Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Réanimation 12 (2003) 575–579
Réanimation
www.elsevier.com/locate/reaurg

Rapport d'expert

Complications non infectieuses et non immunologiques des transfusions érythrocytaires

Non infectious and non immunological side effects of red blood cells transfusions

A. Mercat *

Département de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49033 Angers cedex 01, France

Reçu le 23 août 2003 ; accepté le 29 septembre 2003

Résumé

Les transfusions érythrocytaires peuvent être responsables de la survenue d'un œdème pulmonaire hémodynamique ou lésionnel. Les œdèmes pulmonaires lésionnels induits par les transfusions sont souvent méconnus. Ils sont secondaires à une activation des leucocytes du receveur induite par des anticorps antileucocytes ou des médiateurs lipidiques présents dans les produits transfusés. Les transfusions massives sont associées à des risques spécifiques : hypothermie, toxicité du citrate, dyskaliémie, coagulopathie de dilution. L'autotransfusion per- ou postopératoire du sang épanché pose le problème de l'éventuelle contamination du sang transfusé par des cellules et/ou des substances biologiquement actives.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Red blood cells transfusion can cause both hemodynamic pulmonary edema and acute lung injury. Transfusion related acute lung injury (TRALI) is frequently unrecognized. TRALI is due to recipient's leukocytes activation induced by antibody directed against leukocytes or by reactive lipid products generated during blood storage. Massive transfusions are associated with specific risks: hypothermia, citrate toxicity, dyskalemia, dilutional coagulopathy. Per or postoperative autotransfusion of retrieved blood raises the question of the possible contamination of the transfused blood with cells or bioactive products.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Transfusion ; Transfusion massive ; Autotransfusion ; Œdème pulmonaire ; Œdème aigu du poumon ; Effets indésirables

1. Introduction

Les complications non infectieuses et non immunologiques des transfusions érythrocytaires sont dominées par le risque d'œdème pulmonaire hémodynamique ou lésionnel. Les autres complications ne sont rencontrées que dans le cadre des transfusions massives, définies par la transfusion sur une période de moins de 24 heures d'un volume équivalent à plus d'une masse sanguine. La transfusion de sang autologue récupéré en période per ou postopératoire pose des problèmes très spécifiques.

2. Œdème pulmonaire hémodynamique

La transfusion de globules rouges peut se compliquer de la survenue d'un œdème pulmonaire hémodynamique. Cet œdème pulmonaire est attribué essentiellement à l'augmentation de précharge liée au volume transfusé mais également à une augmentation de postcharge secondaire à l'augmentation de la viscosité sanguine induite par l'élévation de l'hématocrite [1].

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : almercat@chu-angers.fr (A. Mercat).

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.reaurg.2003.09.012

Les données récentes rapportées par les systèmes d'hémovigilance français et québécois situent l'incidence des œdèmes pulmonaires hémodynamiques post-transfusionnels entre 30 et 45/100 000 patients transfusés [2]. Ces données, issues de systèmes de surveillance par déclaration, sous-estiment très probablement le risque réel. Des incidences beaucoup plus élevées ont été observées dans des populations particulières. Ainsi, une incidence de 1 % a été observée dans une étude portant sur des patients âgés hospitalisés pour une intervention de chirurgie orthopédique [3].

Le risque d'œdème pulmonaire hémodynamique post-transfusionnel est, bien évidemment, plus élevé en cas d'insuffisance cardiaque diastolique et/ou systolique. Du fait du développement, lors de l'anémie chronique, d'un état hémodynamique hyperkinétique, ce risque serait plus important en cas d'anémie chronique et profonde [1,3]. Même s'il n'est pas démontré que l'âge soit un facteur de risque indépendant, les sujets âgés apparaissent particulièrement exposés. Ainsi, dans l'étude précédemment citée, les patients ayant présenté un œdème pulmonaire hémodynamique post-transfusionnel étaient âgés de 87 ans en moyenne contre 77 ans pour les patients indemnes [3]. Dans la plupart des cas, l'œdème pulmonaire survient après transfusion de volumes modérés (un ou deux concentrés globulaires) [2].

