

Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs

La réaction hypotensive transfusionnelle (RHT)

Qu'est ce qu'une Réaction Hypotensive Transfusionnelle et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?.....	2
Quand suspecter une RHT et comment en faire le diagnostic ?.....	3
Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?.....	5
Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?.....	7
Quelle procédure d'information et de notification appliquer?.....	9
Glossaire.....	10

Qu'est ce qu'une Réaction Hypotensive Transfusionnelle (RHT) et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

Définition de la RHT

La RHT fait partie des effets indésirables receveurs (EIR) survenant au cours ou au décours immédiat d'une transfusion. Elle est caractérisée par la survenue d'une chute d'au moins 30 mm Hg de la pression artérielle systolique et/ou diastolique. Celle-ci peut être accompagnée d'autres signes cliniques résultant de cette chute et de ses conséquences sur l'oxygénation tissulaire (dyspnée, angoisse, hypothermie, sueurs, tachycardie, marbrures, perte de connaissance, nausée et vomissements, ...). Le tableau peut être celui d'un état de choc suffisamment grave pour représenter une menace vitale immédiate et justifier des manœuvres de réanimation active.

L'hypotension artérielle étant un signe clinique retrouvé dans de nombreuses autres catégories diagnostiques d'EIR, une suspicion de RHT correspond avant tout à un diagnostic d'exclusion de ces autres catégories, qui sont majoritaires.

C'est pour cette raison que cette catégorie diagnostique n'a pas été individualisée jusqu'alors dans l'hémovigilance française, alors qu'elle l'est dans la littérature. Ce manque a été corrigé lors de l'évolution de l'outil e-fit.

Physiopathologie

Un premier mécanisme physiopathologique a été décrit voici plusieurs années chez des patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou transfusés avec un filtre présentant une charge électrique négative. Le contact du sang transfusé avec ce type de matériel provoque une production immédiate de bradykinine à partir des précurseurs présents dans le produit sanguin. Les sujets traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont une métabolisation très altérée de cette bradykinine qui va donc s'accumuler chez le receveur et entraîner l'EIR.

Un mécanisme similaire est retrouvé chez des sujets présentant des anomalies du métabolisme de la bradykinine.

De même, d'autres matériels transfusionnels ont été mis en cause comme les réchauffeurs de sang.

Ce mécanisme n'expliquant pas tous les cas rencontrés, le second mécanisme invoqué est l'accumulation de cytokines ou de produits biologiques actifs dans le produit sanguin labile (PSL) transfusé. Il semble acquis, compte tenu de la durée de vie très courte de la bradykinine et de ses dérivés actifs, qu'il ne s'agit pas de ses métabolites.

Un autre mécanisme plus « physiologique » pourrait être une vasodilatation réflexe lors de l'apport de PSL (effet volume pour tous les PSL, mais aussi effet oxygène et gaz carbonique pour les Concentrés de Globules Rouges [CGR] spécifiquement) chez des patients en état d'hypovolémie et de vasoconstriction.

Compte tenu de la fréquence plus importante des hypotensions artérielles observées dans d'autres catégories diagnostiques d'EIR, il ne faut pas non plus écarter l'hypothèse d'une forme fruste, dissociée ou débutante de l'une d'entre elles.

Quand suspecter une RHT et comment en faire le diagnostic ?

Diagnostic positif

La RHT sera suspectée devant un receveur qui va présenter une hypotension artérielle significative, avec une chute d'au moins 30 mm Hg de la pression artérielle systolique (PAS) et/ou diastolique (PAD).

Cette définition est celle de la Société Internationale de Transfusion Sanguine. Elle corrige désormais celle donnée par l'ancien guide de remplissage de la FEIR (chute de 20 % de la pression artérielle).

Les nombreuses définitions de l'état de choc, comme par exemple la PAS < 90 mm Hg ou sa chute de plus de 30 %, peuvent également être utilisées car elles se superposent le plus souvent avec la définition retenue.

