

LES EFFETS INDESIRABLES RECEVEUR EN TRANSFUSION PEDIATRIQUE



Dr Pierre MONCHARMONT
EFS AUVERGNE RHONE ALPES

INTRODUCTION

La physiologie et la pathologie de l'enfant sont différentes de celles de l'adulte. Mais les études disponibles sont le plus souvent effectuées chez l'adulte.

La transfusion pédiatrique doit bénéficier de recommandations spécifiques en terme d'indications, de type et de sélections de produits sanguins labiles (PSL), de doses, de conditions de perfusion,... De plus, la stratégie transfusionnelle adoptée peut avoir des conséquences majeures à long terme notamment du point de vue neuro-cognitif.

Les effets indésirables receveur (EIR), leur détection et leur diagnostic peuvent être difficile chez l'enfant, particulièrement chez le nouveau-né, tout comme leur traitement. Afin d'améliorer la sécurité transfusionnelle, des progrès significatifs en matière de connaissance de EIR chez l'enfant restent à réaliser.

LA TRANSFUSION EN PEDIATRIE

Plusieurs pays disposent de recommandations dans le domaine transfusionnel incluant des recommandations pédiatriques.

En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé sur la transfusion du plasma (2012), des globules rouges (2014) et des plaquettes (2015) comportent des recommandations en pédiatrie.

Au Royaume Uni, le « British Committee for Standards in Haematology » a publié des recommandations pédiatriques (New et al. Brit J Haematol 2016;175:784-828).

Aux Etats- Unis, il en existe également (Carson et al. JAMA 2016;316:2025-2035).

En Australie, des recommandations sur la gestion du sang chez l'enfant sont disponibles (PBM Guidelines Module 6 Neonatal and Paediatrics 2016)

LES EIR - DONNEES GENERALES

Le diagnostic des EIR en pédiatrie est dans certains cas difficile en raison de la pathologie existante entraînant de ce fait un sous diagnostic.

- ✓ **En 2006**, Gauvin et col. (Transfusion 2006;46:1899-1908) relevaient 40 (1,6%) EIR aigus parmi 2509 transfusions pratiquées chez 305 patients en unité de soins intensifs pédiatrique.
- ✓ **En 2015**, Oakley et col. (Transfusion 2015;55:563-570), chez des patients âgés de moins de 21 ans, observaient 108 EIR avec 17 541 PSL transfusés (6,2 EIR pour 1000 transfusions).
- ✓ **En 2018**, Vossoughi et al. (Transfusion 2018;58:60-69) sur une longue période (01 2009 – 12 2015), ont rapporté 1402 EIR (538 pour 100 000 transfusions) chez des patients de moins de 18 ans.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

1- L'alloimmunisation anti-érythrocytaire

En première approche, il est indispensable de distinguer les **patients porteurs d'hémoglobinopathies** (thalassémie majeure et drépanocytose) des **patients n'en présentant pas**.

Pour rappel, en France, l'alloimmunisation anti-érythrocytaire est l'EIR le plus fréquemment notifié. En 2017, sur 7276 EIR d'imputabilité 1 à 3, 3071 alloimmunisations anti-érythrocytaires d'imputabilité 2 et 3 (alloimmunisations ABO exclues) étaient rapportées (ANSM, 2018).

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

1- L'alloimmunisation anti-érythrocytaire

L'alloimmunisation anti-érythrocytaire est rare chez l'enfant.

En 2017, Türkmen et col. (Transfusion 2017;57:2720-2726) dans une cohorte de 1641 nouveau-nés et enfants jusqu'à 3 ans, ne détectaient que 2 cas d'alloimmunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle.

Dans une étude très antérieure, chez 30 enfants prématurés ayant reçu une médiane de 4 transfusions, Strauss et col. (Transfusion 2000;40:1463-1468) ne relevaient aucune alloimmunisation.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

1- L'alloimmunisation anti-érythrocytaire

Chez les enfants porteurs d'hémoglobinopathies, la situation est totalement différente.

Chez 175 enfants drépanocytaires, Allali et col. (Brit J Haematol 2017;177:641-647) observent 13 patients alloimmunisés (7,4%).