L'utilisation de débits de transfusion lents permet de réduire l'ampleur de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion induite par la transfusion. Ainsi, dans une étude ayant comparé trois débits de transfusion, l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion induite par la transfusion d'un concentré globulaire était d'autant plus faible que le débit était lent : 16 % en moyenne pour un débit de 2 ml par minute vs 21 % pour un débit de 5 ml par minute et 32 % pour un débit de 10 ml par minute [4]. Des débits de transfusion lents (2,5 à 2 voire même 1 ml/kg par heure) pourraient donc, chez les sujets à risque, réduire le risque d'œdème pulmonaire hémodynamique post-transfusionnel. Les autres méthodes préventives proposées consistent à administrer une diurétique de l'anse (furosémide) ou des dérivés nitrés [5,6]. Il a été proposé de réaliser des transfusions isovolémiques en associant à la transfusion une plasmaphérèse d'un volume équivalent au volume transfusé [7]. Les contraintes matérielles inhérentes à cette technique en limite considérablement la faisabilité.

3. Œdème pulmonaire lésionnel

La transfusion peut se compliquer d'un œdème pulmonaire lésionnel responsable d'insuffisance respiratoire aiguë désignée, dans la littérature anglo-saxonne, par l'acronyme TRALI pour « transfusion related acute lung injury » [3]. Le TRALI peut compliquer toute transfusion de produit sanguin contenant du plasma même en faible quantité comme c'est le cas pour les concentrés globulaires.

Du fait de sa méconnaissance, l'incidence du TRALI est très probablement sous-estimée [2,8]. En 1985, Popovsky et al. rapportent une incidence d'un pour 5000 transfusions (16 pour 10 000 patients transfusés) [9]. Dans une population de patients chirurgicaux, cette incidence a été évaluée à quatre pour 10 000 patients transfusés [10]. Plus récemment, Silliman et al. ont rapporté 90 cas de TRALI pour 119 093 unités transfusées (7,5 cas pour 10 000 transfusions) tout type de produits confondus [11]. Pour les concentrés globulaires, l'incidence des TRALI était, dans cette étude, de 2,3 pour 10 000 concentrés globulaires transfusés. Le TRALI peut être observé à tous les âges et avec la même incidence dans les deux sexes. La mortalité du TRALI n'est pas précisément connue, elle serait comprise entre 5 et 10 % [3]. Dans l'étude anglaise « SHOT », quatre des 22 décès en rapport avec des transfusions étaient secondaires à un TRALI [12].

La physiopathologie du TRALI n'est pas parfaitement élucidée et n'est très probablement pas univoque [9,11]. Le mécanisme le plus couramment proposé fait intervenir des anticorps antileucocytes [8,9,13]. Ces anticorps, proviennent, le plus souvent, du donneur et se fixent sur les polynucléaires neutrophiles circulants et marginés du receveur. Un mécanisme inverse (interaction entre anticorps du receveur et polynucléaires du donneur) est possible mais serait beaucoup plus rare notamment du fait de la déleucocytation des produits sanguins. Dans la plupart des cas, ces anticorps sont dirigés contre des antigènes du système HLA. Plus rarement, il s'agit d'anticorps dirigés contre des systèmes antigéniques propres aux polynucléaires neutrophiles (système des groupes NA1/NA2 et NB1/NB2) [14]. L'interaction anticorps–leucocytes marginés dans la circulation pulmonaire serait à l'origine d'une activation locale de la cascade inflammatoire responsable des lésions endothéliales et donc de l'œdème pulmonaire [15]. L'immunisation contre les hématies fœtales pendant la grossesse est la principale cause d'apparition d'anticorps anti-HLA. Ainsi, le risque de TRALI serait, théoriquement, plus élevé avec des produits sanguins issus de donneuses multipares. Ce point n'a cependant jamais été formellement démontré. Un schéma physiopathologique alternatif a récemment été proposé [11,16]. Selon ce schéma, le TRALI pourrait être lié à la présence dans le produit transfusé de substances lipidiques (lysophosphatidylcholines) générées lors de la conservation des produits sanguins incriminés. Ces substances seraient capables de stimuler les polynucléaires neutrophiles du receveur à condition que ceux-ci aient été préalablement activés par un stimulus non spécifique (sepsis, polytraumatisme, circulation extracorporelle, ...). Ce schéma physiopathologique ferait des patients de réanimation des sujets à haut risque de TRALI. Ce point reste cependant à démontrer. Une augmentation du risque de TRALI avec la durée de conservation préalable du produit transfusé a été suggérée dans deux études menées par le groupe d'investigateurs ayant proposé ce schéma physiopathologique [11,16]. Ces mêmes investigateurs ont par ailleurs rapporté un lien entre la durée de conservation préalable des produits transfusés et le risque de survenue d'une défaillance multiviscérale chez des patients polytraumatisés [17].

