation.

Lorsqu'elles sont liées à une sensibilisation à des protéines plasmatiques et rebelles aux prémédications antihistaminiques, ces réactions posent le problème de l'utilisation de PSL cellulaires déplasmatisés, notamment pour les allergies liées à un anti-IgA, pour lesquelles la technique de déplasmatisation doit garantir un taux d'IgA résiduel inférieur à 0,05 mg/dl. En revanche, les besoins transfusionnels en plasma thérapeutique ou en dérivés plasmatiques ne pourront, pour ces malades, être satisfaits qu'avec des produits préparés à partir de sujets eux-mêmes déficitaires en IgA.

b. Diagnostic positif

Le diagnostic positif repose donc sur un faisceau d'argument associant une symptomatologie clinique évocatrice, une relation temporelle compatible avec le diagnostic, c'est-à dire survenant durant la transfusion ou dans les quatre heures suivantes, et sur l'absence d'autre cause évidente.

Les signes cutané-muqueux sont les plus évocateurs, il peut s'agir d'une urticaire localisée ou généralisée, d'un érythème généralisé, d'un prurit, ou d'un angioedème de la face, des muqueuses. S'y associent de manière variable des signes cardiovasculaires (tachycardie, bradycardie troubles du rythme, hypotension, collapsus, arrêt cardio-circulatoire), respiratoires (toux, dyspnée, bronchospasme, cyanose, hypoxémie), digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale). Plus rarement, le diagnostic peut aussi être envisagé face à des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou gastro-intestinales isolées, sans symptôme cutané, a fortiori si elles sont associées, ou sévères.

B. Les accidents non immunologiques

Les accidents non immunologiques de la transfusion sanguine, consistent dans la transmission d'agents infectieux et les accidents de surcharge.

1. Les accidents infectieux

Les risques infectieux ,principalement le risque viral VIH et VHC sont à l'origine de toute réforme de la transfusion sanguine française depuis 1993, ne doivent pas occulter le risque bactérien, les risques liés aux autres virus et les risques parasitaires. [53]

a. Le risque viral .

Malgré les mesures prises pour limiter les risques de transmettre une maladie infectieuse par transfusion sanguine, cette transmission reste possible, notamment lorsqu'un donneur contaminé est prélevé avant l'apparition de marqueurs détectables. Cette période, appelée la «fenêtre sérologiquement silencieuse », a été sensiblement réduite à la fois par l'augmentation de sensibilité des tests de dépistage sérologique et par la systématisation du « dépistage génomique viral » (DGV) pour les trois agents viraux transfusionnels majeurs que sont le VIH, le VHC et, plus récemment, le VHB. [54-47]

Tableau VI : Estimation du risque viral par nombre du dons [55]

Risque infectieux viral	
HTLV	1 /5 550 000 dons
HIV	1 /1 720 000 dons
VHC	1 /700 000 dons
VHB	1 /475 000

a.1 Hépatite B post-transfusionnelle [47]

Environ 350 millions d'individus sont porteurs du VHB sur la planète. La prévalence du portage chronique du virus a été estimée à 0,65% en France, soit environ 390 000 personnes. La majeure partie des sujets virémiques chroniques est asymptomatique. La transmission sanguine du virus concerne potentiellement tous les PSL, depuis que les techniques de viroatténuation utilisées pour les médicaments dérivés du sang (MDS) apportent une sécurité presque absolue vis-à-vis de virus enveloppés comme le sont les trois virus majeurs.

La prévention de la transmission transfusionnelle à travers les PSL repose, d'une part, sur l'entretien médical précédant le don, qui sélectionne les candidats au don exempts de facteurs de risque personnels, faisant craindre qu'ils aient pu être en contact avec le virus (contacts sexuels à risque, ou contacts sanguins par échanges de seringues dans un contexte de toxicomanie par voie veineuse, contexte familial d'infection à VHB), d'autre part, par le dépistage de l'antigène de surface du virus (Ag HBs), par celui de l'anticorps anti-HBc, dirigé contre la capside virale. Le risque résiduel, au cours des dernières années, était lié à la possibilité d'un don contaminé et non dépisté comme tel, en raison d'une fenêtre silencieuse d'environ 38 jours.

a.2 Hépatite C post-transfusionnelle [18-47]

Environ 170 millions d'individus sont porteurs du VHC sur la planète. La prévalence des sujets porteurs de l'anticorps spécifique a été estimée à 0,84% en France, soit environ 500 000 individus, dont 0,65% seraient virémiques, les autres ne portant qu'un anticorps témoignant de la guérison de l'infection.

En France, le nombre de porteurs chroniques du VHC est estimé à 230 000. Le mode de transmission du virus C, est essentiellement parentéral. Avant 1990, la transmission était principalement post-transfusionnelle. Grâce à l'amélioration de la sécurité virale des PSL, le risque transfusionnel résiduel est estimé en France, pour la période 2008-2010 à 1/7 000 000 donc pour le VHC (soit 1 don infecté tous les 3 ans environ).

a.3 Autres hépatites post-transfusionnelles [47]

La transmission d'autres hépatites virales, par des PSL, est possible.

L'hépatite A, dont la virémie est très brève, ne constitue pas un danger fréquent pour les receveurs de PSL, d'autant que ces derniers sont souvent immunisés. Le virus E a une pathogénicité voisine de celle du virus de l'hépatite A (VHA), mais une zone d'endémie différente ; il n'est pas non plus considéré comme un risque transfusionnel majeur en France.

a.4 Transmission du VIH : [47-56]

Le risque réel de transmission du virus par la transfusion est constitué par les porteurs viropositifs séronégatifs, c'est-à-dire dans la règle des sujets dont la contamination est récente (moins de 3 mois) et n'a pas encore conduit à la génération d'anticorps anti-VIH.

En décembre 2009, selon l'Organisation mondiale de la santé, près de 33 millions de personnes sont porteurs de virus. En 2005, le chiffre était estimé entre 100 000 et 170 000 pour la France, avec une incidence évaluée à environ 7 000 sujets contaminés en 2008 (données de l'InVS). Face à la catastrophe transfusionnelle qu'a été la contamination de nombreux receveurs de PSL et de MDS (notamment des hémophiles), des mesures préventives spécifiques ont été

successivement appliquées : éviction des sujets à risque du don de sang, dépistage des anticorps anti-VIH dans les dons (mis en oeuvre en France en 1985), DGV du VIH-1 (systématisé en 2001).