Un taux de 29,0% est rapporté par Nickel et col. (Am J Hematol 2015;90:1135-1141) chez 90 enfants transfusés chroniques.

Enfin, en Thaïlande, Romphruk et col. (Transfusion 2019;59:117-184) chez 383 patients thalassémiques âgés de 20 ans ou moins, détectent 74 (19.3%) patients avec des allo- ou des auto-anticorps.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

2- La réaction hémolytique retardée

Complication rare mais grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et entraîner le décès, la réaction hémolytique retardée est provoquée par des allo-anticorps non détectés au moment de la transfusion mais produit ultérieurement par réaction anamnesticque.

Les hématies des donneurs sont détruites et l'administration de nouvelles transfusions aggrave l'état clinique. Dans de nombreux cas, des anticorps anti-érythrocytaires ne sont pas mis en évidence.

L'incidence, chez les enfants drépanocytaires, se situe entre 4,0% et 11,0% (Smith-Whitley et al. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:358-364) et 2,2 et 9,0% (Pirenne et al. *Blood* 2018;131:2773-2781) par patient.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

3- La réaction fébrile non hémolytique (RFNH) et l'allergie

En unité de soins intensifs pédiatrique, Gauvin et col. (Transfusion 2006;46:1899-1908) observaient que la RFNH et l'allergie étaient respectivement, le 1^{er} et le 2^{ème} plus fréquent EIR.

Sur 17541 PSL, Oakley et col. (Transfusion 2015;55:563-570) notent que l'allergie est l'EIR le plus observé [47 (43,5%) cas sur 108 EIR, 2,7 pour 1000 transfusions].

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

3- La réaction fébrile non hémolytique (RFNH) et l'allergie

L'allergie est plus fréquemment observée après transfusion de concentrés de plaquettes (CP) d'aphérèse. Du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011, en Rhône Alpes, sur 141 EIR pédiatriques, 68 (48,2%) EIR étaient de nature allergique et le CPA était le PSL le plus impliqué (40 cas, 58,8%) (Moncharmont et col. Transfus Clin Biol 2013;20:455-457).

En 2013, sur 57 EIR, Pedrosa et col. [J Pediatr (Rio J) 2013;89:400-406] notent que le CP est le PSL le plus en cause (50,9% des réactions) et que l'allergie est l'EIR majoritaire (77,2%).

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

4- L'œdème aigu du poumon de surcharge [ou Transfusion-associated circulatory overload (TACO)]

L'œdème aigu du poumon (OAP) de surcharge transfusionnel est une complication grave. Il représente la première cause de mortalité et de morbidité en transfusion (rapport d'activité d'hémovigilance 2017. ANSM, 2018).

- ✓ Sur 17541 PSL et 108 EIR, Oakley et col. (Transfusion 2015;55:563-570) ne recensent que **3 (2,8%) cas d'OAP**.
- ✓ En 2018, Thalji et col. (Anesth Analg 2018;127:1180-1188) rapportent **un taux d'OAP de 3,4%** chez 411 patients pédiatriques ayant reçu des PSL en peropératoire en chirurgie non cardiaque.

Mais l'établissement des critères diagnostics joue un rôle très important (De Cloedt et al. Transfusion 2018;58:1037-1044) pour définir un OAP.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

5- L'œdème aigu du poumon lésionnel [ou Transfusion-related acute lung injury (TRALI)]

Les taux d'incidence de cette complication grave sont très variables selon les études.

Sur une période de 9 ans (1996-2005), reprenant les données du « Serious Hazard of Transfusion » (SHOT), Stainsby et al. (Br J Haematol 2008;141:73-79) font état de 321 EIR et incidents chez des patients de moins de 18 ans dont 20 TRALI (3 avec décès).

Analysant 284 cas de TRALI d'imputabilité 1 à 3 sur 11 ans, Lieberman et al. (Transfusion 2014;54:57-64) rapportent 17 (6%) cas chez des patients de moins de 18 ans avec une distribution bimodale (5 enfants de moins de 1 ans et 11 de plus de 14 ans).