L'hypotension va survenir majoritairement pendant la transfusion du PSL, le plus souvent pendant la première demi-heure. Seulement 20 à 25 % des cas surviennent après la fin de la transfusion du PSL et se concentrent sur les deux premières heures

Le tableau clinique de la RHT se limitera à l'hypotension environ une fois sur trois. Sinon, il comprendra des signes cliniques liés à l'hypotension elle-même ou à ses effets physiopathologiques : dyspnée, angoisse, hypothermie, sueurs, tachycardie, marbrures, perte de connaissance, nausée et vomissements, vertiges, douleurs. La présence d'un tableau riche dans un contexte aigu conduira à un constat d'état de choc ou de collapsus.

La RHT est un EIR généralement menaçant, qui nécessitera une prise en charge active du patient et une surveillance accrue.

Tous les types de produits sanguins labiles peuvent donner lieu à une RHT, avec peut-être une fréquence légèrement accrue pour les produits plaquettaires.

L'introduction de la déleucocytation systématique in process n'a pas été évaluée du point de vue de la survenue de la RHT. Du fait d'un des mécanismes physiopathologiques basé sur l'accumulation de cytokines dans le produit sanguin, un lien pourrait exister entre l'âge du produit transfusé et l'incidence de RHT, ainsi qu'un effet favorable de la déleucocytation, voire du remplacement du plasma par des milieux de conservation. Ces points restent à confirmer par des études *ad hoc*.

Diagnostic différentiel

La RHT est un diagnostic d'exclusion :

- avec un diagnostic d'EIR dans un contexte fébrile :
 - infection bactérienne transmise par transfusion,
 - infection bactérienne intercurrente,
 - réaction fébrile non hémolytique,
- avec un diagnostic d'EIR allergique,
- avec un diagnostic d'EIR immunologique et/ou hémolytique :
 - incompatibilité immunologique érythrocytaire,
 - incompatibilité immunologique non érythrocytaire,
 - TRALI (*Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue -Transfusionnel*),
 - hémolyse non immunologique,
- avec un EIR dans un contexte cardiogénique,
- avec un EIR dans un contexte hypovolémique.

En l'état actuel de la science, la biologie n'intervient pas dans la démarche d'exclusion. Le dosage de métabolites du système des kinines, aussi bien chez le receveur que dans le produit transfusé ou chez le donneur, paraît inutile compte tenu de leur faible durée de vie.

Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter?

Attitude vis à vis du receveur

Elle relève de la responsabilité du clinicien qui a en charge le patient et sa transfusion. Compte tenu de la rapidité d'installation des signes et de leur gravité potentielle, la qualité de la surveillance mise en œuvre et celle de la prise en charge de la RHT sont essentielles.

L'arrêt de la transfusion est impératif pour éviter d'aggraver la situation du patient, puisque le mécanisme de la réaction peut être lié au produit transfusé. Le débranchement de la transfusion en cours doit se faire en suivant le protocole présenté dans la fiche technique IBTT (Infection Bactérienne Transmise par Transfusion).

Si la poursuite des transfusions est nécessaire, elle se fera avec de nouveaux PSL et sous une surveillance très rapprochée.

Si le patient a déjà rencontré ce type d'EIR, la récurrence est loin d'être une fatalité puisque l'incident est le plus souvent lié au produit lui-même. Le médecin jugera de l'intérêt d'une prémédication éventuelle lors des épisodes transfusionnels futurs. Seuls les cas récurrents chez des patients traités par enzyme de conversion de l'angiotensine et devant subir des aphaèreses thérapeutiques ont fait l'objet de protocoles étudiant avec un certain succès un inhibiteur de la kallikréine (Nafamostat mesilate) ou un agent bloquant du récepteur de la bradykinine (Icatibant).

Attitude vis à vis du(des) produit(s)

Blocage des autres PSL du don incriminé

S'il s'agit d'un don ayant donné plusieurs PSL susceptibles d'être transfusés à différents patients (CGR + CPS, CPA séparé), il est souhaitable de bloquer le(s) produit(s) restant en stock dans l'attente des premières investigations (microbiologie éventuelle du produit, caractérisation de l'EIR et imputabilité du produit). Il appartient à l'hémovigilant de l'ETS de prendre la décision de leur utilisation ou non.