Ces mesures ont rendu le risque de transmission transfusionnelle extrêmement faible aujourd'hui. Ce risque a été estimé en France, en 2008, à un don pour 2,4 millions (soit environ un don par an), en se basant sur une durée de fenêtre silencieuse de 12 jours.

a.5 Transmission des virus HTLV-I/II [47]

Le dépistage des anticorps contre les virus HTLV-I/II a été systématisé en France sur les dons de sang en 1991. La France métropolitaine est une zone de très faible endémicité : seuls les départements d'outre-mer de la région Caraïbe ont une prévalence notable. L'évaluation précise de la quantité minimale de leucocytes infectés nécessaire à la transmission transfusionnelle du virus devrait remettre en question l'utilité du dépistage sérologique systématique, eu égard à la déleucocytation désormais systématique de tous les PSL. Le risque résiduel sans prendre en compte l'impact, pourtant majeur, de la déleucocytation a été estimé en 2008, en France métropolitaine, à un don pour 3,5 millions (soit un don tous les ans ou tous les deux ans, sur une fenêtre silencieuse de 51 jours).

a.6 Autres viroses transmissibles [47]

D'autres virus peuvent être transmis par transfusion, comme les virus leucotropes du groupe herpès. Parmi ces derniers, le CMV a une prévalence très élevée dans la population générale, et donc dans celle des donneurs de sang. Il n'induit pas de manifestations cliniques chez les sujets immunocompétents (tout au plus un syndrome mononucléosique, ou une hépatite aiguë, ou un syndrome

fébrile prolongé), mais chez les prématurés, par définition immuno-immatures, et chez les immunodéprimés, il peut être responsable de complications graves (pneumonie interstitielle, colite ulcéreuse). Cela a imposé une prévention systématique par le recours, pour de tels receveurs, à des PSL provenant de donneurs «CMV négatifs ». Il en va de même, en raison de la gravité de l'infection chez le fœtus, pour les femmes enceintes de sérologie CMV négative ou inconnue.

D'autres virus du même groupe, comme l'EBV ou les herpès virus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), sont reconnus de transmissibilité sanguine. Heureusement, pour l'ensemble de ces virus leucotropes, la déleucocytation a une grande efficacité pour réduire le risque de contamination.

b. Parasitoses post-transfusionnelles [47-57]

b.1 Le paludisme post-transfusionnel

La transmission par voie sanguine de parasites en impasse parasitaire chez l'homme n'est pas considérée comme un problème (car leur développement chez l'homme nécessiterait d'y trouver des facteurs d'adaptation leur conférant un caractère de virulence, lesquels facteurs n'existent pas pour ces parasites dans l'espèce humaine, en rendant la transmission inter-humaine impossible).

Ces stades parasitaires auront donc des modes de transmission et de prévention différents selon les produits sanguins (cellules, plasma) et nécessiteront des moyens de mise en évidence directe et indirecte (sérologie) différents. Ces parasites sont soit strictement extracellulaires mais de petite taille comme les filaires et les trypanosomes, soit préférentiellement intracellulaires avec un passage à un moment donné de leur cycle dans le milieu extracellulaire

comme par exemple les plasmodiums : la contamination parasitaire de cellule à cellule par contact direct et fusion membranaire est exceptionnelle.

L'importance en termes d'impact sur la population des receveurs de produits sanguins des parasites transmissibles par transfusion est très variable : le paludisme post-transfusionnel est relativement fréquent dans les pays où la parasitose est endémique, et relativement rare dans ceux où les conditions de transmissions « naturelles » ne se rencontrent pas. En revanche, en Europe et en Amérique du Nord, le paludisme est gravissime lorsqu'il est transmis par voie transfusionnelle ; c'est en plus, le parasite le plus fréquemment transmis par transfusion mais il est devenu relativement rare (estimé entre 2×10^{-6} et 5×10^{-7} PSL transfusés) . Dans les pays endémiques, le paludisme post-transfusionnel est beaucoup plus fréquent, mais il est aussi beaucoup plus difficile de l'affirmer car l'infection peut pré-exister à la transfusion et seule une traçabilité, une hémovigilance et des tests biologiques sophistiqués (étude de souches et d'allèles) permettraient de conclure et d'évaluer le risque si tant est que la pression immune n'ait pas sélectionné un variant en cas d'infections multiples (très fréquentes en zones d'endémie) .

b.2 Les autres parasitoses post-transfusionnelles

Les trypanosomiasés et les filarioses peuvent également se transmettre par le sang. La maladie de Chagas, due à *Trypanosoma cruzi*, ne s'observe réellement qu'en zone rurale de l'Amérique du sud, où elle constitue à la fois un problème de santé publique et un danger transfusionnel conduisant, dans certaines régions, à ajouter systématiquement 125mg de violet de gentiane à chaque unité de sang prélevée. En France, le dépistage d'anticorps dirigés contre

l'agent de la maladie a été rendu systématique chez les donneurs de sang originaires ou ayant longuement séjourné dans un pays endémique.

La possibilité de transmission sanguine d'autres parasites (comme les toxoplasmes et les *Babesia*) a été signalée de manière exceptionnelle. Ces parasitoses ne font actuellement l'objet d'aucune mesure préventive systématisée.

c. Les agents transmissibles non conventionnels(ATNC) [47]

Le premier cas de la pathologie entrée dans l'Histoire sous le nom de maladie de la vache folle date de 1985. Il fut observé au Royaume-Uni et il apparut peu après que l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine était transmissible à l'homme, où il induisait une forme inconnue de la maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ), dont l'agent était un variant du prion responsable de la MCJ classique. La transmissibilité de cet agent par le sang est établie, et les sujets contaminés par voie alimentaire peuvent transmettre le prion en donnant leur sang. Les deux pays de loin les plus touchés par l'épidémie sont le Royaume- Uni et la France. Dans ce dernier pays, quelques sujets atteints de la maladie Creutzfeld-Jakob ayant un passé de donneurs de sang, quelques receveurs de PSL peuvent être dans la phase d'incubation de la maladie. En l'absence de test diagnostique validé, il est impossible de les identifier, comme il est impossible d'effectuer un dépistage à grande échelle au sein de la population des donneurs.

d. Les infections bactériennes post-transfusionnelles [47]

d.1 Syphilis

Sa transmission par le sang demeure tout fait exceptionnelle , car le tréponème survit moins de 72 heures à 4 °C. En outre, les mesures d'éviction des donneurs à risque sexuel écartent en même temps la majorité de ceux qui pourraient être atteints de syphilis. Un dépistage biologique est néanmoins encore systématiquement pratiqué en France. Il a l'avantage de contribuer à mieux identifier les populations à risque de maladies sexuellement transmissibles. Les CP, qui sont conservés à 22° C durant une période inférieure à 5 jours, comportent un risque théoriquement plus élevé. La principale caractéristique clinique de la syphilis post-transfusionnelle est d'être d'emblée une syphilis secondaire, avec roséole, fièvre et polyadénopathie. Elle apparaît 1 à 4 mois après la transfusion contaminante. Mais aucun cas d'une telle contamination n'a été documenté en France depuis des décennies.

d.2 Brucellose post-transfusionnelle

La brucellose post-transfusionnelle est rarissime et ne survient qu'en zone endémique. Elle se traduit, 1 semaine à 4 mois après la transfusion contaminante, par une fièvre ondulante associée à des céphalées, des myalgies et une sudation abondante. La seule prévention consiste en l'éviction des donneurs ayant des antécédents de brucellose.

