

BULLETIN REGIONAL D'HEMOVIGILANCE

Coordination Régionale de l'Hémovigilance de la région Bourgogne

Lettre N° 2

Année 2009

Chers Confrères et Collègues :

Vous trouverez ci-joint notre deuxième bulletin d'hémovigilance de l'année 2009. La première partie de l'année a été très occupée par la préparation des autorisations de renouvellement des dépôts de Produits Sanguins Labiles des Centres Hospitaliers et Cliniques concernés dans notre région (16 établissements au total) . Nous allons donc reprendre une activité plus diversifiée et vous trouverez ci après deux projets de réunions pour la rentrée.

Le secrétariat de l'hémovigilance sera assuré jusqu'au 31/08 par Florence VADOT. Dès le 1er septembre, Clotilde ANGLEROT assumera de nouveau cette fonction qu'elle connaît déjà très bien.

L'adresse e-mail pour nous contacter est toujours la même.

hemovigilance.bourgogne@orange.fr .

RAPPEL : La DRASS a déménagé et la coordination de l'Hémovigilance également

L'ensemble des services de la DRASS a déménagé à la fin de l'année 2008 et se trouve regroupé avec ceux de l'ARH et de la DDASS dans un bâtiment unique, « LE DIAPASON », situé dans le quartier des Grésilles à Dijon
La nouvelle adresse est la suivante ;

Coordination Régionale de l'Hémovigilance, DRASS 2 place des savoirs 21000 Dijon

Le N° du standard téléphonique est le **03 80 41 98 98**

Le N° du secrétariat de l'hémovigilance est le **03 80 41 98 84**

Vous pouvez aussi toujours me contacter sur mon téléphone portable personnel au **06 81 68 28 65**

REUNION REGIONALE SUR LA TRACABILITE des Produits Sanguins Labiles et son informatisation:

Elle se tiendra à la

DRASS de la région Bourgogne 1 place des Savoirs à Dijon

Vendredi 25 septembre de 14 heures à 16 heures

La circulaire DGS/DH/AFS/97 N° 97/816 a fixé le cadre des mesures à prendre afin d'informatiser la traçabilité des produits sanguins labiles

L'EFS nous a donné son accord pour participer à cette réunion et nous allons solliciter la participation d'un membre de l'AFSSAPS sur ce sujet. Si certains établissements répondent déjà aux exigences requises, nombreux sont encore les établissements qui n'ont pas encore mis en application cette organisation.

Le programme plus détaillé vous sera adressé dans quelques jours mais nous traiterons au cours de cette séance des obligations réglementaires, des modalités de liaison possibles avec l'EFS, des systèmes pouvant être utilisés.....

Cette réunion régionale s'adresse à tous les établissements ayant une activité transfusionnelle et plus particulièrement aux personnes qui assurent cette traçabilité, aux correspondants d'hémovigilance, aux présidents de Csth, aux responsables de dépôts mais aussi aux directions des établissements et à leur responsable informatique

Vous pouvez vous inscrire dès maintenant auprès de mon secrétariat:

- par téléphone au 03 80 40 98 84

- ou par courrier à l'adresse rappelée ci-dessus

Attention, le nombre de places sera limité par la capacité de la salle.

PLAIDOYER pour une attitude logique

Parmi les explorations biologiques qui peuvent être demandées à la suite d'un Effet Indésirable Releveur (EIR) figure l'examen bactériologique avec les hémocultures du patient et celles réalisées sur le ou les produits sanguins qui pourraient être à l'origine de cet EIR.

Ces contrôles bactériologiques doivent être réalisés dès lors que l'on peut suspecter la survenue d'un EIR d'origine bactérienne mais dans certains établissements ils font partie du bilan systématique après tout EIR, la décision ayant été prise au cours du CSH.

A la suite de la déclaration d'un EIR sur le site e-fit de l'AFSSAPS, l'intervention du médecin Coordonnateur Régional de l'Hémovigilance (CRH) est obligatoire au minimum à deux étapes de la gestion de la déclaration:

- À réception de la déclaration: le médecin CRH confirme avoir en avoir pris connaissance . Il peut alors communiquer avec les autres personnes concernées (médecin hémovigilant de l'établissement de soins, médecin hémovigilant de l'EFS ...)

- A la fin de la période de l'analyse de l'EIR où son visa valide la pertinence des investigations conduites ainsi que les conclusions finales en particulier sur le grade et l'imputabilité.

