

Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs

La Réaction Fébrile Non Hémolitique (RFNH)

QU'EST-CE QU'UNE RFNH ET QUELS EN SONT LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ?	2
QUAND SUSPECTER UNE RFNH ET COMMENT EN FAIRE LE DIAGNOSTIC ?.....	3
QUELLE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET QUELLE CONDUITE TRANSFUSIONNELLE ADOPTER.....	5
COMMENT ORGANISER L'ENQUETE ETIOLOGIQUE ET QUELLES INVESTIGATIONS ENTREPRENDRE ?.....	7
QUELLE PROCEDURE DE SIGNALEMENT ET DE DECLARATION A SUIVRE ?	9
GLOSSAIRE.....	11

Qu'est-ce qu'une Réaction Fébrile Non Hémolytique et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

Définition de la RFNH

La RFNH est le second Effet Indésirable Recepteur (EIR) le plus fréquemment déclaré en hémovigilance. Cet EIR se caractérise par la présence d'une **hyperthermie** et ou des **frissons** durant ou **dans les 4 heures suivant une transfusion**. Le tableau clinique est généralement mineur.

La RFNH étant un EIR propre à la transfusion et l'hyperthermie un signe retrouvé dans de nombreuses autres orientations diagnostiques, **il convient donc, d'exclure les autres catégories diagnostiques** avant de la retenir.

Physiopathologie

L'hyperthermie s'explique par l'action de cytokines pyrogènes chez le patient transfusé. Le frisson est un mécanisme réflexe, il multiplie la production de chaleur de deux à cinq fois par rapport à la valeur usuelle en augmentant la consommation d'oxygène. Il est activé par les centres hypothalamiques de régulation de la thermogénèse, en fonction de divers stimuli déclencheurs, notamment cytokiniques.

Les cytokines peuvent être soit « endogènes », soit « exogènes ».

Dans le cas de la RFNH, les cytokines impliquées sont exogènes et sont :

- soit apportées par le Produit Sanguin Labile (PSL) par accumulation de ces dernières dans le produit transfusé lors de son stockage, essentiellement liées à l'involution des leucocytes prélevés lors du don mais aussi des plaquettes qui relarguent notamment du CD40 ligand au cours de leur conservation. Celui-ci stimule les cellules endothéliales qui produisent de la PGE2 ce qui entraîne une hyperthermie chez le receveur.
- soit dues à la présence d'anticorps anti-HLA, anti-HPA ou anti-HNA chez le receveur, activant les cellules cibles (globules blancs et plaquettes) présent dans le produit transfusé, qui libèrent les cytokines.

Tous les types de PSL peuvent donner lieu à une RFNH, mais ce sont essentiellement les produits cellulaires (CGR, concentrés plaquettaires, concentrés de granulocytes) qui sont les plus en cause compte tenu du mécanisme physiopathologique.

L'introduction de la déleucocytation systématique lors de la préparation des PSL (in process) a fait baisser la fréquence de cet EIR, mais ne l'a pas aboli.

Toujours du fait du mécanisme physiopathologique, un lien existe entre l'âge du produit transfusé et l'incidence de la RFNH.

Quand suspecter une RFNH et comment en faire le diagnostic ?

Diagnostic positif

Le diagnostic positif de la RFNH repose sur la clinique. Le receveur va présenter, au cours ou au décours de la transfusion d'un PSL (au plus tard dans les quatre heures qui suivent la fin de la transfusion), **au moins l'un** des signes cliniques suivants * :

- une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec une augmentation d'au moins 1°C de la valeur pré-transfusionnelle,
- des frissons.

Sans aucune autre cause identifiée (il est nécessaire d'exclure l'incompatibilité immunologique, l'infection bactérienne et la pathologie sous-jacente).

D'autres signes associés peuvent être présents, comme les céphalées et les nausées ; le tableau clinique est habituellement mineur (**grade 1**).

Les cas les plus graves de RFNH avec fièvre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$ et une élévation $\geq 2^{\circ}\text{C}$ par rapport à la valeur pré-transfusionnelle) et frissons doivent être cotés en grade 2*.