2. Accidents de surcharge [10-33-47-58]

Survenant le plus souvent chez des sujets ayant des antécédents cardiaques ou pulmonaires (85 %), la surcharge volémique est classiquement secondaire à l'administration trop rapide et/ou en trop grand volume de concentré de CGR.

Le tableau clinique pulmonaire est habituellement peu grave, d'autant que la transfusion aura été interrompue précocement, mais dans 1/3 des cas, le pronostic vital est mis en jeu. En 2002, 4 décès ont été rapportés, dans des contextes de pathologies multiples associées. Bien que n'appartenant pas aux incidents les plus fréquents (en moyenne 152 FIT d'imputabilité 2 à 4 et enquête terminée par an), ces surcharges restent la première cause de décès directement imputables à la transfusion.

Dès les signes d'alarme (dyspnée, quinte de toux, cyanose), il faut interrompre immédiatement la transfusion, faute de quoi une crise d'œdème aigu du poumon (OAP) peut se déclencher et être mortelle.

Toujours est-il que lors des transfusions de CGR en médecine, la prévention des accidents de surcharge doit être un objectif prioritaire et la surveillance des paramètres cardiovasculaires régulière et soigneuse. La prise en charge médicale des EIR de surcharge éventuels doit être organisée. Un groupe d'experts de la Commission nationale d'hémovigilance a rédigé des recommandations de pratique clinique pour prévenir leur apparition.

a. Accident pulmonaire de surcharge circulatoire associé à la transfusion

Les accidents pulmonaires de surcharge surviennent au cours ou au décours immédiat d'une transfusion (dans les 6 heures). Ils sont caractérisés par l'apparition d'une détresse respiratoire aiguë, avec un œdème aigu du poumon (OAP) par décompensation cardiaque gauche. Cet accident peut concerner les patients de tous âges, même si la première enfance et le grand âge constituent des facteurs favorisants. L'acuité de ce problème est liée à l'âge de plus en plus

élevé de receveurs au myocarde fragile. Les circonstances cliniques (anesthésie générale, ou séjour en unité de soins intensifs du fait d'une pathologie plus ou moins complexe) peuvent rendre les diagnostics positifs et différentiels avec le TRALI plus difficiles). La confirmation du caractère cardiocirculatoire de cet oedème peut s'appuyer sur :

- L'élévation du taux de BNP ou de pro-BNP ;
- l'échocardiographie, qui objective l'insuffisance ventriculaire gauche et l'hyperpression dans l'oreillette gauche ;
- la mesure de la pression occlusive de l'artère pulmonaire ou de celle des cavités cardiaques droites.

Le diagnostic différentiel se pose très différemment selon les cas. Il faut éliminer, d'une part, les œdèmes cardiogéniques d'autre cause coïncidant avec une transfusion, les surcharges combinées où il est difficile de démêler ce qui est dû à la transfusion de ce qui est dû à des apports hydriques contribuant à une balance des fluides excessivement positive et, d'autre part, les œdèmes lésionnels dus à des détresses respiratoires d'autre mécanisme, au premier rang desquels figure le TRALI.

Les réactions anaphylactiques sont typiquement plus précoces, pouvant survenir après l'injection de quelques millilitres de sang. La dyspnée y accompagne une hypotension souvent majeure, il n'y a pas de signes d'œdème pulmonaire, mais des signes cutanés (rash, prurit, urticaire).

L'incidence de cet accident est difficile à fixer : durant la période 2000-2006, le risque global a été évalué à 1 sur 13 210 PSL. Il représenterait 45% des « effets indésirables receveurs » graves et l'une des premières causes de décès associés à la transfusion. Sa fréquence est étroitement liée aux tranches d'âge des receveurs et aux pratiques transfusionnelles, notamment pour celles qui concernent le rythme et le volume des PSL injectés. La prévention repose essentiellement sur un rythme de perfusion adapté aux conditions cardiaques du malade, sur une maîtrise de la balance hydrique, et sur une réduction de volume du PSL, particulièrement indiquée en pédiatrie. Le dépistage des premiers signes de surcharge repose sur la surveillance du transfusé, qui doit se prolonger au moins 1 heure (et plus) chez les malades fragiles après la fin de la transfusion. Le malade lui-même doit être informé des signes d'alerte qui doivent l'inciter à appeler immédiatement le personnel soignant ou médical.

b. Accident d'hypocalcémie lié à une surcharge en citrate

Cet accident est devenu rare du fait de la diminution de l'utilisation du plasma thérapeutique. Il est lié à la fixation du calcium ionisé sur le citrate anticoagulant et adopte donc toute la symptomatologie de l'hypocalcémie, associant des paresthésies péri-buccales et des tremblements à des contractures typiques de la crise de téτανie. L'électrocardiogramme montre un allongement de l'espace QT et une onde T pointue et symétrique. Ce syndrome est particulièrement à redouter chez les insuffisants hépatiques ou rénaux et chez les nouveau-nés. La prévention et le traitement consistent en l'injection d'une solution de calcium par voie intraveineuse. Dans les cas où la fonction hépatique est satisfaisante, le simple ralentissement de la transfusion permet aux signes de régresser.

c. Accidents d'hyperkaliémie et hypokaliémie post-transfusionnelle

Les accidents d'hyperkaliémie et l'hypokaliémie post-transfusionnelles ne surviennent que chez les insuffisants rénaux et chez les nouveau-nés au cours de transfusions importantes et rapides. En effet, au cours de la conservation des CGR, la kaliémie de la poche s'élève au détriment du potassium intra-érythrocytaire. Ce potassium est rapidement réabsorbé par les globules rouges dès que leur pompe Na^+/K^+ se rétablit après transfusion. Une hyperkaliémie très transitoire peut donc être observée. Elle est prévenue par une injection lente du sang chez les sujets concernés.

d. Surcharge en fer post-transfusionnelle

La surcharge en fer post-transfusionnelle constitue une préoccupation constante chez tous les patients transfusés au long cours pour une anémie survenant en dehors de tout contexte hémorragique. Chaque CGR apporte environ 200mg de fer et, les pertes quotidiennes étant de l'ordre de 1 mg, 20 à 30 transfusions suffisent pour que l'on observe une surcharge martiale cliniquement significative, marquée par une hypersidérémie, une augmentation de la saturation de la transferrine et une augmentation de la ferritine. Les conséquences de cette surcharge sont multi viscérales et superposables à celles de l'hémochromatose primitive. Cela impose, chez les transfusés chroniques, une prévention par chélation du fer. La déféroxamine utilisable uniquement par voie parentérale, aux modalités d'injection contraignantes, tend à être remplacée par des chélateurs oraux comme le défériprone ou le déférasirox.

*Chapitre IV :
Conduite à tenir en cas
d'incident/accident
transfusionnel*



I. Conduite à tenir devant un incident transfusionnel immédiat [33-35-43]

Les signes traduisant une mauvaise tolérance d'une transfusion sont : hyperthermie avec ou sans frissons, agitation, sensation de chaleur, douleurs lombaires ou surtout thoraciques, hypotension voire collapsus, plus rarement hypertension, nausées ou vomissements, diarrhées, bouffées de chaleur, dyspnée, pâleur, sensation de prurit ou d'urticaire, saignements (en particulier aux points d'injection), tachycardie.

