

LA TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

Conférence de consensus de la SFAR

Paris, le 17 Décembre 1993

AVANT - PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM). Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le Jury de la Conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANDEM.

COMITE D'ORGANISATION

- . Ch. CONSEILLER : Président, Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cochin (Paris)
- . J. BELGHITTI : Chirurgie Générale, Hôpital Beaujon (Clichy)
- . A. DUROCHER : Méthodologie, ANDEM (Paris)
- . P. FEISS : Anesthésie-Réanimation, Hôpital Dupuytren (Limoges)
- . G. FRANCOIS : Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Timone (Marseille)
- . J. MARTY : Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon (Clichy)
- . F. PINON : Hémodiologie, Hôpital Kremlin Bicêtre (Paris)

JURY DU CONSENSUS

- . G. FRANCOIS : Président, Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Timone (Marseille)
- . L. BRINQUIN : Anesthésie-Réanimation, Hôpital du Val de Grâce (Paris)
- . F. COURTOIS : Hémodiologie, Hôpital Beaujon (Clichy)
- . J. FERRET : Anesthésie-Réanimation, Clinique du Mail (La Rochelle)

- . D. HOUSSAY : Hémobiologie, Centre Transfusion (Annecy)
- . P. LELIEVRE : Journaliste, Agence de Presse Médicale (Paris)
- . Y. MALLEDANT : Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Pontchaillou (Rennes)
- . J.R. MONTIES : Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital La Timone (Marseille)
- . J.Y. NORDIN : Chirurgie Orthopédique, Hôpital Avicenne (Bobigny)
- . Ph. REYS : Chirurgie Générale, Hôpital Pasteur (Colmar)
- . Ph. ROUGER : Immunologie, INTS (Paris)

LISTE DES EXPERTS

- . G. ANNAT, Physiologie, Université C. Bernard (Lyon)
- . J.F. BARON, Anesthésie-Réanimation, Hôpital Broussais (Paris)
- . J. BAUDELLOT, Hémobiologie, Centre Transfusion, Hôpital Avicenne (Bobigny)
- . D. CABROL, Gynécologie-Obstétrique I, Maternité Port-Royal-Baudelocque (Paris)
- . Ph. DAILLAND, Anesthésie-Réanimation, Maternité Port-Royal-Baudelocque (Paris)
- . A. GOGUEL, Hématologie, Hôpital Ambroise Paré (Boulogne)
- . M. JANSSENS, Anesthésiologie, Université de Liège (Liège)
- . G. JANVIER, Anesthésie-Réanimation, Hôpital Cardiologique (Pessac)
- . A.M. JULLIEN, Hémobiologie, Hôpital Saint-Antoine (Paris)
- . M. LAMY, Anesthésiologie, Université de Liège (Liège)
- . M. LAUBRIAT, Hémobiologie, Centre Transfusion (Annecy)
- . M.C. LAXENAIRE, Anesthésie-Réanimation, CHU Hôpital Central (Nancy)
- . P. LEFEVRE, Hémobiologie, Hôpital de la Conception (Marseille)
- . J. G. RIESS, Chimie Moléculaire, Université de Nice-Sophia Antipolis (Nice)
- . D. VIGNON, Hémobiologie, Centre Transfusion, Hôpital Foch (Suresnes)

LES QUESTIONS POSEES

- 1 : Quel indicateur choisir pour guider la transfusion d'hématies en période opératoire : hématoците ou hémoglobémie ?
- 2 : Y-a-t-il des limites à l'hémodilution ?
- 3 : Quelles sont les possibilités et les limites des différentes techniques d'autotransfusion ?
- 4 : Quand doit-on envisager une qualification particulière pour des érythrocytes homologues (phénotypés, déleucocytés, irradiés, CMV-) ?
- 5 : Quelle est actuellement la place de l'érythro po étine recombinante en période péri-opératoire ?
- 6 Peut-on espérer voir se développer des alternatives à l'utilisation des érythrocytes (perfluorocarbures, solutions d'hémoglobine) ?

INTRODUCTION

La transfusion de globules rouges est une mesure thérapeutique d'importance vitale chez certains patients soumis à un acte chirurgical. C'est parfois le seul moyen de repousser les limites et les contraintes de ces actes. Elle comporte néanmoins des risques infectieux et immunologiques longtemps mal appréciés. La banalisation des produits sanguins homologues a facilité, au cours de la dernière décennie, la transmission d'agents infectieux : retrovirus (essentiellement virus de l'immunodéficience humaine - VIH) et virus des hépatites (principalement virus de l'hépatite C -VHC).

Deux notions doivent guider la démarche des prescripteurs :

- d'une part le fait que malgré toutes les évolutions techniques et logistiques récentes et les progrès futurs, le risque zéro n'existe et n'existera pas.
- d'autre part, s'il est aujourd'hui justifié de mettre en oeuvre tous les moyens raisonnables pour limiter l'utilisation de la transfusion de globules rouges homologues, vouloir l'éviter à tout prix serait tout aussi néfaste pour le malade. En aucun cas les techniques de substitution ne doivent faire courir aux patients plus de risques que la transfusion de sang homologue.

