

Peut-on encore diminuer les risques de la transfusion sanguine ?

Dr. M. VICARIOT - Unité d'hémovigilance, C.H.R. de BREST.

LA TRANSFUSION SANGUINE EN 1993 FAIT PEUR; A-T-ON RAISON D'AVOIR PEUR?

Depuis plusieurs dizaines d'années, nous savions que certaines maladies virales, parasitaires, bactériennes, pouvaient être transmises par transfusion. C'est ainsi que dès 1956 était pratiqué sur les dons de sang un dépistage de la syphilis, puis en 1971 le dépistage de l'antigène Hbs, marqueur de l'hépatite B. Malgré cette dernière mesure on constatait qu'il existait encore des hépatites post-transfusionnelles très préoccupantes, et dès 1983-1984 le doute apparaissait quant au risque de transmission par le sang du virus du SIDA. Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques étaient donc mis en place des mesures qui, par l'exclusion des dons de sang qui risquaient d'être contaminants, permettaient de réduire ces risques. Il s'agit de tests spécifiques des virus connus ou de tests indirects tels que le dosage des transaminases et de l'anticorps anti-Hbc.

A côté du risque de transmission par transfusion des maladies infectieuses, il ne faut pas oublier qu'il existe un risque immunologique de la transfusion. Celui-ci est dû essentiellement au risque d'apporter à un receveur, qui possède un anticorps naturel ou d'allo-immunisation, l'antigène érythrocytaire ou leucocytaire correspondant. Nous verrons que le risque immunologique est actuellement à peu près équivalent au risque infectieux.

EN 1993, QUELLES MESURES DE PRÉVENTION DU RISQUE DE TRANSMISSION VIRALE SONT APPLIQUÉES SUR LES DONNS DU SANG?

- l'interrogatoire médical du donneur, qui doit être suffisamment pédagogique pour amener celui-ci à l'auto-exclusion du don de sang s'il fait partie d'une catégorie à risque;
- les examens biologiques de prévention des hépatites virales : détection de l'antigène Hbs, anticorps anti-Hbc, de l'anticorps anti-VHC et le dosage des ALAT.
- Prévention du SIDA : anticorps VIH 1 et 2.
- Anticorps anti-HTLV 1 et 2.

Et pour la transfusion à certains malades particuliers : anticorps anti-CMV.

Il faut savoir que les performances en sensibilité et en spécificité des tests de dépistage à notre disposition s'améliorent au cours des années.

Malgré les mesures de prévention qui sont pratiquées sur chaque don de sang, le risque infectieux n'est pas nul, car il existe aussi bien pour le VIH que pour le virus de l'hépatite C une période où la sérologie reste muette alors que le donneur est déjà potentiellement contaminant. Cette période est appréciée entre 0 et 3 à 4 mois pour le VIH et pour le VHC.

Compte-tenu de l'existence de cette période où les virus ne peuvent être détectés d'une part, de la sensibilité des tests utilisés d'autre part, le risque résiduel est actuellement estimé pour l'infection à VIH post-transfusionnelle à 1/200 à 500000 produits labiles transfusés (COUROUCE, PETERSON) et pour l'infection à VHC post-transfusionnelle à 3/10000 produits labiles transfusés sur les receveurs testés avec les tests de première génération (1). Ce risque devrait diminuer maintenant que les tests de deuxième génération permettent d'éliminer plus de donneurs potentiellement contaminants. Le risque de transmission du virus de l'hépatite B est extrêmement faible, (20 receveurs potentiellement par an en France). Il reste cependant recommandé de vacciner contre l'hépatite B les patients poly-transfusés potentiels, hémophiles, hémoglobinopathies. Mais il faut savoir que malgré l'association de ces mesures de prévention des hépatites, on observe des hépatites post-transfusionnelles rares, non A, non B, non C. Dans une étude portant sur plus de 600 patients transfusés et suivis pendant au moins 4 mois, on note l'apparition de 4 hépatites non A, non B, non C.

Quel est le risque en fonction des produits utilisés?

Nous utilisons deux types de produits transfusionnels :

1° Les produits sanguins labiles (concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes, concentrés de leucocytes, plasma frais congelé).

Ces produits sont préparés à partir de dons unitaires, leur conservation est courte : 1 à 35 jours, sauf pour le plasma frais congelé qui peut être conservé jusqu'à un an. Il n'existe pas actuellement de méthode d'inactivation virale en dehors de celles qui sont mises en application sur le plasma thérapeutique.

2° Les produits stables dérivés du plasma : ceux-ci sont préparés à partir du mélange de plusieurs centaines ou milliers de dons de plasma, leur conservation est longue (2 à 5 ans), ils subissent un procédé d'inactivation virale au cours de leur préparation.