L'observation d'un ou de plusieurs de ces signes impose :

- l'arrêt immédiat de la transfusion, l'appel du médecin de proximité ;
- le maintien d'une voie d'abord pour la perfusion d'un soluté ;
- un examen clinique incluant la prise de la température, de la pression artérielle, de la mesure de la fréquence cardiaque, l'examen des urines ;
- la saisie de l'unité en cours de transfusion, des tubes de sang disponibles et des contrôles effectués ;
- la mise en place de mesures thérapeutiques immédiates (réanimation) ;
- la transmission des unités de sang au laboratoire de bactériologie en cas de suspicion d'accident par contamination bactérienne, au laboratoire d'immuno-hématologie en cas de suspicion d'accident immuno-hémolytique (accompagnés de prélèvements du malade), en informant les correspondants de l'établissement de soins et de l'établissement de transfusion.

L'ensemble des observations fera l'objet d'une déclaration dans les 48 heures au réseau d'hémovigilance.

Le site EFS ou le dépôt hospitalier de délivrance doit être prévenu de l'incident, ce qui permettra le blocage des produits satellites du don, selon le contexte. Des prélèvements chez le patient transfusé sont effectués et, en fonction de la symptomatologie, un traitement sera mis en route, adapté à l'étiologie (Tableau VII).

En cas de symptômes évocateurs d'un *accident hémolytique*, il faut d'abord vérifier les documents immuno-hématologiques et leur compatibilité avec le PSL et le bordereau de délivrance, ainsi que la carte de contrôle ultime pré-transfusionnel, ce qui permet d'éliminer une erreur d'attribution. La recherche d'une hémoglobininémie et d'une hémoglobininurie confirme le diagnostic, l'ionogramme sanguin, le dosage de l'urée et la créatininémie apprécient le retentissement rénal. Des prélèvements à visée immuno-hématologiques sur le patient : un contrôle du groupage ABO-RH1 (patient et PSL transfusés) complété d'une RAI sur un panel d'au moins dix hématies va permettre d'écarter une erreur de laboratoire ou de prélèvement chez le patient.

L'enquête diagnostique inclut aussi un TCD, l'identification des éventuels anticorps fixés aux hématies par un test d'élution et des tests de compatibilité au laboratoire entre plasma du patient et hématies des PSL incriminés. En cas d'incompatibilité ABO avérée, on s'efforce de maintenir une diurèse par l'association d'un remplissage et de diurétiques. Parfois, une insuffisance rénale oligoanurique (par hypoperfusion rénale liée à l'état de choc, à une CIVD responsable de microthromboses et à une nécrose tubulaire) nécessite le recours

à une épuration extrarénale en attendant une régénération des néphrons et une reprise de la diurèse en 2 à 3 semaines.

Une hémolyse a minima peut simuler une *réaction frisson hyperthermie*. Il faut réaliser un bilan immuno-hématologique et le compléter par une recherche d'anticorps anti-HLA. Les hémocultures en cas de fièvre sont réalisées systématiquement afin d'éliminer un accident bactérien. Il faut prévenir le site transfusionnel et retourner la poche incriminée après avoir obturé la tubulure stérilement. En fonction de l'évolution et, en contact avec le médecin du service, le médecin du site transfusionnel décide de confier la poche pour analyse bactériologique à un laboratoire agréé.

En cas de *réaction allergique* ou de réaction urticarienne, on utilise des corticoïdes et des antihistaminiques. Une prescription préventive de ces produits est utile en cas d'antécédents de réaction allergique à une transfusion de plaquettes. Elles peuvent aussi être prévenues par la prescription de produits déplasmatisés, en cas de récurrence. Il n'y a pas de bilan particulier à réaliser si l'incident allergique est bénin. En cas de symptomatologie respiratoire à type de bronchospasme, on associe des bêtamimétiques et une oxygénation aux antihistaminiques et aux corticoïdes. Une radiographie pulmonaire et une gazométrie doivent être prescrites. En cas de *choc anaphylactique*, l'adrénaline associée à un remplissage permet de rétablir la pression artérielle. La prévention passe par l'utilisation de produits déplasmatisés. Les tests de confirmation comprennent le dosage de l'histamine dans les 30 premières minutes, complété dans les 30 minutes à 3 heures par celui de la tryptase plasmatique et des IgE spécifiques si nécessaire, ainsi que le dosage des IgA du plasma. Le taux de base de la tryptase est apprécié par un prélèvement 12 à 24 heures plus tard.

En cas de *TRALI*, le traitement repose sur l'oxygénation avec recours à la ventilation non invasive et nécessite parfois une intubation et une ventilation avec le maintien d'une pression positive en fin d'expiration (*positive end expiratory pressure* ou PEEP). Parfois, il est nécessaire de l'associer au remplissage et aux amines vasoactives. La corticothérapie n'a pas fait la preuve de son intérêt. Dans 80 % des cas, l'évolution est favorable en 3 à 4 jours. La mortalité par hypoxémie réfractaire est de l'ordre de 5 %.

La prévention passe par :

- la diminution ou du moins la rationalisation de la transfusion ;
- par l'identification des donneurs et receveurs à risque. En effet, il pourrait être envisagé d'exclure les donneurs porteurs des antigènes leucocytaires les plus fréquents (femmes multipares) pour le don de plasma. Ces mesures sont actuellement appliquées au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Elles semblent faire diminuer l'incidence du TRALI.

Enfin, la survenue d'une telle complication doit faire pratiquer une déclaration d'évènement indésirable lié à la transfusion.

À long terme, le TRALI est identifié comme facteur de risque de diminution de la durée de vie et de la qualité de vie.

Tableau VII : Conduite à tenir devant un incident transfusionnel évoquant une origine immunologique

Symptômes	Diagnostic	Traitement	Examens complémentaires	Prophylaxie
Douleurs lombaires, hypotension, saignement en nappe, signes d'hémolyse	Incompatibilité immunologique	Maintenir une diurèse parfois épuration extrarénale	Bilan IH	
Frissons, hyperthermie	Réaction fébrile non hémolytique Diagnostic différentiel IBTT		Bilan IH Hémocultures Selon les cas : hémocultures PSL	Selon bilan IH
Urticaire, bronchospasme, rash cutané	Réaction allergique	Corticoïdes antihistaminiques	Dosages tryptase, histamine IgE et IgA et anti-IgA	Prémédication PSL déplasmatisés
État de choc anaphylactique	Collapsus, signes cutanés	Remplissage, adrénaline	Idem bilan de la réaction allergique	PSL déplasmatisés
OEdème pulmonaire	Hypoxémie isolée Souvent fièvre associée	Oxygénation, ventilation, PEEP	Recherche anti-HNA, anti-HLA classe I ou II chez le donneur et le receveur	Écarter le donneur si diagnostic confirmé
Purpura, épistaxis, hémorragie	Purpura aigu post-transfusionnel	Immunoglobulines polyvalentes	Recherche anti-HPA	Produits déplaquetisés Plaquettes HLA phénotypées

Bilan IH : bilan immunohématologique ; IBTT : infection bactérienne transmise par la transfusion ; HPA : *human platelet antigen* ; HNA : *humain neutrophil antigen* ; HLA : *human leukocyte antigen* ; PEEP : *positive end expiratory pressure* ; Ig : immunoglobulines ; PSL : produits sanguins labiles.