La transfusion de produits sanguins labiles, dont les globules rouges, doit être soumise à une évaluation permanente si l'on veut maîtriser leur utilisation et leurs effets secondaires. La réduction du risque résiduel de la transfusion érythrocytaire en chirurgie est l'affaire de tous les acteurs : donneurs de sang bénévoles, opérés, établissements de transfusion sanguine, établissements de

soins et enfin chirurgiens et anesthésistes réanimateurs, principaux prescripteurs.

la multiplicité des approches et des techniques disponibles rend d'autant plus prioritaire le respect de trois exigences : des normes de qualité, des règles de bonne pratique et une obligation de formation.

La Conférence de Consensus qui s'est tenue à Paris le 17 Décembre 1993, a été organisée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation en collaboration avec l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Elle a porté sur les principaux schémas thérapeutiques permettant l'apport de globules rouges dans la chirurgie de l'adulte. Ont été principalement discutés : les différentes méthodes de transfusion autologue, les niveaux de qualification des transfusions homologues, les critères pertinents pour le choix des indications, l'administration et la surveillance des transfusions érythrocytaires et enfin, les perspectives d'utilisation des transporteurs d'oxygène. C'est volontairement que le Comité d'Organisation avait choisi de ne pas aborder les différentes techniques de réduction du saignement.

Le Jury a dû se prononcer alors qu'en France, un cadre réglementaire est en cours d'élaboration par les autorités de Tutelle. Ces recommandations intègrent, dans la mesure du possible, le rapport bénéfice/risque dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé. Le Jury a pris en compte la capacité pour les établissements de soins, publics et privés, à s'adapter à ces recommandations dans un délai raisonnable.

Enfin, il est souligné que les recommandations n'échapperont pas à une réévaluation périodique, fonction de l'évolution des connaissances et des techniques.

1 : Quel indicateur choisir pour guider la transfusion d'hématies en période opératoire : hématoците ou hémoglobine ?

La méthode de référence est la mesure de la masse érythrocytaire par technique isotopique, mais elle reste inaccessible au bloc opératoire. De ce fait, seules sont applicables les mesures indirectes : déterminations du taux d'hémoglobine ou de l'hématocyte, pratiquées sur du sang capillaire, veineux ou artériel.

L'approche capillaire, plus dépendante de la qualité du prélèvement, expose à des risques d'erreurs élevés et doit être déconseillée; néanmoins, dans le contexte peropératoire elle peut rester la seule méthode possible.

Le choix de la détermination, entre le taux d'hémoglobine et l'hématocyte, est conditionné par les technologies existantes :

- En laboratoire de biologie, les coefficients de variation respectifs des taux d'hémoglobine et d'hématocyte (2,5 % et 4,5 %) militent en faveur de la mesure de l'hémoglobine.

- Les tests de proximité pratiqués auprès du patient, assimilés à des "Doctor Tests" ont une fiabilité théorique remarquable à condition de respecter strictement les précautions d'emploi : ils sont en effet, dépendants de la précision de la mesure, de la technicité et de la lisibilité des résultats. La mesure du taux d'hémoglobine par les appareillages actuellement disponibles est de ce point de vue plus fiable et plus facile à maîtriser que le micro-hématocrite centrifugé. Les hémoglobinomètres restent précis dans une gamme étendue allant de 6 à 18 g/dL. La mesure de l'hématocrite par résistivité est à déconseiller car trop influencée, surtout pour les valeurs basses, par la nature des liquides perfusés.

L'utilisation de ces tests au lit du malade est justifiée par la notion de délai de réponse, la brutalité des variations peropératoires et la nécessité de répétition des mesures. En particulier, lorsque ces examens sont réalisés en laboratoire, les temps d'acheminement des échantillons et de retour des résultats contrastent avec la brièveté de l'analyse elle-même.

Néanmoins cette pratique ne s'appuie pas sur un statut réglementaire, ce qui rend d'autant plus nécessaire un respect des règles de qualité : référence régulière à un étalon, respect des bonnes pratiques au travers de règles d'assurance-qualité, ainsi que formation du personnel. Cette politique pratiquée en Norvège a permis de réduire le coefficient de variation des résultats de 6,7 à 2 %.

Malgré la qualité de la détermination de ces mesures, le paramètre obtenu n'est pas nécessairement corrélé à la masse globulaire déterminée de façon référentielle. Ceci est d'autant plus vrai que le patient est en situation plus instable. En conséquence, la décision de transfuser doit également prendre en compte d'autres indicateurs cliniques tels l'évaluation des pertes sanguines, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la diurèse.

QUESTION 2 : Y-a-t-il des limites à l'hémodilution ?

Définition du concept de limites

La limite à l'hémodilution peut être définie comme la valeur de la concentration d'hémoglobine au dessous de laquelle l'oxygénation de l'organisme entier et/ou de certains tissus devient insuffisante. L'hémoglobine n'est, en fait, que l'un des déterminants de l'oxygénation. Celle-ci dépend pour chaque organe, de la quantité d'oxygène transporté par unité de volume circulant, du flux sanguin, du coefficient d'extraction de l'O₂ ainsi que de sa consommation (V. O₂). Dans des conditions physiologiques, 200 ml d'O₂ sont transportés par litre de sang et 50 consommés. Le coefficient d'extraction de

l'oxygène est alors de 25 %. 150 ml d'O₂ demeurent dans le sang veineux ; ceci correspond à une saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂) de 75 %.