Au cas où l'autre PSL issu du don aurait déjà été utilisé, le questionnement d'un médecin de l'ES est nécessaire pour vérifier l'absence d'un autre EIR.

S'il s'agit d'un don ayant donné plusieurs PSL susceptibles d'être transfusés au patient ayant fait l'EIR, ce protocole sera interrompu. En cas de besoin transfusionnel, des PSL issus d'autres dons seront utilisés pour ce patient.

Blocage de la matière première plasmatisque

Le blocage du plasma issu des dons incriminés à l'ETS, voire leur rappel éventuel au LFB, peuvent attendre les premiers résultats de l'enquête. La confirmation d'une orientation diagnostique RHT n'a pas de raison médicale d'entraîner ce type de mesure.

Attitude vis à vis des anciens dons

Ici encore, toute action peut attendre les progrès de l'enquête. Une orientation diagnostique RHT peut justifier une enquête descendante rapide sur les anciens dons du donneur, à la recherche d'EIR déclarés lors de la transfusion des produits sanguins issus de ces derniers.

Attitude vis à vis du(des) donneur(s)

Ici aussi, toute action peut attendre les progrès de l'enquête. Le cas échéant, il conviendra de réfléchir au cas d'un donneur qui aurait provoqué plusieurs EIR de même nature. La question de sa contre-indication pour les dons cellulaires doit être posée au nom du principe de précaution. Celle de son exploration biologique n'est pertinente que dans un protocole de recherche.

Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?

Exclusion de l'hypotension secondaire à un contexte fébrile

Une hypotension artérielle n'est pas rare dans un EIR fébrile. L'hyperthermie est notée dans environ 50 % des EIR avec hypotension. Deux fois sur trois, il s'agira d'une infection bactérienne avérée chez le patient. L'hypotension fait aussi partie du tableau typique des rares infections bactériennes transmises par transfusion.

Un EIR fébrile avec hypotension conduira donc à la recherche d'une infection bactérienne. Ce diagnostic sera retenu pour l'EIR si celle-ci est retrouvée. Dans le cas contraire, le diagnostic de RFNH (Réaction Fébrile Non Hémolytique) sera préféré à celui de RHT car l'hyperthermie n'a aucune raison de faire partie du tableau de cette dernière.

On notera toutefois que le mécanisme physiopathologique présumé de la RFNH se rapproche d'un des mécanismes, lui-même présumé, de la RHT. De futures connaissances permettront peut-être de mieux cerner s'il s'agit d'une coïncidence.

Exclusion de l'hypotension secondaire à un contexte « allergique »

Des signes allergiques cutanés ou généraux sont notés dans environ 20 % des EIR avec hypotension. Celle-ci sera bien entendu plus présente dans les EIR « allergiques » graves, mais elle se retrouve aussi dans des tableaux avec atteinte cutanée seule.

Dans le cas d'un EIR avec des signes allergiques et de l'hypotension, le diagnostic d'EIR « allergique » sera préféré à celui de RHT car ces signes n'ont aucune raison de faire partie du tableau de cette dernière.

Exclusion de l'hypotension secondaire à un contexte immunologique et/ou hémolytique

La plupart des conflits immunologiques sont susceptibles de s'accompagner d'une hypotension artérielle. Elle fait souvent partie du tableau du TRALI ou de la réaction hémolytique. A noter qu'on la retrouve aussi dans les transfusions de produits érythrocytaires hémolysés. Il n'est pas exceptionnel de la retrouver aussi dans les incompatibilités liées à des anticorps anti-HLA.

Le diagnostic de RHT suppose donc d'avoir éliminé toute incompatibilité immunologique liée à un anticorps.

Exclusion de l'hypotension secondaire à un contexte cardiogénique

Dans certains EIR, un contexte cardiaque important du patient suffira à expliquer une décompensation avec hypotension artérielle, sans que la transfusion n'y joue nécessairement un rôle spécifique.

Si une FEIR de type RHT est déclarée, ce doute entraînera la saisie d'un second diagnostic associé à la pathologie intercurrente du patient et une cotation d'imputabilité faible.