II. Conduite à tenir devant un incident transfusionnel retardé [59-60-61]

On parle d'EIR retardé, lorsqu'il survient au-delà de huit jours après la transfusion.

A. Allo-immunisation post-transfusionnelle

L'allo-immunisation post-transfusionnelle est de très loin l'EIR retardé le plus fréquent. La recherche d'agglutinines irrégulières peut avoir été réalisée à l'EFS ou dans un autre laboratoire, parfois dans le cadre d'un bilan post-transfusionnel. En cas de découverte d'un nouvel anticorps par le laboratoire immuno-hématologique de l'EFS chez un patient transfusé, le correspondant d'hémovigilance sera alerté.

La déclaration de cet EIR nécessite un partage d'information entre l'EFS et l'établissement de soins concerné avec mise à jour du dossier transfusionnel dans chaque établissement, par l'ajout d'un protocole phénotypé, compatible.

Dans le cas d'une recherche d'agglutinines irrégulières réalisée dans un laboratoire extérieur à l'EFS dans le cadre du bilan post-transfusionnel, il est important que le résultat soit transmis à l'EFS par le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins, afin que l'anticorps dépisté puisse être pris en compte et les consignes transfusionnelles adéquates posées

B. Suspicion de contamination virale

La découverte d'une sérologie virale positive chez un patient transfusé impose une enquête transfusionnelle «ascendante » afin d'évaluer l'imputabilité de la transfusion dans cette contamination. Plus la transfusion est ancienne, plus l'enquête est difficile car la traçabilité établissant le lien donneur/don/PSL/receveur était souvent incomplète avant la législation de 1994.

Le correspondant d'hémovigilance de l'EFS chargé de coordonner l'enquête travaille en collaboration avec le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins, le personnel dédié à la recherche dans les archives papier de l'EFS et les médecins du service des prélèvements. Il doit lister les PSL transfusés ou délivrés au malade, puis vérifier le statut sérologique de chacun des donneurs impliqués. Cette vérification peut se faire sur un don ultérieur testé s'il existe, sinon sur un examen de contrôle : il faut alors informer le donneur et l'inviter à ce contrôle. Cette tâche peut s'avérer délicate, le donneur ayant parfois changé d'adresse ou de nom entre temps. L'enquête peut révéler au donneur une sérologie positive méconnue.

Depuis quelques années, de nombreuses enquêtes sont demandées à l'EFS par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) au titre de l'indemnisation des victimes de contaminations par le VHC.

III. Organisation de la déclaration des incidents graves [33-59-61]

A. Signalement

Le signalement d'un incident grave est une obligation pour les professionnels de santé, qui détectent un incident grave de la chaîne transfusionnelle.

Le destinataire du signalement est le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé ou de transfusion sanguine, selon le cas, parfois les deux si l'incident concerne simultanément les deux types d'établissement.

Le signalement doit se faire sans délai, au maximum dans les huit heures.

La décision de l'Afssaps indique qu'il « peut se faire par tous les moyens disponibles localement ». En pratique cela signifie que les établissements peuvent organiser la remontée des signalements au correspondant d'hémovigilance comme ils le souhaitent (supports d'information et circuits), pourvu qu'ils respectent les délais

B. Déclaration des incidents transfusionnels (IT)

Tout personnel soignant témoin d'un incident transfusionnel doit le signaler le plus rapidement possible au correspondant d'hémovigilance de son hôpital. Ce signalement est déclenché dès la connaissance de l'incident que celui-ci soit concomitant à la transfusion ou révélé des années après celle-ci (Figure 14). Le correspondant d'hémovigilance hospitalier en collaboration avec son homologue de l'EFS va d'une part mener l'enquête et d'autre part remplir une fiche d'incident transfusionnel (FIT) qui est transmise dans les 48 heures aux autorités

de tutelle par fax et par réseau informatique. Cette déclaration est systématique et n'attend pas les conclusions de l'enquête sur l'imputabilité du produit sanguin transfusé.

La FIT est un document réglementaire de notification obligatoire des IT.

C'est un document unique qui est utilisé, selon les cas, aussi bien pour l'alerte que pour la simple notification d'IT (figure15).

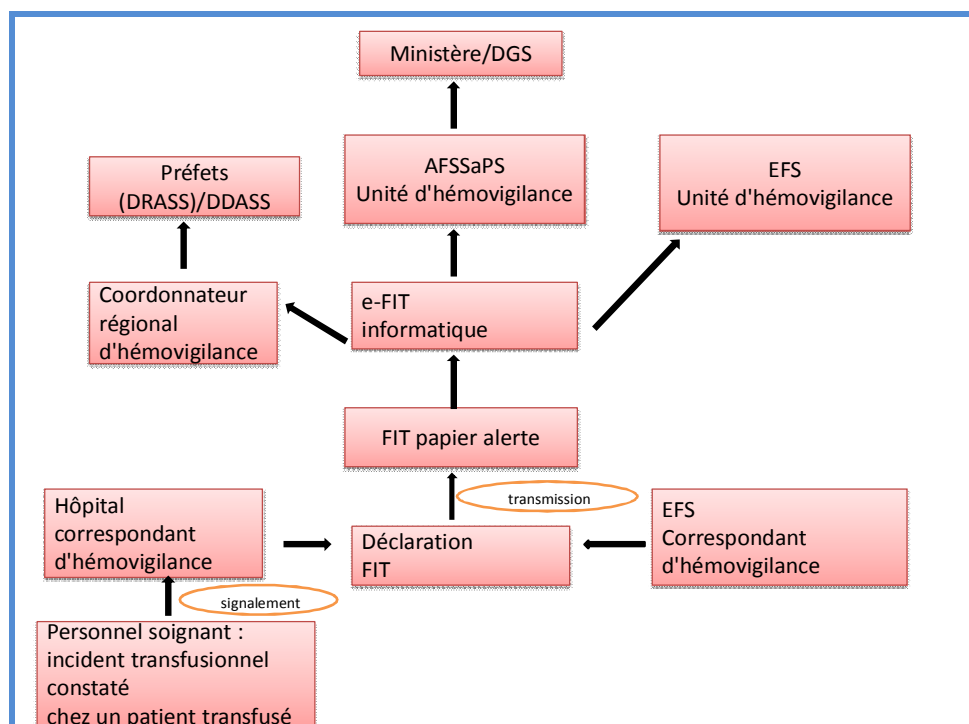


Figure 14. Arbre décisionnel. Déclaration d IT en France : organisation.