Une baisse du taux d'hémoglobine s'accompagne de phénomènes d'adaptation, en particulier majoration du débit cardiaque et augmentation du coefficient d'extraction de l'O₂. Quand les limites de ces capacités d'adaptation sont atteintes, le transport de l'oxygène (DO₂) ne permet plus de faire face à la consommation (V. O₂) et un métabolisme anaérobie s'installe, attesté par la production de lactates. Dans le contexte péri-opératoire, ce point critique correspond à des valeurs du coefficient d'extraction de l'oxygène et de la SvO₂ respectivement proches de 60 % et de 40 %.

Situation générale

Compte-tenu du nombre de facteurs impliqués dans le processus d'oxygénation, il est illusoire, sinon dangereux, de proposer une valeur seuil d'hémoglobine universellement applicable. On peut retenir des données de la littérature, qu'au dessus de 10g/dL d'hémoglobine, la transfusion d'érythrocytes est très rarement nécessaire. A l'inverse, la plupart des patients doivent être transfusés lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dL. Entre ces deux valeurs, la décision de transfuser repose sur le jugement clinique qui doit prendre en compte les éléments connus pour modifier la tolérance à l'anémie. Ainsi, une hypovolémie limite les processus d'adaptation et impose une correction rigoureuse. De même, dans le cadre d'une chirurgie à potentiel hémorragique brutal ou encore lors de la persistance d'un saignement postopératoire, le seuil transfusionnel doit être proche de 10 g/dL. Il en est de même devant l'existence d'un trouble de l'hématose avec désaturation périphérique (Sp O₂ < 95 %).

Situations particulières

Le terrain

Certains patients méritent une attention particulière du fait d'une réduction de leur capacité d'adaptation à l'anémie. Ce sont :

- * Les personnes âgées, dont on connaît les limites d'adaptation cardiovasculaire et respiratoire, bien qu'aucune étude ne permette d'établir avec précision leur seuil de tolérance à l'hémodilution périopératoire.

- * Les patients porteurs d'une cardiopathie limitant les capacités d'adaptation du débit cardiaque : rétrécissement aortique serré, myocardiopathie obstructive, insuffisance

cardiaque décompensée, bloc appareillé par un stimulateur cardiaque à fréquence fixe, arythmie complète par fibrillation auriculaire...

* Les coronariens, chez qui l'ischémie myocardique peut être engendrée ou aggravée par une baisse de la quantité d'hémoglobine circulante. Le rôle exact de l'anémie justifie cependant des études complémentaires, dans la mesure où l'existence d'une sténose serrée, d'une hypovolémie, ou d'une hémorragie brutale, apparaissent comme des éléments plus déterminants dans l'ischémie que la valeur de l'hémoglobine. Ceci est attesté par la tolérance relativement bonne de ces patients à l'anémie chronique et par l'absence, chez le coronarien stable, d'effet délétère de l'hémodilution normovolémique intentionnelle quand l'hémoglobinémie se situe autour de 10 g/dL.

* Les patients souffrant d'une hypoxémie chronique d'origine respiratoire.

* Les sujets aux antécédents d'accident vasculaire cérébral.

* Les patients traités par des médicaments interférant avec les mécanismes d'adaptation (bêta-bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Chez tous ces sujets il est recommandé de corriger à la hausse les valeurs limites du taux d'hémoglobine proposées ci-dessus.

La période opératoire

Pour un même patient, le seuil de tolérance à l'hémodilution varie au cours de la période périopératoire.

* Durant l'anesthésie générale, la réduction des besoins métaboliques diminue le risque d'inadéquation du transport d'oxygène. Cette réduction des besoins énergétiques est le fait de l'action propre des agents anesthésiques, de l'immobilisation musculaire, de la suppression du coût ventilatoire, voire lorsqu'elle existe, de la baisse de la température centrale.

* A l'opposé, au cours de la phase de réveil, la dépense énergétique et la demande en oxygène augmentent. La récupération de la sensibilité douloureuse, la reprise du travail ventilatoire, la réponse thermogénique en sont les déterminants les plus importants. Cette demande métabolique peut atteindre 50 à 70 % de la V. O₂ max mesurée avant l'intervention.

* En ce qui concerne la période postopératoire, les données dont on dispose sont encore contradictoires. Chez le sujet sain, l'anémie aiguë ou chronique diminue la performance physique maximale. Chez les opérés, les relations entre le taux d'hémoglobine d'une part, les capacités physiques et le délai de sortie d'autre part, sont mal établies. Il s'agit d'une importante question, qui concerne la qualité de la rééducation et de la convalescence, question à laquelle des travaux futurs devraient permettre de répondre.

