

**TRANSFUSION DE GRANULOCYTES :
PRODUITS, INDICATIONS**

RECOMMANDATIONS

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
1. LES DIFFÉRENTES PRÉPARATIONS DISPONIBLES DE GRANULOCYTES.....	2
1.1. PRODUITS DE BASE.....	2
1.2. TRANSFORMATIONS DES CGRA.....	3
1.3. QUALIFICATIONS DES CGRA.....	3
2. LES INDICATIONS DE LA TRANSFUSION DE GRANULOCYTES	4
2.1. EN DEHORS DU DOMAINE DE LA NÉONATOLOGIE	4
2.1.1. Indications et contre-indications.....	4
2.1.2. Réalisation pratique de la transfusion	5
2.2. EN NÉONATOLOGIE	5

LISTE DES ABREVIATIONS

CGrA : Concentré de Granulocytes d'Aphérèse
CMV : Cytomégalovirus

INTRODUCTION

L'acte de transfuser des granulocytes comporte des risques comme tout acte médical mais il reste toujours difficile pour un patient donné et dans une situation clinique donnée de prévoir quelles seront les conséquences exactes de la décision de réaliser un acte ou de s'en abstenir. A côté des risques de transmission virale, s'est posée la question de transmission d'agents non viraux.

Les indications de transfusions de granulocytes doivent rester rares et nécessitent concertation et consensus après vérification d'un certain nombre de critères. Néanmoins, la fréquence de prescription est corrélée à l'intensification des traitements, à l'induction de cytopénies profondes et longues suivies souvent d'une immunosuppression sévère et prolongée. Ces différentes situations induisent une grande fragilité avec infections sévères difficilement maîtrisables par des moyens conventionnels.

Ces recommandations ont pour objectif d'améliorer la qualité de la transfusion de granulocytes en aidant le praticien dans sa prise de décision, et d'homogénéiser les pratiques, élément clé de la qualité des soins.

1. LES DIFFERENTES PREPARATIONS DISPONIBLES DE GRANULOCYTES

Les indications des transfusions de granulocytes¹ sont devenues aujourd'hui exceptionnelles. La dose optimale de granulocytes à transfuser n'est pas définie.

1.1. PRODUITS DE BASE

La transfusion de granulocytes fait appel à des concentrés de granulocytes d'aphérèse (CGrA), obtenus par centrifugation différentielle sur séparateur de cellules.

Le CGrA est prélevé à partir d'un donneur traité par corticoïde dans le but d'augmenter sa concentration sanguine en granulocytes (soit par prise *per os* de corticostéroïdes 12 heures avant le prélèvement soit par injection intraveineuse de corticostéroïdes juste avant le prélèvement).

Pendant la centrifugation dans le séparateur de cellules, un agent de sédimentation (solution macromoléculaire) est utilisé pour faciliter l'individualisation et le prélèvement de la couche granulocytaire, en favorisant la sédimentation des globules rouges.

Le CGrA doit contenir un minimum de $2 \cdot 10^{10}$ granulocytes dans un volume total de 200 à 650 mL (le contenu en granulocytes et le volume sont obligatoirement inscrits sur la poche distribuée). Il contient un nombre élevé de plaquettes : de l'ordre de 2 à $4 \cdot 10^{11}$. Il contient également des globules rouges (en quantité variable, sans norme définie), qui exposent à un risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire et nécessitent le respect de la compatibilité ABO ou une désérythrocytation. En cas de transfusion de CGrA Rhésus positif à une patiente Rhésus négative une désérythrocytation du produit et une prévention de l'allo-immunisation par injection d'immunoglobuline antiD peuvent être proposées. Enfin, il contient du plasma (sans norme définie), ainsi que de la solution macromoléculaire et de l'anticoagulant utilisés durant le prélèvement.

La péremption des CGrA, conservés à une température comprise entre 20 et 24°C, intervient réglementairement au maximum au bout de 12 heures, mais au-delà de 6 heures les granulocytes perdent de leur efficacité : il est recommandé de les transfuser dès l'obtention des sérologies réglementaires du donneur. La transfusion peut être effectuée avant que le résultat du dépistage génomique viral du VIH 1 et du VHC ne soit connu mais, réglementairement, le médecin prescripteur ne peut administrer le CGrA qu'après avoir recherché le consentement éclairé du malade ou de sa famille.