**CENTRE NATIONAL
DE TRANSFUSION SANGUINE**
**LABORATOIRE NATIONAL
DE CONTROLE DE QUALITE
ET D'HEMOVIGILANCE**
FICHE D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL
N° de la fiche :
PATIENT

Nom : N° Age : Sexe
Prénom :

Service :

Hôpital :

Clinique :

Diagnostic :

Médecin traitant :

Antécédents :

Grossesse, fausse couche, IVG

oui ☐ non ☐ inconnu ☐

Antécédents transfusionnels

oui ☐ non ☐ inconnu ☐

Antécédents chirurgicaux

oui ☐ non ☐ inconnu ☐

Immunodépression

oui ☐ non ☐ inconnu ☐

INCIDENT TRANSFUSIONNEL

Date et heure de survenue :

Date et heure de la transfusion :

Gravité de l'incident transfusionnel : (*)

☐
1

☐
2

☐
3

☐
4

(*) Grades : 1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme
2 : morbidité à long terme
3 : menace vitale immédiate
4 : décès

PRODUITS SANGUINS INCRIMINES

Culot globulaire : ☐

N° de poche (s) incriminé (s) :

Isogroupe ABO-RH ☐

Phénotypé ☐

Compatible ☐

Autre à préciser

Plasma frais congelé ☐

N° de poche (s) incriminé (s) :

Culot plaquettaire ☐

N° de poche (s) incriminé (s) :

Figure15 : Fiche d'incident transfusionnel[62]

Conclusion



La surveillance, le suivi et la vigilance sont des composantes critiques de la transfusion, permettant, d'une part, de s'assurer de son efficacité, et, d'autre part, de prévenir et détecter ses EI immédiats, et à court, moyen et long terme. Les EI, quelle que soit leur nature, font l'objet d'une même surveillance mais les accidents immunologiques en représentent une classe à part, notamment du fait des particularités liées à l'allo-immunisation. Ces accidents doivent être connus/reconnus et rapportés impérativement (légalement) au système d'hémovigilance. En effet, l'injection annuelle, en France, de près de 3 millions de PSL permet de dépister et de rapporter, à un réseau unique d'hémovigilance, des EI rares parfois graves pour qu'ils soient rassemblés et analysés afin d'en apprécier la fréquence et de proposer précocement des mesures de prévention. Le premier en jeu de cette vigilance obligatoire strictement codifiée et réglementée, est de permettre une intervention immédiate dans les premières heures et d'assurer la traçabilité d'événements indésirables se manifestant par des signes d'intolérance. Ceux-là peuvent révéler un événement hémodynamique, infectieux, immunologique, allergique ou inflammatoire, dont le diagnostic devra s'appuyer sur un bilan permettant d'adapter la prise en charge et de mettre en œuvre un signalement documenté. Le second en jeu est de vérifier l'efficacité des PSL, qui sera évaluée selon la pathologie sur l'état clinique, sur l'obtention de l'effet attendu en fonction de la quantité de produit actif (QPA) injectée, en s'appuyant sur un ensemble de paramètres biologiques. Au plan strictement immunologique, un rendement cellulaire insuffisant doit être recherché et faire suspecter un conflit Ag/Ac, que ces derniers soient préformés, développés par le patient, ou apportés par la transfusion. Ces situations peuvent être difficiles à détecter, identifier et prendre en charge, surtout quand il s'agit de poly-

immunisations ou d'immunisations vis-à-vis d'Ag communs, voire publics. L'enjeu est ici d'attribuer une absence de « rendement » par destruction des produits transfusés, globules rouges ou plaquettes à des allo-Ac parfois difficiles à discerner d'autres causes immunologiques (auto-Ac) ou non immunologiques. La composante inflammatoire, clairement identifiée pour le TRALI, peut être entièrement liée à la transfusion ou simplement amplifiée par elle lorsqu'elle est due à un état réactionnel préalable chez le receveur. Elle peut permettre ou accroître la destruction ou l'activation de cellules cibles qu'il s'agisse de cellules du receveur ou des cellules transfusées. La réalité et les effets à terme de cette composante inflammatoire sont actuellement en cours d'investigation ; le mécanisme responsable en est encore incertain mais il semble être sous la dépendance de la conservation, qu'il s'agisse de l'hémolyse post-transfusionnelle précoce des hématies transfusées liée à la durée de cette conservation ou de la libération pendant la conservation de dérivés pro-inflammatoires qui diffèrent selon les concentrés de cellules conservées hématies ou plaquettes.

La surveillance à terme des patients transfusés reposait jusqu'il y a peu sur la vérification du statut sérologique infectieux (en particulier vis-à-vis des hépatites C et B), et sur celle du statut d'immunisation vis-à-vis d'Ag érythrocytaires. Seule demeure aujourd'hui l'obligation de prescrire une RAI post-transfusionnelle. Il est important ici de souligner que la pertinence des recommandations faites pour la pratique des examens péri- transfusionnels doit être relayée par la nécessité d'en rendre les résultats disponibles afin de prévenir les conséquences économiques de répétitions inutiles d'examens et surtout les conséquences médicales liées à l'ignorance de données antérieures concernant des Ac irréguliers devenu indétectables mais restant potentiellement dangereux.

Parmi les mesures qui permettraient d'améliorer la situation, on peut citer l'utilisation d'un identifiant unique de santé d'emprise large, national, sûr, pérenne, accessible et disponible pour tous.

L'hémovigilance en France est structurée et centralisée auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elle repose sur un réseau d'hémovigilance comportant un médecin responsable dans chaque établissement de santé (ES) susceptible de transfuser, un dans chaque établissement de transfusion sanguine (ETS) et un coordonnateur régional d'hémovigilance (CRH) auprès du directeur de l'Agence régionale de santé (ARS). Cette organisation contribue à donner au patient l'assurance d'une vigilance spécifique, et au système transfusionnel national, la possibilité de garantir une quasi exhaustivité de la traçabilité des PSL ; celle-là est actuellement supérieure à 99,8 %. L'hémovigilance est ainsi un élément essentiel de la sécurité transfusionnelle qui contribue à en faire une pratique thérapeutique rigoureusement encadrée et très sûre.

Résumé



RESUME

Titre: Les incidents transfusionnels

Auteur: Ghlila Meryem

Mots clés: Transfusion sanguine ; Risque transfusionnel infectieux ; Risque transfusionnel immunologique

L'acte transfusionnel repose sur la stricte application de mesures de sécurité immunologique qui écartent la survenue d'accidents aigus dès lors qu'ils peuvent être prévenus (comme la compatibilité ABO pour les CGR et de plasma), réduisent l'occurrence d'autres types d'accidents aigus comme le TRALI ou la GVH post-transfusionnelle, pour lesquels il y a des mesures efficaces bien que non absolues, et préviennent la survenue d'accidents et d'incidents retardés. La prise en compte des mesures de sécurité immunologique visent aussi à assurer l'efficacité de la transfusion (en évitant l'inefficacité transfusionnelle par destruction des hématies ou des plaquettes transfusées). La compatibilité immunologique « parfaite » est impossible dès lors que les cellules transfusées exposent plusieurs centaines de variants moléculaires antigéniques. L'immunité adaptative (très largement basée sur des conflits antigènes/anticorps) est prédominante dans ces conflits immunologiques mais les réponses inflammatoires (et d'autres composantes de l'immunité innée) sont de plus en plus reconnues comme étant à l'origine d'incidents et d'accidents transfusionnels.