Le type de chirurgie :

* Dans la chirurgie cardiaque sous C.E.C, l'existence d'une hypothermie modifie les limites de l'hémodilution. Durant la C.E.C, l'abaissement de l'hémoglobine autour de 7 g/dL diminue la viscosité sanguine ; cela permet de réduire la pression de perfusion et d'assurer une oxygénation tissulaire satisfaisante. Durant la phase de réchauffement, l'augmentation de la consommation d'O₂ de l'organisme impose de réduire l'hémodilution (Hb > 8 g/dL).

* En pratique obstétricale, le niveau d'hémodilution doit intégrer les modifications volémiques maternelles et le risque foetal. Dans le cadre de la césarienne, la valeur d'hémoglobine tolérée avant l'extraction foetale est de 8 g/dL. Des signes de souffrance foetale ou d'intolérance maternelle peuvent conduire à une transfusion érythrocytaire. Dans la perspective d'une césarienne hémorragique, le seuil retenu est de 9-10 g/dL. Durant la césarienne, la survenue d'une hémorragie supérieure à 1500 ml, justifie à elle seule un apport globulaire. Dans les suites opératoires immédiates, la valeur limite de l'hémoglobinémie de 7 g/dL reste le seuil habituellement préconisé pour la transfusion d'érythrocytes.

* Dans les situations chirurgicales où l'hémostase est de réalisation difficile, l'effet de l'hémodilution extrême (inférieure à 8 g/dL) sur la coagulation ne doit pas être négligé. La dilution des facteurs de coagulation et des plaquettes potentialise les troubles de l'hémostase induits par le geste chirurgical, les thérapeutiques ou l'hypothermie. Des travaux expérimentaux ont montré qu'une baisse isolée de l'hématocrite s'accompagne de perturbations de l'hémostase primaire dont les conséquences cliniques mériteraient d'être évaluées en terme de saignement périopératoire.

Surveillance et monitoring

Quel que soit le terrain ou le type d'intervention, toute situation d'hémodilution impose une surveillance garantissant le maintien de la volémie et d'une oxygénation périphérique efficace : pression artérielle, fréquence cardiaque, température centrale, SpO2 et diurèse.

Lorsque le terrain ou l'importance de l'intervention réalisée justifient en eux-mêmes le recours à un cathétérisme droit, les valeurs des pressions de remplissage, du débit cardiaque et surtout de la SvO2 peuvent donner des informations complémentaires importantes. En l'absence de ces paramètres, le dosage des lactates dans le sang veineux périphérique permettrait une approche simple du transport critique d'oxygène (DO2 critique).

Les patients coronariens peuvent bénéficier d'une surveillance par monitoring continu du segment

ST.

En pratique

Sous réserve du maintien d'une volémie efficace, il est possible de fixer les limites inférieures de

l'hémodilution :

Avant l'intervention :

Les patients anémiques dont les capacités d'adaptation sont réduites, doivent bénéficier de transfusions pour atteindre une concentration d'hémoglobine voisine de 10 g/dL. Pour les

autres, en l'absence de signe d'intolérance à l'anémie, on accepte des valeurs proches de 8 g/dL.

Pendant l'intervention :

Les anémies aiguës des hémodilutions intentionnelles ou acceptées (hémodilution "au fil de l'eau") sont généralement bien tolérées jusqu'à des valeurs d'hémoglobine de 7g/dL. La rapide correction des perturbations hémodynamiques est primordiale.

Après l'intervention :

Dans la phase postopératoire précoce, les décisions transfusionnelles sont essentiellement dépendantes des besoins énergétiques et de l'éventuelle poursuite du phénomène hémorragique. Les patients à risque doivent avoir un taux d'hémoglobine aux alentours de 9-10 g/dL. Chez les autres, une concentration d'hémoglobine à 8 g/dL peut être tolérée à condition de tenir plus compte de l'importance des manifestations cardiovasculaires que de la valeur numérique de l'hémoglobine.

3 : Quelles sont les possibilités et les limites des différentes techniques d'auto-tranfusion ?

On regroupe sous le nom de transfusion autologue ou d'autotransfusion péri-opératoire, l'ensemble des procédés qui permettent de rendre au patient ses propres globules rouges récupérés avant, pendant ou après l'acte chirurgical.

La transfusion autologue programmée (TAP)

* **Le but de la TAP** est de pouvoir disposer au moment de l'intervention d'unités de produits sanguins (érythrocytes et plasma) autologues. Elle a pour avantages d'éliminer les risques de transmission virale, les conséquences immunologiques de la transfusion homologues et de stimuler l'érythropoïèse pendant la période périopératoire. Elle s'est, jusqu'ici, surtout adressée à la chirurgie cardiovasculaire et à la chirurgie orthopédique. Elle est plus généralement applicable à un acte chirurgical programmé, dont les pertes sanguines sont évaluées à plus de 1000 ml, et sous réserve que le taux d'hémoglobine du sujet au

moment du prélèvement soit supérieur à 11g/dL. Elle suppose un délai suffisant entre la décision de TAP et l'intervention chirurgicale (de l'ordre d'un mois) ainsi que l'évaluation la plus précise possible des besoins transfusionnels per et postopératoires. Elle est réalisée au cours de séances successives de prélèvement, séparées chacune d'environ une semaine. Les travaux actuellement publiés font état de quantités recueillies comprises entre 2 et 5 unités par patient. La prescription d'une thérapeutique martiale est très souvent recommandée.