¹ La réglementation française utilise le terme « granulocytes » et non son synonyme « polynucléaires » bien que ce dernier soit plus utilisé dans le langage courant. Outre les polynucléaires neutrophiles, la transfusion de granulocytes apporte également d'autres types de leucocytes, qui sont obligatoirement présents dans le produit.

En France, la réglementation impose systématiquement : 1) une étude du dossier du patient entre le médecin prescripteur et le médecin responsable du conseil transfusionnel ; et 2) l'irradiation par les rayonnements ionisants des produits, avant distribution des CGrA par l'établissement de transfusion sanguine.

1.2. TRANSFORMATIONS DES CGrA

◆ Irradiation par les rayonnements ionisants

L'irradiation par rayonnements ionisants à une dose de 25 à 45 Gy est réglementairement obligatoire. Son but est de prévenir la maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle.

◆ Déplasmatisation

Le CGrA est déplasmatisé par plusieurs lavages successifs et contient moins de 0,5 g de protéines. Les conséquences de cette transformation sur les granulocytes ne sont pas maîtrisées : l'utilisation de CGrA déplasmatisés doit être exceptionnelle. La péremption intervient réglementairement au bout de 6 heures.

Indications (Accord professionnel)

- Prévention des réactions d'intolérance de type anaphylactique liées à l'apport de protéines plasmatiques du donneur chez un receveur sensibilisé, que cette sensibilisation soit documentée (présence d'anticorps anti-IgA chez un receveur déficitaire en IgA) ou suspectée.
- La déplasmatisation peut permettre de contourner une incompatibilité ABO liée à la présence chez le donneur d'anticorps immuns anti-A et/ou -B hémolytiques. Sa mise en œuvre pour assurer la compatibilité ABO d'un CGrA peut se concevoir étant donnée la difficulté à obtenir un produit compatible.

◆ Réduction de volume

Cette transformation consiste à éliminer, après centrifugation, une partie du milieu de suspension, sans lavage. Aucun volume minimal n'étant défini pour le produit transformé, il doit être fixé au cas par cas en concertation entre le clinicien et le médecin responsable du conseil transfusionnel. La péremption intervient réglementairement au bout de 6 heures.

Indications

Les nouveau-nés si le volume des apports doit être restreint.

◆ Préparation pédiatrique

Le CGrA initial est fractionné en plusieurs produits sans descendre en dessous d'un volume de 50 mL par poche. Ils peuvent éventuellement être utilisés séparément dans l'hypothèse d'un besoin simultané pour des receveurs différents. La concentration cellulaire n'est pas modifiée.

Indications

Les nouveau-nés : la préparation pédiatrique permet d'adapter la quantité transfusée au poids de l'enfant lorsque le CGrA initial dépasse de loin le besoin ponctuel du receveur.

1.3. QUALIFICATIONS DES CGrA

◆ Phénotypage

Par définition réglementaire, un CGrA est dit phénotypé lorsque son phénotype est déterminé en plus du groupe ABO RH1 (Rh D). En pratique, pour les CGrA, cette qualification s'applique aux phénotypes dans le système HLA ou dans un des systèmes antigéniques spécifiques aux granulocytes.

Indications

L'allo-immunisation est une complication fréquente chez les patients recevant des transfusions de granulocytes (60 à 70% d'allo-immunisation anti-HLA). Une recherche d'allo-immunisation anti-HLA et si possible anti-granulocytaires devrait être effectuée avant toute transfusion de granulocytes et quelques semaines après une série de transfusions de

granulocytes. Chez un patient ayant une allo-immunisation préalable (anti-HLA ou anti-antigènes granulocytaires), les données disponibles incitent à utiliser des produits phénotypés dans le système concerné, cependant la difficulté de trouver des donneurs de granulocytes compatibles fait souvent apparaître une allo-immunisation préalable polyspécifique comme une contre-indication à la transfusion de granulocytes.

◆ **Compatibilité**

Cette qualification complète la qualification « phénotypé ». Elle s'applique lorsqu'une épreuve de compatibilité au laboratoire a démontré, avec les techniques appropriées aux systèmes d'antigènes étudiés, que le sérum du patient ne contenait pas d'anticorps contre une des spécificités antigéniques exprimées par les cellules du donneur. Le produit est ainsi « compatibilisé » pour un receveur donné.