Au cours de l'analyse de ces différentes déclarations, mon attention a été attirée par le fait que très souvent, lorsque des analyses bactériologiques étaient demandées, elles ne concernaient que, soit le produit ou soit le malade et cela me semble être une incohérence

Dès lors que le patient a présenté des signes cliniques qui permettent de suspecter la survenue d'un EIR d'origine bactérienne les tests doivent être réalisés à la fois sur le ou les produits suspectés **et** chez le patient :

- concernant le produit, la bactériologie sera faite sur le PSL qui vient d'être transfusé et éventuellement sur les produits précédents si les poches sont encore conservées (normalement au moins 2 heures après leur transfusion)

- chez le patient avec au moins deux contrôles bactériologiques (immédiatement après l'EIR puis à distance)

Lorsque l'examen bactériologique n'est réalisé que chez le patient cela signifierait donc que le PSL a été, à priori, considéré comme ne pouvant pas être à l'origine directe de l'incident bactérien. Mais lorsque la bactériologie du patient revient négative, quelle conclusion peut-on tirer des résultats car selon toute logique: l'EIR ayant été suspecté comme étant d'origine bactérienne, l'hémoculture du patient étant négative, il reste un deuxième « suspect » qui n'a pas été interrogé et qui ne le sera jamais. Le doute sera toujours là. L'absence de culture du PSL ne peut être comprise que lorsque l'EIR débute plusieurs heures après la transfusion du PSL (au minimum 2 heures après puisque les poches doivent être conservées 2 heures après transfusion) mais l'expérience montre que les EIR par contamination du PSL se manifestent le plus souvent rapidement au cours de la transfusion.

Lorsque l'examen bactériologique n'est réalisé que sur le ou les PSL qui viennent d'être transfusés cela signifie donc que, à priori, on suspecte le PSL d'être contaminé. Lorsque le résultat de l'analyse revient négatif et c'est (heureusement) la quasi-totalité des cas, il reste l'hypothèse qui est toujours la plus probable d'une infection bactérienne initiale chez le patient et qui s'est manifestée par un EIR lors d'une transfusion (rôle des cytokines contenues dans le PSL, probables). L'exploration bactériologique peut encore être envisagée mais une culture positive à distance ne permet pas d'affirmer que la situation était bien identique lors de l'EIR.

Lorsqu'un EIR est suspecté être d'origine bactérienne, il reste donc logique et indispensable de réaliser les explorations bactériologiques de façon systématique chez le patient et sur le ou les PSL pouvant être concernés. On pourra alors disposer de résultats permettant de conclure avec plus de précision.

LE SANG UNIVERSEL

Quel médecin transfuseur n'en n' a pas rêvé au moins un matin en constatant que la banque de sang s'était vidée dans la nuit ou le week-end de ses précieuses unités de concentré globulaire O négatif utilisées pour un patient transfusé en extrême urgence sans pouvoir être groupé avant de commencer la transfusion. Celui qui répondrait « moi » a sans doute eu bien de la chance.

Interrogé régulièrement par des confrères sur cette possibilité, je vais profiter de ce bulletin d'hémovigilance pour vous en présenter les principes, les espoirs dans ce domaine mais aussi les limites de cette approche transfusionnelle

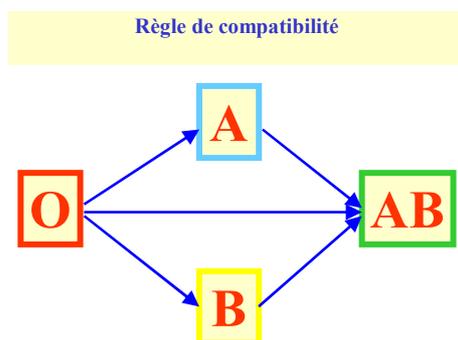
Soyons tout d'abord précis:

Le concept de sang dit universel ne doit pas être confondu avec celui de substituts du sang dont nous pourrons parler dans un autre bulletin

Les « **Substituts du sang** » ont pour objectif de remplacer les produits sanguins par d'autres produits autres que ceux mis à disposition habituellement par les établissements de transfusion (concentrés globulaires, plaquettes, plasma...). Leur objectif est tout d'abord de pallier aux déficits de la collecte chez les donneurs volontaires mais aussi, de pouvoir disposer de produits ayant des fonctions de substitution satisfaisante évitant le recours à des produits d'origine humaine avec tous les risques iatrogènes qui y sont associés dont la possibilité de transmission de maladies infectieuses. Dans ce domaine, la recherche continue mais elle repart sur de nouvelles bases après les difficultés observées avec les hémoglobines de substitution.

« **Le sang dit universel** » reste un produit d'origine humaine. Il n'a donc pas pour objectif de résoudre les difficultés de la collecte de sang, même s'il permet de résoudre des difficultés d'approvisionnement dans des produits aux caractéristiques précises et plus rares dans la population des donneurs de sang.