Le TRALI se manifeste par un tableau non spécifique d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique avec opacités

alvéolo-interstitielles bilatérales parfois associée à une fièvre et/ou une hypotension artérielle [3,8,9]. Ce tableau d'installation brutale survient dans les minutes ou dans les heures qui suivent la transfusion. Le délai séparant la transfusion de la survenue des premiers signes respiratoires est inférieur à six heures, il est le plus souvent d'une à deux heures. La gravité de l'insuffisance respiratoire est très variable. Dans la série rapportée par Popovsky et al., le recours à la ventilation mécanique a été nécessaire dans 70 % des cas [9]. L'évolution habituelle est une régression rapide, la plupart des patients ventilés peuvent être extubés dans les 48 heures. Le principal argument diagnostic est la relation chronologique avec la transfusion. Outre l'œdème pulmonaire de surcharge, les principaux diagnostics différentiels sont toutes les autres causes d'œdème pulmonaire lésionnel (inhalation, pneumopathie, sepsis, ...). Le diagnostic peut être étayé par une enquête immunologique visant à documenter la présence, chez le donneur, d'anticorps antileucocytes dirigés contre des antigènes présents chez le receveur [8].

Le traitement symptomatique du TRALI ne comporte aucune particularité (oxygénothérapie, ventilation mécanique). L'intérêt des corticoïdes, aussi bien à titre préventif que curatif, n'est pas démontré.

Toute suspicion de TRALI doit faire l'objet d'un signalement en hémovigilance. Le patient concerné ne devra plus être transfusé avec un quelconque produit sanguin contenant du plasma issu du même donneur. Il ne semble pas exister de risque particulier de récidive de TRALI lors de transfusions ultérieures de produits issus de donneurs différents même si quelques cas de récidives de TRALI ont été rapportés [18]. L'enquête d'hémovigilance pourra éventuellement aboutir à l'éviction définitive du donneur du système de don de sang [19].

On ne dispose d'aucune donnée portant spécifiquement sur le risque de TRALI chez les patients de réanimation. Dans l'étude multicentrique canadienne ayant comparé deux stratégies transfusionnelles, l'incidence des syndromes de détresse respiratoire aiguë était plus élevée dans le bras « libéral » (11,4 vs 7,7 % dans le bras « restrictif », $p = 0{,}06$) [20]. Mais rien ne permet d'attribuer au TRALI tout ou partie de cette différence.

4. Hypothermie

La transfusion sur une courte période d'un volume important de produits sanguins froids peut participer à la survenue d'une hypothermie [21]. Cette hypothermie aggrave la coagulopathie associée aux transfusions massives et majore le risque d'infection nosocomiale postopératoire. Ce risque d'hypothermie est particulièrement important chez le polytraumatisé et/ou le sujet anesthésié. Lors des transfusions massives, elle doit être prévenue par le réchauffement des produits transfusés. Les réchauffeurs de lignes de perfusion actuellement disponibles permettent d'obtenir une température stable de 34° et ce pour des débits allant jusqu'à 150 ml par minute voire même 500 ml par minute pour certains modèles [22]. Ces dispositifs de réchauffement doivent être précisément calibrés et surveillés. En effet, un chauffage excessif (> 40°) peut être responsable d'une hémolyse. Ce risque doit faire proscrire le réchauffement par immersion des concentrés globulaires dans un bain-marie de température non contrôlée.

5. Toxicité du citrate

Une solution de citrate est utilisée comme anticoagulant lors du prélèvement et de la conservation des produits sanguins. Le citrate agit en chélatant le calcium. Un apport massif de citrate peut donc entraîner une chute importante du taux de calcium ionisé [23]. Cette hypocalcémie peut parfois être symptomatique (tétanie, troubles du rythme).

En fait, la très faible quantité de citrate contenue dans les concentrés globulaires actuels (environ 30 ml de la solution citrate-phosphate-dextrose par concentré globulaire) rend le risque d'hypocalcémie négligeable y compris en cas de transfusion massive. Chez l'adulte, les seuls exceptions sont les transfusions massives chez l'insuffisant hépatique (greffe hépatique) qui nécessitent une surveillance du taux plasmatique de calcium ionisé et l'apport, sur une voie veineuse différente de celle utilisée pour les transfusions, d'un sel de calcium en cas d'hypocalcémie avérée. Un apport préventif de calcium n'est jamais justifié.

Le citrate étant métabolisé par le foie en bicarbonate, l'apport de quantités importantes de citrate à l'occasion de transfusions massives, peut être responsable d'une alcalose métabolique [24].

La chélation du magnésium par le citrate peut être responsable d'une hypomagnésémie dont l'impact clinique n'est pas clairement démontré [25].