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

5- L'œdème aigu du poumon lésionnel [ou Transfusion-related acute lung injury (TRALI)]

En Chine, Xing et col. (Transfus Apher Science 2014;61:215-218) ont analysé 1495 enfants de moins de 14 ans transfusés. S'ils observent 35 EIR avec des signes pulmonaires, une lésion des poumons, un œdème pulmonaire et une détresse respiratoire, le diagnostic de TRALI n'a été retenu que dans 2 cas (une fillette âgée de un an et une âgée de 2 ans).

En 2017, seuls deux cas confirmés de TRALI ont été rapportés par le SHOT (Annual SHOT report 2017 SHOT 2018). Aucun en 2018 (Annual SHOT report 2018 SHOT 2019).

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

6- L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ENC)

L'ENC est une complication observée chez les enfants prématurés de très petit poids de naissance et sa prévalence se situe entre 7 et 11% (Neu J and Walker AW NEJM 2011;364:255-264 Sharma R et al. Clin Perinatol 2013;40:27-51). Les taux de décès sont élevés entre 20 et 30 %.

Le lien entre ENC et transfusion n'est pas formellement établi, les résultats d'études étant divergents.

La méta-analyse de Mohamed et Shah trouve une telle association (Pediatrics 2012;129:529-540).

Cependant, l'ENC se produit chez des patients à haut risque et la présence d'une anémie sévère favoriserait l'apparition d'une ENC.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

6- L'entérocolite ulcéro-nécrosante

Une nouvelle entité dénommée « **Transfusion/anemia associated necrotizing enterocolitis** » vient d'être proposée (Maheshwari et al. Semin Pediatr Surg 2018;27:47-51).

Plusieurs études ont montré **l'absence d'un lien temporel entre la transfusion et la survenue de l'ENC** (Sharma et al. J of Perinatol 2014;34:585-562 – Wallenstein et al. J Pediatr 2014;165:678-682).

Dans une étude prospective (Patel et al. JAMA 2016;315:889-897), incluant 598 enfants de très petit poids de naissance, 44 (7,4%) ont présenté une ENC avec un taux plus élevé chez les enfants transfusés. Mais la transfusion de globules rouges, dans une semaine donnée, n'était pas indépendamment associée à une augmentation d'ENC. Par contre, chez les enfant avec une anémie sévère, le taux d'ENC était significativement augmenté.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

7- La surcharge en fer

Elle peut être observée chez **des enfants porteurs d'hémoglobinopathie et transfusés chroniques.**

Lorsque de la fibrose est présente à la biopsie hépatique, le contenu en fer est plus élevé chez des enfants drépanocytaires transfusés (Brown K et al. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:309-312).

Deux complications particulières sont liées à la surcharge en fer chez l'enfant par atteinte hormonale: le retard de croissance et le retard de la puberté.

Le diagnostic de surcharge en fer doit être précoce et être l'objet d'un traitement de chélation du fer. Celui-ci a un effet positif sur ces deux complications (De Sanctis et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:471-480).

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

7- La surcharge en fer

Dans une étude à long terme, Vichinsky et al. (Pediatr Blood Cancer 2017 doi.org/10.1002/pbc.26507) ont montré une baisse du taux sérique de ferritine chez des enfants thalassémiques majeurs traités pendant 5 ans.

Enfin, le régime transfusionnel a également un rôle. Cazzola et al. (Transfusion 1997;37:135-140) ont comparé un régime transfusionnel important (de 1981 à 1986) avec un régime modéré (de 1987 à 1992) chez 32 thalassémiques majeurs.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

7- La surcharge en fer

Avec le régime modéré, le recours à la transfusion a baissé de même que le taux de ferritine. Fin 1986, 21 patients avaient plus de 13 ans et avaient reçu un régime important au moment de leur puberté. Un retard de croissance a été observé 10 ans plus tard. Seule une fille a eu une puberté spontanée.

Sur les 11 enfants de moins de 12 ans à la fin 1986, où un régime modéré a été mis en place, seuls 6 ont eu une absence de puberté.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

8- La maladie du greffon contre l'hôte transfusionnelle [Transfusion-associated Graft versus host disease (TA-GVHD)]

En pédiatrie, cet EIR est très rare mais très grave.