Le facteur qui a été un obstacle à la transfusion du sang pendant des décennies est lié à la présence sur le globule rouge, d'antigènes de groupe sanguin. Il existe des incompatibilités entre certains de ces groupes et le non respect des compatibilités expose le patient au risque d'accident grave voire, fréquemment de décès. Même si l'idée de transfuser du sang à un patient malade remonte au moins au 17^{ème} siècle (Transfusions faites par Denys, chirurgien, mathématicien et Philosophe de Louis XIV) les essais ont été vite arrêtés du fait de l'hécatombe chez les patients traités. Il a donc fallu attendre la découverte du premier système de groupe sanguin, le système ABO, par Landsteiner au début du XX^{ème} siècle. Il s'en est suivi la définition de règles de compatibilité transfusionnelles dans ce système avec, en premier lieu, la règle de compatibilité qui s'applique dès lors que le produit sanguin contient des globules rouges (« règle de compatibilité érythrocytaire»). Elle est la suivante



Les concentrés globulaires de groupe O peuvent être utilisés pour tous les patients quel que soit leur groupe sanguin ABO

Les concentrés globulaires de groupe A ne peuvent être utilisés que chez les patients de groupe sanguin A ou AB

Les concentrés globulaires de groupe B ne peuvent être utilisés que chez les patients de groupe sanguin B ou AB

Les concentrés globulaires de groupe AB ne peuvent être utilisés que chez les patients de groupe AB

Dans le système de groupe sanguin ABO le respect de la compatibilité est donc obligatoire

Les problèmes de compatibilité concernent aussi les différents autres systèmes de groupe sanguin et en premier lieu, le système Rhésus et plus particulièrement, l'antigène D de ce système. Il définit le caractère Rhésus positif ou négatif selon qu'il est présent ou non sur la membrane du globule rouge. Il est surtout caractérisé par un très fort pouvoir immunogène, c'est-à-dire que l'apparition d'une immunisation anti D est très fréquente (60 à 80 % selon les auteurs) quand on transfuse un sujet RH Neg avec du sang RH Pos.

La compatibilité vis-à-vis de l'antigène D du système Rhésus est donc systématique en dehors de situations exceptionnelles.

Il résulte de tous ces éléments, que le sang O Rhésus négatif est donc préconisé dans les situations d'urgence vitale ou l'on ne peut pas grouper le patient avant de transfuser ou parce qu'on ne dispose pas de sang dans son groupe ABO. Malheureusement la fréquence de ces unités O Rhésus négatif est très faible (6 à 8 %)

Des difficultés de compatibilité peuvent être observées vis-à-vis des autres antigènes de groupe sanguin mais cela concerne surtout des patients déjà immunisés mais qui, dans certaines circonstances vont devenir quasiment intransfusables

ALORS QUE FAIRE:

La solution envisagée a été d'essayer de développer du « sang universel » capable de transfuser tous les patients quel que soit leur groupe et pour cela deux grandes voies ont été explorées:

- 1- l'élimination de ces antigènes
- 2- le « camouflage ou immuno camouflage des antigènes »

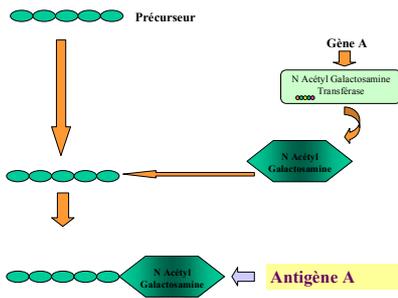
1- L'élimination des antigènes:

Cette approche concerne les antigènes A et B du système ABO, l'objectif étant de n'avoir que des globules O ou « globules universels »

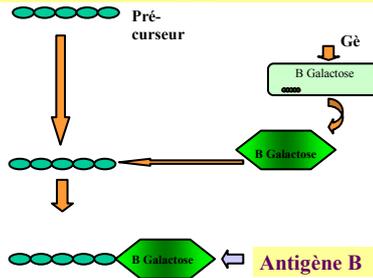
L'idée de la transformation est devenue plausible dès lors que la structure chimique précise des groupes sanguins ABO a été précisée.

Les antigènes de groupe sang A, B et O ont une partie commune dans la molécule qui les constitue. La différence est liée au fait que sur cette partie commune ou précurseur vient se fixer un sucre de type n acétylgalactosamine et pour l'antigène B le sucre est un β galactose. Dans le groupe O le précurseur reste inchangé.