La biologie intervient uniquement dans la démarche d'exclusion. Il serait inutile, pour ce type d'EIR bénin, de mettre en œuvre une recherche et un dosage de cytokines, aussi bien chez le receveur que dans le produit transfusé ou chez le donneur.

En conséquence :

- si les signes cliniques surviennent plus de 4 heures après la fin de la transfusion, il ne peut s'agir d'une RFNH. Une autre catégorie diagnostique doit être identifiée.
- l'élévation de la température de moins de 1°C par rapport à la valeur pré-transfusionnelle sans frissons, peut être « physiologique » et n'est pas à déclarer en EIR.
- les tableaux cliniques plus sévères, et notamment les grades 3 (et a fortiori les grades 4) seront à rattacher à une autre catégorie diagnostique.

*définition de l'ISBT (International Society of Blood Transfusion)

Diagnostic différentiel

La RFNH est un diagnostic d'exclusion ; devant la présence d'une fièvre et ou de frissons, il faut évoquer :

- le diagnostic d'infection bactérienne :
 - contamination bactérienne du produit transfusé
 - infection bactérienne du receveur, connue ou inconnue avant la transfusion

- le diagnostic d'incompatibilité immunologique :
 - une incompatibilité érythrocytaire, entraînant une réaction hémolytique
 - une incompatibilité non érythrocytaire, principalement dans le système HLA

- une pathologie intercurrente pouvant être à l'origine des signes observés.

Lors de la transfusion de concentrés plaquettaires, et dans le cas de la mise en évidence d'anticorps anti-HLA chez le receveur :

- La présence d'une inefficacité transfusionnelle doit faire classer l'EIR en incompatibilité immunologique
- L'absence d'inefficacité transfusionnelle doit faire qualifier l'EIR en RFNH

Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?

Attitude vis-à-vis du receveur

Elle relève de la responsabilité du clinicien en charge du patient.

Malgré le caractère bénin des RFNH, l'arrêt de la transfusion est souhaitable pour éviter d'aggraver la situation du patient puisque le mécanisme de la réaction est lié à ce produit.

La RFNH est spontanément résolutive en quelques heures. En conséquence l'abstention thérapeutique est parfaitement justifiée si les signes cliniques sont bien tolérés. Sinon, les antipyrétiques peuvent être efficaces (ne pas utiliser d'aspirine, surtout chez les receveurs de plaquettes). L'efficacité de la prémédication chez le patient à l'occasion des transfusions ultérieures pour ne pas reproduire ce type d'EIR est aléatoire. Si la poursuite de la transfusion est nécessaire, il est recommandé de ne reprendre la transfusion qu'après avoir écarté l'hypothèse d'une incompatibilité immunologique érythrocytaire.

Attitude vis-à-vis du (des) produit(s)

Blocage des autres PSL issus du don impliqué dans l'EIR

S'il s'agit d'un don ayant donné plusieurs PSL susceptibles d'être transfusés à différents patients, il est nécessaire de bloquer les produits restant en stock, à l'Etablissement de Transfusion Sanguine (ETS) ou distribués à un dépôt de sang, dans l'attente des premières investigations (microbiologie éventuelle du produit, caractérisation de l'EIR et imputabilité du produit). Il appartient, ensuite, au médecin de l'ETS de prendre la décision de les utiliser ou non.

Dans le cas où un autre PSL issu du don aurait déjà été transfusé, il est nécessaire de vérifier si un EIR est survenu chez le ou les receveurs concernés.

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 matière première plasmatisque

Le blocage à l'ETS du plasma issu du don impliqué dans l'EIR, à destination du fractionnement ou d'une sécurisation par inactivation des pathogènes, est maintenu jusqu'à ce que l'orientation diagnostique RFNH soit confirmée. Une RFNH n'est pas une raison médicale susceptible d'entraîner le blocage du plasma.