*** Elle présente des contre-indications et des limites**

Elle est formellement contre-indiquée dans les pathologies infectieuses évolutives, même les plus simples (infections dentaires ...)

Le don chez les sujets porteurs de marqueurs viraux fait encore l'objet de controverses. En effet, le risque individuel pour le patient est encore mal évalué selon les différents types d'agents infectieux. Le risque pour la collectivité d'une contamination accidentelle ne peut être négligé. C'est pourquoi, il paraît raisonnable pour l'instant de s'abstenir de réaliser une TAP chez les patients porteurs de l'un quelconque des marqueurs viraux obligatoirement recherchés chez tout donneur de sang. Le Jury insiste pour dissocier le risque individuel qui reste hypothétique, du risque collectif qui est certain.

Pour ce qui concerne les patients atteints de pathologie cancéreuse, la décision doit être prise cas par cas en tenant compte du type de tumeur, du caractère plus ou moins hémorragique de la chirurgie, de l'état clinique du patient et des nécessités chronologiques du traitement.

Les patients présentant une pathologie cardiaque connue peuvent bénéficier d'une TAP, à l'exception de ceux dont l'état est considéré comme instable.

L'âge en soi n'est pas une contre-indication à la pratique de la TAP. Il en est de même de la grossesse ; cependant, du fait de la rareté et du caractère très souvent imprévisible des hémorragies obstétricales, il semble que la TAP ne soit pas, dans ce cas, la méthode substitutive la mieux adaptée.

Enfin la TAP ne peut pas se pratiquer chez les patients refusant des transfusions pour des raisons religieuses.

*** La mise en oeuvre d'une TAP** implique la collaboration étroite du chirurgien, de

l'anesthésiste-réanimateur, du médecin du centre de prélèvement et du patient (qui doit pouvoir se rendre régulièrement au centre de prélèvement). La TAP doit répondre à des procédures précises pour ce qui concerne :

- les critères de qualifications cliniques et biologiques
- le prélèvement sous surveillance médicale
- les contrôles et l'étiquetage des produits
- l'individualisation du stockage et des circuits d'acheminement.

Le contrôle ultime auprès du malade, réalisé sous la responsabilité du médecin prescripteur, demeure indispensable.

L'érythrocytaphérèse autologue préopératoire

Il s'agit d'un prélèvement de globules rouges réalisé à l'aide d'un séparateur de cellules avec restitution du plasma et compensation isovolémique en fluides non hématiques. Pratiquée dans un centre de prélèvements, elle doit obéir aux mêmes règles que la TAP.

Elle se distingue de l'hémodilution sans séparateur de cellules, exécutée au bloc opératoire avant ou après l'induction de l'anesthésie. Elle a sur celle-ci de nombreux avantages :

- permettre une meilleure compensation volémique
- autoriser des prélèvements supérieurs à 1000 ml
- fournir des unités de globules rouges de concentration et de qualité identique
- rendre possible l'utilisation postopératoire des unités prélevées.

Elle est habituellement mise en oeuvre dans les 72 heures précédant l'intervention.

Elle trouve son indication dans les cas où le délai ne permet pas de mettre en oeuvre une TAP ou lorsque le futur opéré, invalide, ne peut se déplacer plusieurs fois jusqu'au lieu de prélèvement.

Plus rarement, elle peut, lorsque le taux d'hémoglobine du patient le permet, compléter une TAP la veille de l'intervention.

Elle n'est en aucun cas une alternative à la TAP (absence de stimulation en temps utile de l'hématopoïèse, hémodilution préopératoire inéluctable).

La récupération du sang épanché pendant l'intervention

L'autotransfusion peropératoire (ATPO) consiste à récupérer le sang épanché dans le champ opératoire et à le réinjecter au patient. Il existe deux systèmes différents. L'un consiste à réinjecter, au travers d'un filtre, le sang directement récupéré. L'autre procède à un lavage et à une concentration des hématies avant réinjection.

*** Malgré une grande simplicité de mise en oeuvre, la simple filtration présente des limites et des risques.** La méthode est toujours insuffisante lors d'interventions très hémorragiques, du fait de la capacité limitée du récipient. La concentration d'hémoglobine dans le sang récupéré est en général faible.

Elle est associée à un risque de réinjection :

- de produits exogènes (ciment, antibiotiques, anticoagulants, particules métalliques).
- de produits endogènes (graisses, hémoglobine libre, PDF, D-dimères, facteurs de coagulation activés...)

Enfin, elle est formellement contre-indiquée en présence dans le champ opératoire d'ascite, de liquide amniotique, de catécholamines.

Compte tenu de ces inconvénients on doit, chaque fois que cela est possible, lui préférer les techniques avec lavage.