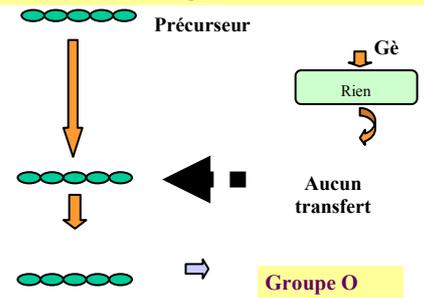
De façon très schématique:



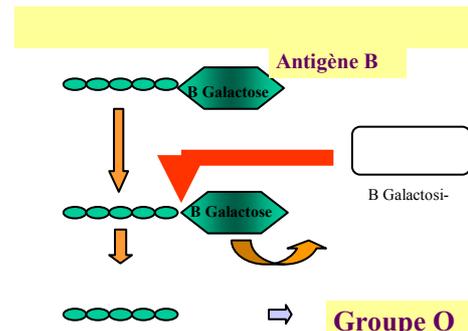
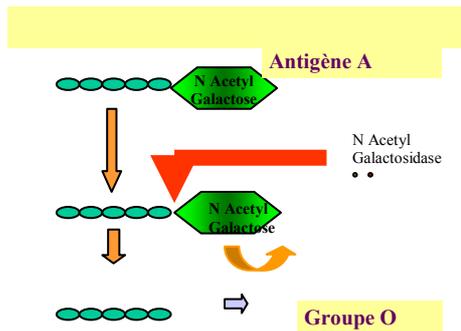
De façon très schématique:



De façon très schématique:



La fabrication de « sang universel » va donc consister à supprimer, toujours par voie enzymatique, les sucres présents sur les globules rouges A, B, AB pour en faire des globules rouges O dépourvus de tout antigène. Cette approche a été développée par Glodstein dans les années 1980. Les premiers essais ont été conduits avec une enzyme extraite des grains de café mais elle était très coûteuse et la survie des globules rouges mauvaise du fait du traitement en pH acide. D'autres enzymes ont été testées avec de meilleurs résultats confirmés par l'efficacité transfusionnelle des globules rouges quel que soit le groupe sanguin du receveur mais le coût de telles unités restait prohibitif. Le processus a été amélioré par la découverte de nouvelles enzymes d'origine bactérienne (*Elizabethkingia meningosepticum* et *Bactéroïdes fragilis*) par la société Zymequest. Ces enzymes sont beaucoup plus performantes que les précédentes et elles agissent à pH neutre ce qui se traduit par une absence de perturbation des caractéristiques physiologiques et métaboliques des globules rouges traités. Il n'a pas été mis en évidence d'antigènes A et ou B résiduels à la différence des traitements précédents. L'évaluation clinique doit être faite et il faut attendre bien sûr le prix d'un tel traitement avant de décider des circonstances éventuelles (plus ou moins larges sans doute) d'utilisation.



Malheureusement, le traitement enzymatique des antigènes n'est pas envisageable (du moins dans l'état de nos connaissances actuelles) car les autres antigènes n'ont pas la même structure que les antigènes A et B du système ABO. Il existe donc une seconde approche pour les autres antigènes, c'est:

2- L'immunocamouflage

Il consiste à « masquer » les antigènes par des molécules comme le méthoxypolyéthylène glycol. Le sang devient donc en théorie O négatif pour tous les antigènes de groupe sanguin. Les premiers tests ont surtout montré un camouflage efficace des antigènes du système Rhésus. Il semble que les propriétés *in vitro* de tels globules camouflés restent satisfaisantes. Il va falloir valider la durée de vie de telles cellules et leur capacité à transporter l'oxygène car le polyéthylène glycol reste une molécule toxique. D'ailleurs l'essai de camouflage des antigènes A et ou B ne semble pas totalement satisfaisant puisque les globules A, B ou AB traités par ce camouflage, sont hémolysés en présence de sérums incompatibles.

Une nouvelle molécule a été testée récemment, le maéimidophényl-polyéthylène glycol, associé à une thiolation par l'imithiolane. Elle masquerait bien les antigènes Rhésus et A et B. Le dossier est à suivre.

La technologie qui semble la plus avancée est donc le clivage enzymatique et concerne le système ABO. Elle permettra de résoudre des difficultés transfusionnelles liées au manque de produits dans certains groupes ainsi que des problèmes de laboratoire **MAIS** ce développement de sang dit « universel » ne résoudra pas totalement le problème de l'approvisionnement en unités de sang même s'il permettra de limiter la péremption d'unités telles que celles de groupe AB ou B moins utilisées de par la fréquence des receveurs potentiels.



Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

2 Place des savoirs- 21000 Dijon – standard 03 80 41 98 98

Coordination Régionale de l'Hémovigilance Docteur Bernard LAMY Tel 03 80 41 99 20 ou 06 81 68 28 65

E mail : hemovigilance.bourgogne@orange.fr

Directeur de la publication: Patrice RICHARD