Exclusion de l'hypotension secondaire à un contexte hypovolémique

Dans certains EIR, une hémorragie majeure peut être à l'origine d'une hypotension artérielle dont la survenue sera concurrente des transfusions destinées à compenser cette hémorragie.

Si une FEIR de type RHT est déclarée, ce doute entraînera la saisie d'un second diagnostic associé à la pathologie intercurrente du patient et une cotation d'imputabilité faible.

Quelle procédure d'information et de notification appliquer ?

Signalement

L'observation de tout EIR avec hypotension artérielle lors d'une transfusion doit impérativement donner lieu à un signalement immédiat auprès de l'ETS, afin que celui-ci puisse bloquer d'autres produits sanguins potentiellement à risque tant que la démarche étiologique n'a pas été initiée.

Ce signalement est prolongé par l'information du correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé qui va diligenter l'enquête.

Etape du diagnostic différentiel

Les correspondants d'hémovigilance de l'établissement de santé et du site de l'ETS vont travailler de concert sur la démarche étiologique, afin de confirmer la réalité de l'EIR et sa catégorie diagnostique.

Déclaration dans l'application e-fit

Ce diagnostic étant un diagnostic d'exclusion, la possibilité de saisir deux diagnostics sera plus souvent utilisée que dans d'autres contextes, en choisissant RHT comme premier diagnostic avec un degré de certitude modéré. Le second diagnostic permettra de préciser une autre hypothèse qui aura été analysée, ou bien de mettre en cause la pathologie intercurrente du patient.

Le renseignement sur l'âge du PSL en cause est un élément important à saisir si l'on veut pouvoir étudier dans l'avenir le lien entre ce paramètre et ce diagnostic.

On notera dans les remarques les informations pertinentes pour l'analyse d'une RHT comme la prise éventuelle par le patient d'inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Concernant l'imputabilité, les bases sont les suivantes :

- il ne devrait **pas y avoir d'imputabilité 3**, sauf dans les cas exceptionnels où la preuve biologique d'une réaction liée au produit transfusé aurait été faite,
- l'**imputabilité 2** est retenue quand la réaction observée ne trouve pas de cause dans la pathologie du patient, et notamment en l'absence de tout contexte cardiogénique ou hypovolémique qui suffirait à expliquer l'hypotension,
- à l'inverse, l'**imputabilité 1** va correspondre aux cas où la réaction pourrait être liée aux PSL transfusés, mais que le contexte du patient fait également peser un risque d'hypotension par lui-même,
- l'**imputabilité 0** sera choisie quand le contexte propre au patient l'emporte à l'évidence sur l'hypothèse d'une réaction entraînée par les PSL.

Traçabilité de l'EIR côté receveur et côté donneur(s)

La FEIR terminée doit être insérée dans le dossier receveur du patient, et la trace de l'EIR doit ressortir en cas de nouvelle prescription transfusionnelle.

La fiche de délivrance doit comporter la mention de l'EIR observé, en regard du ou des produits incriminés. L'exemplaire retourné à l'ETS lui permettra d'en enregistrer la confirmation de transfusion avec la mention de la survenue d'un EIR. L'autre exemplaire rejoint le dossier transfusionnel du patient.

Il appartient à l'ETS de déterminer si un commentaire est mis dans le dossier du ou des donneur(s) incriminé(s).

Glossaire

CGR	: Concentré de Globules Rouges
CPA	: Concentré de Plaquettes d'Aphérèse
CPS	: Concentré plaquettaire standard
EIR	: Effet Indésirable Receveur
ES	: Etablissement de Santé
ETS	: Etablissement de Transfusion Sanguine
FEIR	: Fiche Effet Indésirable Receveur
IBTT	: Infection Bactérienne Transmise par Transfusion
LFB	: Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
PSL	: Produit Sanguin Labile
RFNH	: Réaction Fébrile Non Hémolytique
RHT	: Réaction Hypotensive Transfusionnelle
TRALI	: Transfusion Related Acute Lung Injury (<i>Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë-Transfusionnel</i>)