*** La récupération avec lavage** est utilisable aussi bien en urgence que pour les interventions programmées. La récupération est efficace même en cas d'hémorragies très abondantes. Par contre elle n'est économiquement rentable que dans les cas où l'hémorragie atteint ou dépasse 800 mL. Elle produit des concentrés d'hématies lavées

dont le taux d'hématocrite varie entre 45 et 65 %.
L'élimination du plasma et des fractions coagulantes prévient vraisemblablement certains troubles de la coagulation, mais expose en revanche au risque de coagulopathie de dilution lorsque les pertes sanguines dépassent une volémie. Le lavage n'élimine pas totalement le risque lié à la présence de catécholamines, de solutions antiseptiques et d'antibiotiques.

A la lumière des données de la littérature, il n'est pas possible aujourd'hui de se prononcer de façon définitive sur la place que cette technique pourrait occuper en chirurgie septique et carcinologique, en dehors d'un risque hémorragique vital.

Récupération du sang drainé pendant la période postopératoire

Son principe consiste à reperfuser en période postopératoire du sang recueilli par les drains après filtration, avec ou sans lavage. Les inconvénients de la réinjection de sang sans lavage sont identiques à ceux de la récupération peropératoire. Bien que la quantité de globules rouges récupérés et retransfusés soit faible, elle pourrait éventuellement permettre, en complément d'autres techniques de transfusion autologue, de limiter et au mieux d'éviter la transfusion homologue. Il reste à évaluer sur de larges études méthodologiquement indiscutables, le bénéfice réel et l'innocuité de cette technique utilisée à l'heure actuelle en chirurgie orthopédique et en chirurgie cardiaque.

Enfin, il paraît raisonnable de limiter le temps de recueil à 6 heures.

Remarques

Le développement des techniques d'autotransfusion péri-opératoire, et en particulier de la transfusion autologue programmée, impose à chaque équipe de définir sa propre stratégie par pathologie et par technique chirurgicale. Les pertes sanguines varient très largement d'une équipe à l'autre ; aussi ne saurait-on trop insister sur l'importance d'une juste évaluation des pertes prévisibles, pour éviter la mise en route de techniques inutiles ou le gaspillage de sang prélevé en excès.

L'évaluation régulière des résultats doit permettre de déterminer la part respective de chacune des techniques et à partir de là, leur relation coût/bénéfice.

Enfin, des études complémentaires sont nécessaires pour établir la place de l'autotransfusion péri-opératoire chez les patients atteints de pathologie cancéreuse.

4 : Quand doit-on envisager une qualification particulière pour des érythrocytes homologues (phénotypé; déleucocyté; CMV négatif ; irradié) ?

Avant de définir les indications de ces différentes qualifications, il importe de préciser plusieurs

points :

- Le choix de chacune des indications ne peut reposer que sur des études scientifiques multiples ayant abouti à des travaux de niveau de preuve 1 ou 2.
- Toutes les indications préconisées par le Jury n'ont de valeur qu'à la date de la Conférence. En effet, il est nécessaire de prendre en compte l'aspect évolutif de toutes ces spécifications en fonction d'études en cours ainsi que de l'évolution et de la standardisation des technologies.
- Les qualifications des érythrocytes font l'objet de nouvelles définitions actuellement en cours de rédaction par les autorités de tutelles.
- Plusieurs qualifications peuvent être associées pour aboutir à un produit nécessaire à certaines pathologies ; on peut, par exemple, avoir besoin de sang à la fois phénotypé et déleucocyté.

Qualification "phénotypé"

La qualification "phénotypé" correspond actuellement à la détermination des antigènes C, c, E, e, du système Rh et à l'antigène K du système Kell. On parle de phénotypage élargi lorsque sont également étudiés les antigènes d'autres systèmes de groupes sanguins tels que les systèmes Duffy, Kidd, MNSs...

L'utilisation du sang qualifié "phénotypé" répond à un double objectif : prévenir les accidents hémolytiques transfusionnels chez les receveurs porteurs d'anticorps anti-érythrocytaires, et prévenir l'allo-immunisation contre les antigènes immunogènes :

- * La prévention des accidents hémolytiques transfusionnels. Elle concerne les receveurs possédant un ou plusieurs allo-

anticorps anti-érythrocytaires ou anti-leucoplaquettaires, ou encore ayant des antécédents de présence de ces types d'anticorps.

* La prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire. Il s'agit des receveurs non encore immunisés et présentant une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) négative, mais soumis à un risque potentiel d'allo-immunisation. Ce sont :

- les receveurs de sexe féminin, de la vie intra-utérine jusqu'à la fin de la période procréatrice,

- les patients dépendant de transfusions chroniques d'érythrocytes tels que les porteurs d'hémoglobinopathie, d'érythroblastopénie, d'anémie chronique...

- les patients assujettis à des transfusions itératives : par exemple, en hémato-oncologie, pour certaines transplantations, ou pour la greffe de moelle osseuse.

Dans toutes ces situations, la prescription de sang phénotypé Rh (C, c, E, e) et Kell (K) est indispensable.

La prescription de sang à phénotype élargi est fonction de chaque cas clinique et de la concertation entre le clinicien et biologiste. La transfusion de sang phénotypé élargi doit être recommandée chez les patients souffrant d'hémoglobinopathie et plus particulièrement les patients drépanocytaires dans la mesure du possible, et chez tous les patients immunisés en dehors des systèmes Rh et Kell.