Stainsby D et al. (Br J Haematol 2008;141:73-79) notent deux cas de TA GVHD sur 321 EIR et incidents chez des patients de moins de 18 ans entre 1996 et 2005.

LES DIFFERENTS TYPES D'EIR

8- La maladie du greffon contre l'hôte transfusionnelle [Transfusion-associated Graft versus host disease (TA-GVHD)]

Au Japon, Ushida et col. (Transfus Med 2013;23:416-422) ont analysé 290 patients suspectés de TA-GVHD entre octobre 1992 et août 1999. La TA-GVHD a été confirmée chez 66 patients dont un enfant de 7 ans par analyse des microsatellites ADN.

Si l'irradiation des PSL prévient cette complication, il est nécessaire d'améliorer la politique d'irradiation pour réduire le risque d'incident par oubli de cette prescription (Delaney M. Transfusion 2018;58:2517-2521).

LA COMPARAISON AVEC LES RECEVEURS ADULTES

D'un point de vu général, les EIR sont plus fréquents chez les enfants transfusés que chez les adultes.

Oakley et col. (Transfusion 2015;55:563-570), chez des patients âgés de moins de 21 ans, observaient une prévalence de 6,2 EIR pour 1000 transfusion contre 2,4 chez les adultes. Les réactions allergiques étaient également plus fréquentes chez les enfants (2,7 contre 1,1 pour 1000 transfusions). Il en était de même pour la RFNH.

Vossoughi et al. (Transfusion Transfusion 2018;58:60-69) ont confirmé ces observations avec 538 EIR pour 100 000 transfusions chez les patients de moins de 18 ans contre 252 chez les adultes. Un taux plus élevé d'allergies (323 contre 72 pour 100 000 transfusions) et de RFNH (171 contre 110 pour 100 000 transfusions) a été noté chez les enfants.

LA COMPARAISON AVEC LES RECEVEURS ADULTES

En Norvège, entre 2004 et 2013, Espinosa et al. (Transfusion 2016;56 Suppl 4:19A) ont comparé des enfants âgés de 0 à 19 ans à des adultes. Le taux de réactions allergiques était de 43,7% chez les enfants contre 16,4% chez les adultes. Par contre, le taux de RFNH était plus élevé chez les adultes que chez les enfants (49,7% contre 26,9%).

Dans le cadre de l'alloimmunisation anti-érythrocytaire, exception faite des enfants avec hémoglobinopathie, le taux est plus faible chez les enfants. Dans l'étude de Türkmen et al. (Transfusion 2017;57:2720-2726), le taux chez adulte était de 3,55% contre 0,12% (2 cas d'alloimmunisation pour 1641 nouveau-nés et enfants jusqu'à 3 ans).

PERSPECTIVES FUTURES - CONCLUSIONS

Les EIR sont globalement plus fréquents chez les patients pédiatriques transfusés que chez les adultes, mais demeurent sous déclarés. Des réactions allergiques sont fréquemment rapportées et le CP est le PSL le plus souvent impliqué dans cette catégorie d'EIR.

La mise en route de nouvelles pratiques est en mesure d'assurer une meilleure prévention. Des recommandations basées sur une stratégie restrictive permettent de diminuer les transfusions en néonatalogie (Heeger et al. Vox Sang 2019;114:57-62).

PERSPECTIVES FUTURES - CONCLUSIONS

De nouvelles technologies accroîtront la sécurité transfusionnelle en pédiatrie.

Trackhtman et al. (Vox Sang 2019;114:223-231) sur une petite cohorte (70 enfants) n'ont pas observé plus d'EIR chez des enfants ayant reçu des globules rouges traités pour la réduction de pathogène (2 RFNH) ou non (2 RFNH).

Récemment, une conférence de consensus international sur la gestion du sang du patient [patient blood management (PBM)] a apporté des recommandations pour la transfusion des CGR chez l'adulte (Mueller et al. JAMA 2019;32:983-997). La rédaction de recommandations internationales en pédiatrie reste à effectuer.

Merci de votre attention

Contact

Pierre MONCHARMONT

■ e-mail : pierre.moncharmont@efs.sante.fr

■ Tél. : 04 78 65 60 76




efs.sante.fr