Indications

Pour améliorer la compatibilité si le receveur a des allo-anticorps (anti-HLA ou anti-antigènes granulocytaires). Certaines complications pulmonaires, en particulier les œdèmes pulmonaires lésionnels, après transfusion de CGrA pourraient résulter d'un conflit immunologique, s'il existe des anticorps anti-HLA ou anti-antigènes granulocytaires chez les receveurs. Ces observations incitent à la plus grande prudence et à rechercher des produits compatibilisés chez les patients immunisés dans ces systèmes.

◆ **CMV négatif**

Cette qualification est portée lorsque la recherche d'anticorps anti-CMV, effectuée chez le donneur au moment du don (et des dons antérieurs), est négative. Le but est de prévenir la transmission transfusionnelle du CMV.

Indications

Les indications de la qualification « CMV négatif » pour les CGrA sont les mêmes que pour la transfusion de concentrés de globules rouges ou de concentrés plaquettaires. Elles résultent d'un accord professionnel dans la mesure où le produit peut être obtenu.

- Prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel dont la mère est séronégative pour le CMV ou de statut sérologique inconnu.
- Patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et nécessitant des produits « CMV négatifs » (patients séronégatifs pour le CMV).

En raison du fort risque de transmission du CMV par les CGrA, la transfusion de CGrA CMV négatifs est aussi recommandée pour les patients CMV négatifs en attente de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. LES INDICATIONS DE LA TRANSFUSION DE GRANULOCYTES

2.1. EN DEHORS DU DOMAINE DE LA NEONATOLOGIE

2.1.1. Indications et contre-indications

◆ **Transfusions curatives de CGrA**

La réalisation de transfusions curatives de granulocytes peut être indiquée, en complément de la chimiothérapie anti-infectieuse, chez les patients ayant réuni les trois critères suivants (Accord professionnel).

- *Sur le plan pronostique*

Le pronostic doit être favorable, en particulier en cas d'hémopathie maligne. Il n'est pas justifié de transfuser des granulocytes en situation d'échec du traitement de fond d'une hémopathie maligne.

- *Sur le plan hématologique*
 - soit une neutropénie centrale avec moins de $0,2 \text{ G.L}^{-1}$ polynucléaires neutrophiles alors qu'on ne peut pas espérer une sortie d'aplasie rapide,
 - soit un défaut fonctionnel documenté des polynucléaires neutrophiles (granulomatose septique).

L'utilisation des facteurs de croissance ne permet pas d'espérer un contrôle rapide de la situation.

- *Sur le plan infectieux, un état sévère non contrôlé par la chimiothérapie anti-infectieuse*
 - Cellulite du siège ou de la face : Chez ces patients, il existe alors un risque majeur d'extension du foyer de nécrose mettant en jeu le pronostic vital et exposant à des séquelles sévères.
 - Autres états septiques sévères : La gravité du tableau clinique, mettant en jeu à court terme le pronostic vital, et l'inefficacité des traitements anti-infectieux mis en œuvre doivent faire discuter au cas par cas la transfusion de CGrA en cas d'état septique bactérien ou fongique documenté non contrôlé.

◆ **Transfusions prophylactiques de CGrA**

Chez les patients neutropéniques, il n'y a pas d'indication reconnue à réaliser des transfusions prophylactiques de granulocytes (Accord professionnel).

2.1.2. Réalisation pratique de la transfusion

La recherche d'anticorps anti-HLA doit être systématique avant toute transfusion de granulocytes. La présence d'anticorps anti-HLA fait en effet courir un risque d'inefficacité voire de complications (survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle). Il est alors recommandé d'utiliser si possible des CGrA phénotypés, compatibles.

La vitesse de la transfusion doit être lente (2 heures), en raison du risque de leucostase pulmonaire.

Une voie d'abord centrale peut être utilisée si elle est disponible. Les transfusions de granulocytes doivent être réalisées sous surveillance médicale étroite, pendant et après l'acte transfusionnel.

La transfusion de granulocytes doit être réalisée le plus à distance possible (au moins 2 heures) de la perfusion d'amphotéricine B.

Une radiographie de thorax, systématique avant transfusion, contrôlée également après transfusion s'il existe des symptômes respiratoires, permet de surveiller l'état pulmonaire et de juger d'une détérioration après la transfusion.

Les transfusions doivent être administrées tous les jours, 3 à 5 jours de suite, avec une évaluation clinique et radiologique quotidienne, et être poursuivies jusqu'à la maîtrise de l'état septique.

2.2. EN NEONATOLOGIE

Il n'y a pas d'indication validée à la transfusion de granulocytes en néonatalogie.