ABSTRAT

Title: Transfusionnal incidents

Autor: Ghlila Meryem

Key words: Blood transfusion; Infectious transfusionnal risk; Immunological transfusionnal risk.

Transfusion safety lies on the strict application of measures aimed: at avoiding the occurrence of acute hazards, as far as they can be prevented by e.g. the ABO compatibility for red blood cell concentrates and therapeutic plasma; at reducing the frequency of other acute accidents such as TRALI or post-transfusion GVH (based on the implementation of measures which prove to be largely efficacious though not completely); and at reducing delayed incidents and hazards.

The implementation of such immunological safety measures also aim at favoring the transfusion efficacy, in avoiding the lysis of transfused red cells or platelets.

Perfect immunological compatibility (match) is impossible because transfused cells expose several hundreds of molecular variants with antigenic properties. Adaptive immunity is largely based upon antigen/antibody conflicts and it predominates in transfusion immunological hazards, but inflammation (as well as other components of innate immunity) is now acknowledged as a major actor of transfusion immunological linked hazards.

ملخص

العنوان: حوادث التحاقن

من طرف: اغليلة مريم

- الكلمات الأساسية : تحاقن الدم- الخطر المعد للتحاقن -الخطر المناعي للتحاقن

عملية تحاقن الدم تستلزم تطبيق الإجراءات اللازمة للسلامة المناعية التي تستبعد وقوع حوادث حادة ، وكذلك تقليل وقوع حوادث من أنواع أخرى مثل متلازمة الودم الرئوي الحاد المؤدي ...

لتفادي هذه الحوادث ،هناك إجراءات فعالة ،غير مطلقة ،التي تقلل وقوع الحوادث المتأخرة لنقل الدم . أخذ الإجراءات اللازمة للسلامة المناعية يمكن من نقل فعال لدم .
التوافق المناعي المثالي مستحيل، عندما تكون الخلايا المنقولة قد كشفت المئات من المتغيرات الجزئية.

الحصانة التكيفية تستحضر أساسا في المواجهات المناعية ،لكن في الاستجابات الالتهابية تبقى الأكثر كما لو كانت هي أصل حوادث تحاقن الدم.

Bibliographie



- [1] BERGER-LEVRAULT
Guide pratique de la transfusion sanguine.
- [2] Jean-Yves Muller, Jacques Chiaroni, Olivier Garraud,
Sécurité immunologique des transfusions. 2015; 44: 200–213.
- [3] J.-J Lefrère, P.Rouger .
ABREGES: Pratiques nouvelles de la transfusion sanguine, 2009, 39,
59, 2e édition.
- [4] M .Goudemand ,CH.SALMON .
Immuno-hématologie et immunogénétique ,Flammarion Médecine-
Sciences.
- [5] Ch. Giraud¹, J.M. Korach², G. Andreu³, C. Lacaze, M. Vaicle, F.
Schooneman, L. Guillevin,
Les bases immunologique de la transfusion 2002; 9: 163-7
- [6] Thèse N°01 : la prévalence des phénotypes des systèmes
ABO,Rh ,Kel chez la population Marocaine ,2016 .
- [7] bioforma cahier n 26 immuno-hematologie.
- [8] P.-A. Queloz, M. A. Siegenthaler J. Conne, Ph. Schneider J.-D Tissot.
Immuno-hématologie , août 2005.
- [9] F. Souied, F. Morin.
Règles de compatibilité et accidents immunologiques de la transfusion
sanguine, Encycl Med Chir, 2010, 6-729-A-10.

- [10] J.-J Lefrère, P.Rouger .
ABREGES: Transfusion sanguine, 2011, 79, 75, 147, 4e édition .
- [11] schéma de HLA ,
<http://anne.decoster.free.fr/immuno/soigs/soigs.htm>, consulté le
14/01/2016 .
- [12] J. Chiaroni,
Les bonnes pratiques d'immunohématologie clinique, Transfusion
Clinique et Biologique 10 (2003) 244–251.
- [13] Stéphan Cohen-Bacriea,, Patrick Joubauda, Claire Krauséa, Pascal
Morela .
La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI): un examen au
cœur de la réforme de la biologie médicale, DÉCEMBRE 2014, 37-44.
- [14] L. Mannessier.
Suivi immuno-hématologique des femmes enceintes: nouvelles
recommandations, Transfusion Clinique et Biologique 16 (2009) 195–
200.
- [15] G. Janvier, P. Fialon, I. Roger, M. Puntous, M.P Herrera.
Les bonnes pratiques transfusionnelles
- [16] Syria Laperche , Jean-Jacques Lefrère , Pascal Morel , Elodie Pouchol ,
Bruno Pozzetto .
Transfusion sanguine : en toute sécurité infectieuse, 2015; 44: 189–199.

- [17] hépatite B : dépistage , Journal de pédiatrie et de puériculture (2014)
- [18] E. Gonzalès, O. Ackermann, E. Jacquemin,
Hépatites virales, 2003.
- [19] Structure du virus de l'hépatite B.
<http://fr.dreamstime.com/illustration-stock-structure-de-virus-de-l-h%C3%A9patite-b-image43468432> consulté le 10 /01/2016
- [20] Organisation mondiale de la Santé 2010.,dépistage des infection transmissibles.
- [21] Virus de l'hépatite C .
https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l%27h%C3%A9patite_C#/media/File:HCV_structure.png consulté le 14 /01/2016.
- [22] Yvon Roche.
Chapitre 34-Infection par VIH et syndrome d'immunodéficience acquise , Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne ,2010 ,515-543.
- [23] Jean-Jacques Lefrère, Philippe Rouger,
Agents transmissibles par transfusion, Pratique nouvelle de la transfusion sanguine (3e édition entièrement revue et actualisée), 2009, 55-71

- [24] Le VIH
<http://imagessvt.free.fr/dessins/VIH2.jpg> consulté le 14/01/2016
- [25] Vincent Dochez, Guillaume Ducarme.
Hépatites virales aiguës à Herpesviridae et grossesse : mise au point, 2015.
- [26] Organisation mondiale de la santé, 1995, ABREGÉ : Service de transfusion sanguine
- [27] Cytomegalovirus cmv,
<https://scienceforscientists.wordpress.com/tag/cytomegalovirus-cmv/consulté> le 15/01/2016
- [28] Pierre Gallian, Cécile Corbi, Joliette Coste, Élodie Pouchol, Dominique Legrand, Rémi Courbil, Pierre Tiberghien.
Risques liés aux agents transmissibles émergents qui ne font pas l'objet d'un dépistage systématique en transfusion sanguine, 23 octobre 2012
- [29] O. Garraud
Agents transmissibles non conventionnels et virus (et autres pathogènes infectieux) émergents, Transfusion Clinique et Biologique 10 (2003) 238–243
- [30] D. Dormont
La transmission des agents transmissibles non conventionnels ou prions, 1996, 26, 455-64.