Attitude vis-à-vis des dons antérieurs

Une orientation diagnostique RFNH n'a pas de raison médicale d'entraîner une attitude particulière vis-à-vis des dons antérieurs du donneur.

Attitude vis-à-vis du (des) donneur(s)

Une orientation diagnostique RFNH n'est pas une raison médicale susceptible d'entraîner une attitude particulière vis-à-vis du donneur.

Comment organiser l'enquête transfusionnelle et quelles investigations entreprendre ?

Exclusion de l'incompatibilité immunologique

La fièvre accompagne fréquemment les incompatibilités immunologiques. Une série d'examens complémentaires permettra d'exclure cette hypothèse diagnostique :

- contrôle des produits transfusés :
 - sur l'étiquette pour le groupe ABO et la Recherche d'Anticorps anti Erythrocytaires (RAE),
 - sur la tubulure des CGR pour le contrôle du groupe ABO,
- contrôle du groupe sanguin ABO du patient transfusé
- contrôle de la recherche d'Ac érythrocytaires et du Test Direct à l'Antiglobuline (TDA, anciennement dénommé test de Coombs direct (TCD)) du patient transfusé,
 - en comparaison avec la RAE pré-transfusionnelle, et un éventuel TDA pré-transfusionnel,
 - en cas de positivation de la RAE, faire une Epreuve de Compatibilité Directe (ECD) avec les CGR transfusés,
 - en cas de positivation du TDA, faire une élution et identifier l'éluat ; le cas échéant, faire éventuellement une ECD avec les CGR transfusés,
- demande de recherche d'anticorps anti-HLA (sauf si leur présence est déjà connue).

Si les Ac Anti-HLA sont positifs au décours d'une transfusion de concentrés plaquettaires, un contrôle du taux de plaquettes sera fait sous 24 heures afin de vérifier l'efficacité de la transfusion. Devant la présence d'une inefficacité transfusionnelle, le diagnostic de RFNH est abandonné et l'EIR requalifié en incompatibilité immunologique.

Si les Ac Anti-HLA sont positifs au décours d'une transfusion de CGR, le diagnostic de RFNH est abandonné et l'EIR requalifié aussi en incompatibilité immunologique (Cf. fiches techniques Incompatibilité immunologique non-érythrocytaire).

Exclusion de l'infection bactérienne

La fièvre étant également présente dans les EIR par infection bactérienne, cette hypothèse justifie donc des analyses microbiologiques.

La réalisation d'hémocultures chez le patient reste à la discrétion du médecin en charge de ce dernier. En cas d'abstention thérapeutique, elle est justifiée si les signes ne sont pas spontanément résolutifs. En cas de traitement antipyrétique, elle peut être utile pour ne pas retarder le diagnostic d'une infection sous-jacente chez le patient. Les résultats doivent être connus de l'ETS.

L'examen bactériologique du ou des PSL transfusés sera réalisé selon la procédure en vigueur dans l'établissement (les hémocultures du patient sont alors obligatoires).

Le résultat de l'examen direct aura un fort caractère d'orientation diagnostique. L'EIR sera alors re-qualifié en infection bactérienne si un germe est retrouvé chez le patient et/ou dans un PSL (Cf. fiche technique infection bactérienne transmise par transfusion sanguine ou IBTT). Une hémoculture négative chez un patient infecté (examens biologiques et microbiologiques en faveur) qualifie le diagnostic en infection bactérienne, de certitude diagnostique probable mais l'imputabilité de la transfusion est exclue.

Exclusion des autres catégories diagnostiques

La fièvre et/ou les frissons pouvant faire partie du tableau clinique d'autres catégories diagnostiques ; il est nécessaire d'exclure les diagnostics d'incompatibilité immunologique et d'infection bactérienne mais Il est légitime aussi de se poser la question :

- sur un EIR de nature allergique : (Cf. fiche technique allergie)
 - la fièvre et les frissons n'y sont pas fréquents, mais peuvent exister,
 - il y a en général d'autres signes cliniques évocateurs comme l'urticaire, absent dans la RFNH.
- sur un EIR de type œdème pulmonaire lésionnel : (Cf. fiche technique œdème lésionnel),
 - la fièvre et les frissons n'y sont pas rares,
 - et il y a en général d'autres signes cliniques évocateurs comme les signes respiratoires, voire l'hypotension.