La prescription de sang phénotypé doit être associée à la réalisation de tests de compatibilité au laboratoire chez les patients possédant un ou plusieurs allo-anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, chez les femmes enceintes et chez les transfusés itératifs.

Les malades transfusés de façon chronique, et donc susceptibles de développer des anticorps anti-érythrocytaires, doivent être suivis avec des recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) à un rythme adéquat. Au moindre doute, un test de Coombs direct avec une élution éventuelle sera pratiqué afin, si nécessaire, d'adapter la prescription.

Qualification "déleucocyté"

La qualification "déleucocyté" est le résultat de la mise en place d'une technique standardisée de filtration conduisant à une réduction du nombre des leucocytes. En 1994, cette réduction est de 3 log 10 ou plus (soit 10⁶ leucocytes résiduels par unité de concentré globulaire).

L'utilisation du sang qualifié "déleucocyté" répond à un triple objectif : la prévention de l'allo-immunisation anti-leucoplaquettaire, essentiellement anti-HLA, la réduction de l'incidence des réactions transfusionnelles de type frisson-hyperthermie non hémolytiques et l'élimination, au moins partielle, d'agents infectieux intra-leucocytaires, en particulier cytomegalovirus (CMV) et HTLV I.

Parmi les inconvénients connus de la déleucocytation, deux méritent d'être soulignés : la perte d'érythrocytes (de l'ordre de 10 %), et le coût élevé.

Les indications de l'utilisation du sang déleucocyté sont :

- la prévention de l'immunisation anti-leucoplaquettaire, chez les receveurs à haut risque en particulier en hémato-oncologie, dans les hémoglobinopathies et chez les candidats à la transplantation ou à la greffe de moelle osseuse.
- la prévention des réactions transfusionnelles de type frisson-hyperthermie liées à la présence d'anticorps anti-HLA, chez les patients en ayant présenté dans leurs antécédents, chez les patients dépendant de transfusion chronique (pour prévenir ou retarder l'apparition de ces anticorps).
- la prévention de la transmission du CMV en dehors de la disponibilité d'un produit spécifique qualifié "CMV négatif", notamment chez la femme enceinte.

D'autres indications ont été proposées, mais elles ne sont pas actuellement sous-tendues par des études scientifiques pertinentes. Il s'agit de la prévention du risque hémorragique secondaire à un état réfractaire aux transfusions de plaquettes, de la prévention d'effets immuno-suppresseurs dus aux produits cellulaires dans les infections postopératoires et les cancers récurrents, la prévention de la transmission du CMV chez les sujets "CMV positifs" et la prévention de l'accélération de l'infection à VIH.

Pour les patients redevables de la déleucocytation érythrocytaire, il est impératif que les concentrés de plaquettes soient également déleucocytés.

Des études récentes montreraient qu'une déleucocytation précoce permettrait encore d'améliorer l'efficacité du produit, ce qui pourrait amener à en élargir les indications.

Qualification "CMV négatif"

La qualification "CMV négatif" s'applique aux produits sanguins labiles cellulaires provenant de donneurs chez qui la recherche des anticorps anti-CMV est négative au moment du prélèvement.

L'infection par le CMV induit une morbidité/mortalité chez les patients présentant une immuno-dépression.

L'utilisation des globules rouges "CMV négatif" s'impose chez la femme enceinte afin de prévenir une infection CMV chez le fœtus, les prématurés, les receveurs "CMV négatif" de greffons "CMV négatif", et l'ensemble des patients immuno-déprimés.

Les indications moins certaines mais qui doivent être prises en considération sont : les transplantés "CMV négatif", même quand le greffon est "CMV positif", les transplantés pulmonaires quel que soit leur statut au regard du CMV, et les sujets splénectomisés.

Les patients transfusés en globules rouges "CMV négatif" doivent également recevoir de manière impérative des concentrés de plaquettes "CMV négatif".

Dans les cas où s'impose de manière absolue la protection du patient contre une infection à CMV, il est recommandé d'utiliser dans la mesure du possible des globules rouges "CMV négatif" déleucocytés. En effet, la littérature fait état de la présence du virus dans des cas rares, malgré une sérologie CMV négative.

Qualification "irradié"

La qualification "irradié" s'applique aux produits cellulaires soumis à une dose de rayonnement ionisant de 25 à 45 grays.

L'objectif de l'irradiation est de bloquer la multiplication de cellules nucléées immuno-compétentes, afin de diminuer l'incidence de la maladie post-tranfusionnelle du greffon contre l'hôte (GVH).

L'utilisation des globules rouges irradiés s'impose chez :

- les greffés de moelle osseuse (sujets greffés ou en attente de greffe), les déficits immunitaires congénitaux et les patients atteints de la maladie de Hodgkin.
- les receveurs de dons de sang intra-familiaux, quel que soit le degré de parenté.

Les indications encore discutées concernent les patients atteints de maladie hématologique traités par chimiothérapie, et les autres receveurs de greffe d'organe.

Pour les patients transfusés en globules rouges irradiés, les autres produits sanguins labiles doivent également être irradiés.