Il convient de rappeler qu'il ne faut en aucun cas, sous peine de voir apparaître une thrombose, perfuser sur la même ligne de perfusion, un concentré globulaire et une solution contenant du calcium comme le ringer-lactate, par exemple.

6. Dyskaliémies

Il existe, au cours de la conservation des concentrés globulaires, une augmentation progressive du taux de potassium extracellulaire. Au cours des transfusions massives, cet apport de potassium peut participer à la survenue d'une hyperkaliémie parfois menaçante notamment en cas d'acidose et d'insuffisance rénale associées [26].

Cependant, les transfusions massives sont le plus souvent associées à une hypokaliémie attribuée à l'alcalose métabolique et aux catécholamines endogènes [27].

7. Anomalies de la coagulation

Au cours des hémorragies graves, la compensation des pertes sanguines par des concentrés globulaires associés à

des cristalloïdes ou des colloïdes artificiels induit une dilution progressive des protéines de la coagulation [22,28]. Cette coagulopathie de dilution peut aggraver un déficit préalable lié soit à une insuffisance hépatique soit à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui complique fréquemment les chocs hémorragiques ou traumatiques. Ce risque justifie, au cours des transfusions massives, la surveillance régulière du temps de Quick (TQ), du temps de céphaline activé (TCA) et du taux de fibrinogène [29]. Un apport de facteurs de la coagulation sous la forme de plasma frais congelé (10–15 ml/kg) est recommandé dès lors que le TQ et/ou le TCA est supérieur à 1,5 fois le témoin ou que le fibrinogène est inférieur à 1 g/l [29].

8. Thrombopénie

La dilution secondaire à la transfusion massive de produits sanguins dépourvus de plaquettes participe à la survenue de la thrombopénie fréquemment observée lors des chocs hémorragiques [22,30]. Ce risque justifie, au cours des transfusions massives, la surveillance régulière du taux de plaquettes. La transfusion de plaquettes est justifiée en cas de thrombopénie inférieure à 50 000/mm^3 associée à la persistance du saignement [22].

9. Complications de l'autotransfusion per et postopératoire du sang épanché

Les complications et contre-indications de ces techniques ont récemment fait l'objet d'une analyse détaillée dans le cadre des recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) [31].

La réinjection de sang aspiré lors d'une intervention chirurgicale ou récupéré dans un système de drainage postopératoire, expose, au moins au plan théorique, à des risques spécifiques liés à l'éventuelle contamination du produit transfusé.

La présence de plaquettes activées et/ou de facteurs de la coagulation pourrait exposer à un risque de CIVD et/ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë [32]. La responsabilité de l'autotransfusion dans la survenue de ce « salvaged blood syndrome » a cependant été remise en cause [33]. La transfusion de quantités importantes de sang contenant des hématies hémolysées pourrait exposer au risque d'insuffisance rénale aiguë. Ce risque est réduit par le lavage des hématies avant transfusion [31]. En chirurgie carcinologique, le risque théorique est celui de la présence dans le sang récupéré et transfusé de cellules tumorales et donc de la majoration du risque métastatique. La contamination par des résidus de colle biologique expose au risque de thrombose vasculaire, l'utilisation de ces colles contre-indique donc formellement cette technique [31].

L'autotransfusion postopératoire du sang récupéré dans les systèmes de drainage ne concerne que la chirurgie cardiaque et orthopédique. Le sang ainsi récupéré, exempt de fibrinogène et de thrombine est incoagulable. Il est en revanche, riche en produits de dégradation de la fibrine. Les diverses études publiées ont montré que cette technique induisait une augmentation transitoire du taux de produits de dégradation de la fibrine ou de D-dimères mais pas de CIVD [34,35]. Du fait de l'activation des leucocytes au cours de la récupération du sang, il existe un risque théorique de réinjection de médiateurs pro-inflammatoires. Ce risque apparaît faible pour des volumes inférieurs à 500 ml et pourrait être réduit par la réalisation d'un lavage des globules rouges avant réinjection [31]. Les particules lipidiques et les fragments osseux de grosse taille sont arrêtés par les filtres de 40 μm. La contamination du sang réinjecté par des particules lipidiques de plus petite taille n'a pas d'impact clinique démontré [31].

Aucun système de filtre et ou de lavage ne permet d'éliminer totalement les bactéries. Cette technique reste donc formellement contre-indiquée en cas de chirurgie en milieu septique.

Références

[1] Grossman W, Braunwald E. High-cardiac output states. 3rd ed. In: Braunwald E, editor. Heart disease A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1988. p. 778–92.

[2] Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. Transfus Med Rev 2003;17: 120–62.