Quelle procédure de signalement et de déclaration à suivre ?

Circuit de signalement

L'observation de tout EIR au cours ou au décours d'une transfusion doit impérativement donner lieu à un signalement immédiat :

- auprès de l'ETS, afin que celui-ci puisse bloquer les produits sanguins labiles, issus du même don, en l'attente du diagnostic définitif
- auprès du correspondant d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de l'établissement de santé (ou à défaut celui de l'établissement de transfusion sanguine) qui va diligenter l'enquête.

Etape du diagnostic différentiel

Les correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de l'établissement de santé et de l'établissement de transfusion sanguine vont travailler de concert sur la démarche étiologique, afin de confirmer la catégorie diagnostique de l'EIR.

Déclaration sur e-FIT

Ne pas oublier de renseigner les aspects particuliers d'une fiche RFNH :

- la pathologie intercurrente éventuelle,
- les analyses complémentaires ayant servi au diagnostic différentiel.

Concernant le niveau de gravité, la RFNH est habituellement de grade 1 (non sévère) et plus rarement de grade 2 (sévère). Il n'existe pas de grade 3, ni de grade 4.

Concernant la cotation de l'imputabilité :

- **l'imputabilité 2** (probable) est retenue quand le diagnostic d'exclusion a été mené à son terme, permettant surtout d'exclure une incompatibilité immunologique et une Infection Bactérienne Transmise par Transfusion (IBTT), et d'écarter l'implication d'une pathologie sous-jacente.
- **l'imputabilité 1** (possible) est retenue quand l'enquête étiologique n'a pas été ou n'a pu être conduite à terme ne permettant pas d'exclure une incompatibilité immunologique et ou une infection bactérienne transmise par transfusion et ne permettant pas d'écarter l'implication d'une pathologie sous-jacente.
- La RFNH ne peut être **d'imputabilité 3 (certain)** car c'est un diagnostic sans critères pathognomoniques, et sans examens biologiques de certitude.
- Elle ne peut être **d'imputabilité 0 (exclue)**, puisque c'est un diagnostic d'exclusion.

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

La FEIR terminée, approuvée et visée doit être insérée dans le dossier du patient afin que l'EIR puisse être pris en compte en cas de nouvelle prescription transfusionnelle.

La fiche de délivrance doit comporter la mention de l'EIR observé, en regard du ou des produits impliqué(s). L'exemplaire retourné à l'ETS lui permettra d'enregistrer la confirmation de la transfusion avec la mention de survenue d'un EIR. L'autre exemplaire sera joint au dossier transfusionnel du patient.

Il appartient à l'ETS de déterminer si un commentaire doit être renseigné dans le dossier du ou des donneur(s) à l'origine du (des) PSL impliqué(s) dans l'EIR.

Glossaire

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Anti-HLA	Anticorps anti-human leucocyte antigen
Anti-HPA	Anticorps anti-human platelets antigen
CGR	Concentré de globules rouges
CP	Concentrés de plaquettes
CPA	Concentré de plaquettes d'aphérèse
ECD	Epreuve de compatibilité directe
E-FIT	Application électronique sécurisée pour les déclarations en hémovigilance
ES	Etablissement de santé
ETS	Etablissement de transfusion sanguine
EIR /FEIR	Effet indésirable receveur/fiche de déclaration d'effet indésirable receveur
IBTT	Infection bactérienne transmise par transfusion
MCPS	Mélange de concentrés de plaquettes Standard
PSL	Produit sanguin labile
RAE	Recherche d'anticorps antiérythrocytaires
RAI	Recherche d'anticorps irréguliers
RFNH	Réaction fébrile non-hémolytique
TCD	Test de Coombs direct
TDA	Test direct à l'antiglobuline