5 : Quelle est actuellement la place de l'érythropoïétine recombinante en période périopératoire ?

La littérature fait état de l'utilisation de l'érythropoétine humaine recombinante (rHuEPO) comme facteur d'accélération de l'érythropoïèse dans la période périopératoire.

Il est à noter d'emblée que ce produit n'a reçu aujourd'hui l'Autorisation de Mise sur le Marché que dans une seule indication : l'anémie de l'insuffisance rénale chronique.

La rHuEPO a été ainsi proposée :

- pour le traitement des anémies présentes avant l'intervention, qu'il s'agisse d'un déficit de l'organe de production de l'érythropoétine (insuffisance rénale) ou d'une réponse érythropoïétique inappropriée (phénomènes inflammatoires chroniques, néoplasie, chimiothérapie...). Il ressort des données de la littérature que le traitement n'est efficace qu'en présence d'un taux d'érythropoétine sérique inférieur à 500 UI/L ce qui implique un dosage préalable à la prescription. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir de manière optimale les doses, la voie d'injection et la fréquence d'administration de la rHuEPO chez les patients présentant une anémie d'origine autre que rénale.

- Pour faciliter l'obtention de sang autologue. Il est en effet clairement établi que la rHuEPO permet d'accroître le nombre de dons autologues programmés. Les critères de sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un tel traitement lors des dons autologues sont encore mal définis. Les données de la littérature conduiraient à réserver son utilisation aux patients de petit poids, à ceux chez qui on doit prélever plus de 3 unités de sang en peu de temps et à ceux dont la concentration en hémoglobine est inférieure à 11 g/dL avant qu'ils n'entrent dans le protocole de TAP. Ici encore, la variabilité des schémas posologiques utilisés par les différents auteurs ne permet pas à l'heure actuelle de définir une attitude formelle quant à la dose et à la fréquence d'administration optimales. En cas d'utilisation

de la rHuEPO, il est obligatoire d'y associer un traitement substitutif par le fer pour éviter un épuisement des réserves de l'organisme et une limitation de la réponse médullaire.

- Pour stimuler l'érythropoïèse à la suite de la spoliation sanguine de la période péri-chirurgicale. Selon certaines études, son utilisation dix jours avant l'acte opératoire permettrait d'accélérer la réponse médullaire à l'anémie et de diminuer la quantité de sang homologe transfusé. Les critères de sélection des patients et la dose utile restent à déterminer.

- Enfin des études décrivent l'utilisation de la rHuEPO chez des patients refusant des transfusions, pour des raisons religieuses. L'hormone a été utilisée dans le but de corriger une anémie préopératoire ou d'accroître l'érythropoïèse en cas de chirurgie hémorragique.

Le bénéfice d'une telle prescription doit être établi de façon d'autant plus formelle que le coût en est très élevé.

6 : Peut-on espérer voir se développer des alternatives à l'utilisation des érythrocytes

(perfluorocarburés, solutions d'hémoglobine) ?

Les "substituts du sang" sont des produits injectables capables de remplacer les érythrocytes pour assurer temporairement (quelques heures actuellement) le transport de l'oxygène. L'objectif est de produire à grande échelle, et à un coût raisonnable, un transporteur d'oxygène sûr, efficace et commode d'emploi. Cet objectif n'est pas encore atteint : les progrès réalisés au cours des 20 dernières années sont importants, mais pas encore décisifs.

L'hémoglobine, pour être utilisable, doit être fixée et maintenue dans le compartiment vasculaire afin d'éviter sa dégradation et de sévères réactions hypertensives. Elle peut être encapsulée dans des liposomes ou greffée sur un polymère.

L'approvisionnement en hémoglobine n'est pas encore résolu : l'hémoglobine d'origine animale pose le problème de son immunogénicité, de sa tolérance et de la possible transmission d'agents infectieux. La fabrication, à large échelle, par génie génétique de l'hémoglobine recombinante humaine, apportera peut être la solution.

Les fluorocarburés sont capables de dissoudre des volumes importants d'oxygène, volumes d'autant plus élevés que la pression partielle d'O₂ est plus forte. Ils sont administrés sous forme d'émulsions qui ont de nombreux points communs, en particulier en ce qui concerne le solvant, avec les émulsions

lipidiques injectables utilisées en nutrition parentérale. Les réactions secondaires sont d'ailleurs identiques (flush, fièvre, céphalées...).

On peut imaginer que l'utilisation de solutés de fluorocarbures, combinés aux procédés d'hémodilution peropératoire avec auto-transfusion, puissent, dans un futur relativement proche, permettre d'éviter le recours aux transfusions homologues pendant l'opération. Des essais cliniques (phase I et II) sont en cours afin de continuer à évaluer leur efficacité et leur tolérance.

Ces solutés ont déjà été utilisés en quantité limitée pour réaliser des perfusions locales en vue d'une oxygénation localisée (oblitérations artérielles, angioplasties coronaires, perfusions d'organes).

Il n'existe encore à l'heure actuelle aucun transporteur d'oxygène qui puisse être une alternative satisfaisante à l'utilisation des érythrocytes en chirurgie.