L'efficacité de l'inactivation virale des produits sanguins stables est actuellement quasi totale pour les virus à enveloppe lipidique : hépatites B et C, VIH.

L'albumine est préparée par un fractionnement à l'éthanol suivi d'un chauffage pendant 10 heures à 60°. Aucune transmission d'hépatites B et C ni de VIH n'a été décrite.

Les immunoglobulines subissent un fractionnement à l'éthanol et sont traitées à PH acide. Aucune transmission récente d'hépatites virales ni de VIH n'a été décrite.

Les fractions coagulantes (facteur VIII, facteur IX, PPSB, fibrinogène) subissent au cours de leur préparation une étape d'inactivation par solvant-détergents; l'étape solvant-détergents n'inactive pas les virus non enveloppés (Hépatite A, Parvovirus...). Aucune transmission récente d'hépatites B et C ni d'infection par le VIH n'a été décrite.

Comment réduire encore le risque infectieux des produits sanguins labiles?

La transmission de virus par transfusion se fait soit par le plasma (virémie plasmatique), soit par des cellules infectées (leucocytes principalement) selon la phase de l'infection et la répartition des virus dans le sang.

Pour les virus intra-leucocytaires : HTLV 1 et 2, CMV, HIV 1 et 2 pendant la phase pré-sérologique, l'utilisation de produits sanguins cellulaires déleucocytés permet vraisemblablement de diminuer le risque de transmission virale. En effet, les techniques de déleucocytation par filtration permettent d'obtenir maintenant des produits cellulaires (concentrés de globules rouges et concentrés de plaquettes) très purifiés qui contiennent moins de 1 million de leucocytes par unité. L'efficacité de ces produits pour réduire le risque de contamination par le Cytomégalo virus (CMV) a été montrée. L'analyse de 8 études (2) portant sur 239 malades immuno-supprimés : leucémies aiguës, nouveaux-nés, greffes de moelle, et transfusés avec des concentrés de globules rouges et de plaquettes déleucocytés ne montre aucun cas de séroconversion à CMV post-transfusionnelle. La fréquence des séroconversions à CMV chez 419 patients présentant les mêmes pathologies et transfusés avec des produits sanguins standard était de 22 %.

En ce qui concerne la transmission du HTLV et du VIH pendant la phase intraleucocytaire, il n'y a pas actuellement de preuves scientifiques qui permettent d'affirmer la diminution du risque infectieux. Plusieurs études ont montré par des techniques de coculture et d'amplification génomique que la déleucocytation permet une réduction de la charge virale d'un produit sanguin d'un donneur séropositif pour le VIH (3).

Pour le HTLV, une étude japonnaise, pays où la fréquence de l'infection par le HTLV est de 1 % chez les donneurs de sang, a montré que le virus n'était pas complètement éliminé par filtration (4). Là aussi on peut penser que si la déleucocytation est insuffisante pour éliminer complètement le virus HTLV 1, elle peut contribuer à une diminution du risque de transmission de ce virus.

Les produits sanguins cellulaires déleucocytés apportent certainement une plus grande sécurité en matière de réduction du risque viral post-transfusionnel.

Ils sont recommandés plus particulièrement :

- chez les malades atteints d'hémopathie maligne ou de tumeur solide traités par chimiothérapie aplasiant;
- dans les transplantations d'organes;
- chez les malades immuno-déprimés : déficits constitutionnels et acquis, prématurés, transfusions in utero;
- chez le nouveau-né et l'enfant;
- dans la pathologie obstétricale;
- dans la chirurgie traumatique des sujets jeunes.

Afin de réduire le risque de contamination virale par les produits cellulaires pour lesquels il n'existe pas à ce jour de technique d'inactivation virale, il est recommandé de limiter le nombre de donneurs à l'origine d'une transfusion : plaquettes de donneurs uniques à la place de concentrés de plaquettes préparés à partir de plusieurs donneurs, par exemple.

En ce qui concerne les virus transmis par le plasma :

Deux procédés de réduction virale du plasma frais congelé sont actuellement mis en œuvre : la pasteurisation encore en développement et la méthode solvant-détergents qui est disponible depuis l'été 1992. Cette méthode de réduction virale est totalement efficace sur les virus à enveloppe lipidique : VIH, hépatites B et C, on sait qu'elle n'inactive pas les virus non enveloppés. Cette technique est mise en application dans un centre de fractionnement, à partir de mélanges de 100 dons de plasma de plasmaphérèse, ce qui présente l'inconvénient de multiplier le risque de transmission d'un virus qui ne serait pas inactivé (Hépatite A, Parvovirus...).