- [31] P. Gallian, X. De Lamballerie, P. De Micco, G. Andreu.
Le virus West Nile : généralités et implications en transfusion sanguin.
- [32] guide transfusionnel (Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins) , 12e édition du Conseil de l'Europe, janvier 2006.
- [33] C. Trophilme, L. Nguyen
Suivi du patient transfusé, Encycl Med Chir,Traité de Médecine Akos,2-0587,2005
- [34] G. Ruggiu, J.-F. Quaranta.
Risque infectieux transfusionnel, Encycl Med Chir ,2011, 36-735-C-10
- [35] F. Garnier, F. Denis
Chapitre 29 : Incidents transfusionnels d'origine bactérienne : rôle du laboratoire , Bactériologie Médicale (2e édition largement revue et actualisée), 2011, 269-274
- [36] ANSM- Fiche technique Incompatibilité Immunologique Erythrocytaire – mai 2012
- [37] L. Nguyen, Y. Ozier,
Risques transfusionnels ,Réanimation (2008) 17, 326—338
- [38] Francis Roubinet ,
La distribution des produits sanguins labiles et le risque transfusionnel,Revue française des Laboratoires , 2003, 53-54.

- [39] P.-Y. Le Pennec
Les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels, 1996, 3, 149-155.
- [40] Jean-Yves Muller, Jacques Chiaroni, Olivier Garraud,
Sécurité immunologique des transfusions, Presse Med. 2014.
- [41] A. Bazin, C. Trophilme, J.-Y. Py, C. Caldani, G. Daurat, L. Hauser,
M.-F. Leconte des Floris, P. Moncharmont, J. Pillonel, P. Renaudier,
X. Richomme, A. Sailliol, K. Boudjedir, N. Ounnoughene, I. Sandid,
M.-P. Vo-Mai, M. Carlier,
Fiches techniques : aide à l'analyse des effets indésirables receveurs,
Transfusion Clinique et Biologique 19 (2012) 187–194.
- [42] Patrice Martin, Pr Gilles Aulagner,
la réaction du greffon contre l'hôte, Actualités Pharmaceutiques
Hospitalières, Volume 5, Issue 20, November 2009, Pages 29-35
- [43] Charline Sazio, Alexandre Ouattara,
TACO, TRALI, de quoi s'agit-il?, Le Praticien en anesthésie
réanimation (2013) 17, 169—173.
- [44] C. Droueta, K. Khoy, D. Masson, B. Bardy, C. Giannoli, V. Dubois,
Le conflit immunologique dans l'œdème pulmonaire lésionnel aigu
post-transfusionnel ou trali, Transfusion Clinique et Biologique (2011)
18, 224—229.

- [45] A. Cottereau, A. Masseur, C. Guitton, V. Betbeze, A.-S. Frot, M. Hamidou, J.-Y. Muller,
OEdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel ou Trali, *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 463–470.
- [46] A. Bazin,
Effets indésirables receveurs : fiches techniques, *Transfusion Clinique et Biologique* 17 (2010) 366–374.
- [47] J.-J. Lefrère, G. Andreu, F. Arnaud, C. Barisien, F. Bijou, J.-M. Boiron, S. Laperche, M. de Montalembert, P. Morel, Y. Ozier, T. Peyrard, T. Schneider, J.-Y. Muller,
Transfusion sanguine (II). Sécurité, pratique clinique et événements indésirables, *Encycl Med Chir*, 13-054-B-10.
- [48] J.-Y. Py,
Risques infectieux et immunologiques de la transfusion érythrocytaire, *Réanimation* 12 (2003) 564–574.
- [49] O. Garraud, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradib, B. Pozzetto, F. Cognasse,
Transfusion et inflammation : hier – aujourd’hui – demain, *Transfusion Clinique et Biologique*, 2015.

- [50] A. Chiriac, P. Demoly,
Choc anaphylactique : quoi de neuf ?, Revue française d'allergologie
50 (2010) S64–S71.
- [51] Fiche technique ANSM - Allergie - Juin 2012.
- [52] P.-M. Mertes , K. Boudjedir ,
Allergie et transfusion, Transfusion Clinique et Biologique 20 (2013)
239–242.
- [53] Marie-Hélène El Ghouzzi , Danielle Rebibo,
Transfusion et risques résiduels, revue francophone des laboratoires
,2010.
- [54] Pillonel J,Laperche S,Saura C,Desendos JC , Courouceam,
The transfusion transmitted agents group of the French society of blood
transmission ,trends in residual risk of transfusion – transmitted viral
infections in france between 1992 and2000
Transfusion 2002 ,42, 980- 988.
- [55] P.Poullin ,P Lefevre,
Produits sanguins labiles , Encycl Med Chir, anesthésie –Réanimation
2003,36-730-A-10.

- [56] Mifdal H, El Maliki B, Benchennsi N,
Dépistage et risque résiduel en transfusion sanguine au Centre national
de transfusion sanguine de Casablanca. 1er symposium international de
virologique. Marrakech 2003;2:5–10.
- [57] O. Garraud , M.-H. Elghouzzi ,
Le risque parasitaire transfusionnel : quels contrôles au regard de la
directive européenne ?, Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005)
275–285.
- [58] G. Daurat , P. Renaudier ,
Risques spécifiques de la transfusion en médecine, Transfusion
Clinique et Biologique 19 (2012) 206–211.
- [59] G. Daurat,
Le signalement et la déclaration des incidents graves de la chaîne
Transfusionnelle, Transfusion Clinique et Biologique 17 (2010) 362–
365.
- [60] M.-F. Leconte des Floris , L. Pourcelot , L. Hauser , I. Hervé , C.
Waller , L. Bardiaux , P. Morel ,
Conduite à tenir en cas d'effet indésirable receveur à l'établissement
français du sang, Transfusion Clinique et Biologique 19 (2012) 182–
186.

- [61] Guide de remplissage de la fiche d'incident transfusionnel , Transfusion Clinique et biologique 1999 ; 6 : 201-7.

- [62] I.Tazi,L.Loukhamas,N.Benchamsi,
Hémovigilance : bilan 1995–2003 Casablanca, Transfusion Clinique et Biologique,12,(2005) ,257–274

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 08

سنة : 2016

حوادث التحاقن

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: مريم اغليلة

المزودة في: 11 يونيو 1990 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تحاقن الدم – الخطر المعد للتحاقن – الخطر المناعي للتحاقن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء

{

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: زهرة لمخت

أستاذة في علم الطفيليات