[3] Popovsky MA. Transfusion and lung injury. Transfus Clin Biol 2001; 8:272–7.

[4] Nand N, Gupta SP, Gupta MS. Hemodynamic evaluation of blood transfusion in chronic severe anemia with special reference to speed of transfusion. Jpn Heart J 1985;26:759–65.

[5] Gupta SP, Nand N, Gupta MS, Mohan JC. Haemodynamic changes following blood transfusion in cases of chronic severe anemia: increased safety with simultaneous furosemide administration. Angiology 1983;34:699–704.

[6] Varriale P, Kwa RP, Vyas P. Intravenous nitroglycerin in transfusion therapy for severe anemia. Association with congestive heart failure. Arch Intern Med 1984;144:401–2.

[7] McLeod BC, Reed S, Viernes A, Valentino L. Rapid red cells transfusion by apheresis. J Clin Apheresis 1994;9:142–6.

[8] Popovsky MA, Chaplin HC, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: A neglected, serious complication of hemotherapy. Transfusion 1992;32:589–92.

[9] Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1985;25:573–7.

[10] Weber JG, Warner MA, Moore SB. What is the incidence of perioperative transfusion-related acute lung injury? Anesthesiology 1995; 82:789.

[11] Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003;101:454–62.

[12] Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. BMJ 1999;319:16–9.

[13] Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 2001;41:1244–8.

[14] Van Buren NL, Stroncek DF, Clay ME, McCullough J, Dalmasso AP. Transfusion-related acute lung injury caused by an NB2 granulocyte-specific antibody in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 1990;30:42–5.
[15] Dry SM, Bechard KM, Milford EL, Churchill WH, Benjamin RJ. The pathology of transfusion-related acute lung injury. Am J Clin Pathol 1999;112:216–21.
[16] Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroneck DF, Popovsky MA, Caldwell SA, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1997;37:719–26.
[17] Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. Am J Surg 1999;178:570–2.
[18] Win N, Montgomery J, Sage D, Street M, Duncan J, Lucas G. Recurrent transfusion-related acute lung injury. Transfusion 2001;41:1421–5.
[19] Kopko PM, Marshall CS, MacKensie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. Report of a clinical look-back investigation. Jama 2002;287:1968–71.
[20] Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomised, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999;340: 409–17.
[21] Donaldson MD, Seaman MJ, Park GR. Massive blood transfusion. Br J Anaesth 1992;69:621–30.
[22] Haberer JP. La transfusion massive. In: Pourriat JL, Martin C, editors. Principes de réanimation chirurgicale. Paris: Arnette Blackwell; 1995. p. 773–80.
[23] Dzik WH, Kirkley SA. Citrate toxicity during massive blood transfusion. Transfus Med Rev 1988;2:76–94.
[24] Driscoll DF, Bristian BR, Jenkins RL, Randall S, Dzik WH, Gerson B, et al. Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. Crit Care Med 1987;15: 905–8.
[25] McLellan BA, Reid SR, Lane PL. Massive blood transfusion causing hypomagnesemia. Crit Care Med 1984;12:146–7.
[26] Bucol KD, Short CD. Transfusion-induced hyperkalemia. Anesthesiology 1991;74:1168–9.
[27] Carmichael D, Hosty T, Kastl D, Beckman D. Hypokalemia and massive transfusion. South Med J 1984;77:315–7.
[28] Murray DJ, Pennel BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. Anesth Analg 1995;80:336–42.
[29] Hellstern P, Haubelt H. Indications for plasma in massive transfusion. Thromb Res 2002;107:S19–22.
[30] Noe DA, Graham SM, Luff R, Sohmer P. Platelet counts during rapid massive transfusion. Transfusion 1982;22:392–5.
[31] AFSSAPS. Transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation. Available from: URL: http//afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/tpf.htm.
[32] Bull BS, Bull MH. The salvaged blood syndrome: a sequel to mechanochemical activation of platelets and leucocytes? Blood Cells 1990; 16:215–23.
[33] Tawes RL, Duvall TB. Is the "salvaged-cell syndrome" myth or reality? Am J Surg 1996;172:172–4.
[34] Griffith LD, Billman GF, Daily PO, Lane TA. Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing the infusate. Ann Thorac Surg 1989;47:400–6.
[35] Rosencher N, Vassilieff V, Tallet F, Toulon P, Leoni J, Tomeno B, et al. Comparaison des dispositifs Orth-Evac™ et Solcotrans Plus™ pour l'autotransfusion du sang drainé après arthroplastie totale du genou. Ann Fr Anesth Réanim 1994;13:318–25.