Le plasma dit " sécurisé " est un plasma provenant d'un don unique, qui est mis en quarantaine jusqu'à ce que le donneur revienne 3 ou 4 mois plus tard pour un nouveau don au cours duquel les sérologies virales seront pratiquées à nouveau. Le plasma sécurisé ne sera distribué que lorsque ces examens se seront avérés négatifs. Ce produit ne subit donc aucune étape d'inactivation virale particulière mais le délai de quarantaine permet de mettre à l'abri du risque de contamination lié à la fenêtre sérologie muette.

On peut utiliser aussi du plasma solidarisé avec le concentré de globules rouges issu du même don, qui seront distribués ensemble lorsqu'un malade devra être transfusé à la fois avec des concentrés de globules rouges et du plasma frais congelé. On diminue ainsi le nombre de donneurs à l'origine d'une transfusion.

Malgré le contrôle rigoureux de tous les dons, malgré l'application de nombreuses méthodes d'inactivation virale, le risque de transmission virale par les produits sanguins, même s'il est actuellement extrêmement faible, n'est pas nul.

Pour réduire encore ce risque, il faut limiter l'utilisation des produits sanguins à leurs véritables indications. Il ne faut pas oublier, dans la chirurgie programmée, d'envisager l'inclusion de certains malades dans des protocoles d'auto-transfusion.

Mais le risque immunologique des transfusions ne doit pas être oublié.

Une étude américaine (5) réalisée sur 100 millions d'unités de globules rouges transfusées entre 1976 et 1985 à 30 millions de receveurs, recense 184 décès dus à des accidents immunologiques, soit 0,6 pour 100 000 malades transfusés. Parmi ces accidents, 131 soit 70 % sont dus à des accidents par incompatibilité ABO.

Ces chiffres sont à rapprocher du risque infectieux résiduel concernant le VIH.

La grande majorité de ces accidents, et en particulier les accidents par incompatibilité ABO pourrait être évitée si les règles de sécurité immunologique des transfusions sanguines étaient respectées. Plusieurs circulaires ministérielles : 17 mai 1985, 15 janvier 1992, ont précisé ces règles :

- Le groupage sanguin doit être pratiqué sur deux prélèvements différents, l'identité du patient (nom, prénom, date de naissance) doit être rigoureusement précisée.
- Une recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires doit être pratiquée avant toute première transfusion et 10 à 15 jours après une série de transfusions.

- L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire.
- La vérification ultime au lit du malade qui doit être effectuée, sous la responsabilité directe du médecin qui réalise la transfusion, avant toute transfusion. Celle-ci permet de vérifier la compatibilité dans le système ABO du sang du receveur et du sang à transfuser.
- La détermination des phénotypes érythrocytaires qui doit être pratiquée en cas d'existence d'anticorps irréguliers, chez les sujets de sexe féminin non ménopausés afin d'éviter une allo-immunisation dans les systèmes Rhésus et Kell, chez les patients polytransfusés potentiels (en sachant que les systèmes impliqués dans l'allo-immunisation sont essentiellement les systèmes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, Ss) et lorsqu'une transplantation est prévue.

Il est donc important de savoir que le risque immunologique des transfusions existe, que le risque majeur est le risque d'accident par incompatibilité ABO et que celui-ci peut approcher de zéro si la vérification ultime au lit du malade est pratiquée correctement de façon systématique avant toute transfusion.

CONCLUSION

Le risque infectieux lié à la transfusion est actuellement extrêmement faible ; tout est pour le réduire au maximum comme celui de toute thérapeutique, il n'est pas nul. Le risque d'accident immunologique de transfusion est équivalent au risque infectieux ; il ne doit pas être perdu de vue et les mesures de prévention de ce risque doivent être appliquées rigoureusement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Donahue J.G. et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* (1992) ; 327-373.
2. Andreu G., Marinière A. M., Fretz C., Emile J.F et le groupe CMV de la SNTS. Infections à cytomégalovirus post-transfusionnelles : incidence et moyens de prévention. *Rev. Fr. Transf. Hémobiol.* (1991) ; 34 : 213-232.
3. Rawal B., Benedict Yen T. S., Vyas G. N., Bush M. Leukocyte filtration removes infectious particulate debris but not free virus derived from experimentally lysed HIV-infected cells. *Vox Sang.* (1991) ; 60 : 214-218.
4. Sekigushi S., Takahashi TA., Yano M., Ikeda H. Effet de la déleucocytation sur la transmission HTLV I par transfusion. XVèmes journées d'Hématologie de l'Hôtel-Dieu, Paris (1990) ;
5. Sazama K. Reports of 335 transfusion-associated deaths : 1976 through 1985. *Transfusion* (1990) Sep 30(7) : 583-590.