

## Groupe de travail RNHV

### Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs

# L'allo-immunisation isolée (All)

<b>QU'EST CE QUE L'ALLO-IMMUNISATION ISOLEE ET QUELS EN SONT LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ?</b>	<b>2</b>
<b>QUAND SUSPECTER L'ALLO-IMMUNISATION ISOLEE ET COMMENT EN FAIRE LE DIAGNOSTIC ?</b>	<b>4</b>
<b>QUELLE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET QUELLE CONDUITE TRANSFUSIONNELLE ?</b>	<b>7</b>
<b>COMMENT ORGANISER L'ENQUETE ETIOLOGIQUE ET QUELLES INVESTIGATIONS FAUT-IL ENTREPRENDRE ?</b>	<b>9</b>
<b>QUELLE PROCEDURE D'INFORMATION ET DE NOTIFICATION ?</b>	<b>10</b>

## Qu'est ce que l'allo-immunisation isolée et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

### Définition de l'allo-immunisation isolée

L'allo-immunisation isolée est évoquée lors de l'observation d'allo-anticorps chez un patient transfusé, qui n'avaient pas été trouvés lors d'analyses antérieures. Ces anticorps peuvent être de nature diverse :

- anti-érythrocytaires,
- anti-leucocytaires (principalement anti-HLA),
- anti-plaquettaires,
- dirigés contre des protéines plasmatiques.

En pratique, du fait de l'obligation d'effectuer une recherche d'anticorps irréguliers (RAI) avant et après transfusion, il s'agira surtout d'anticorps anti-érythrocytaires révélés par une RAI positive chez un patient transfusé, antérieurement négatif pour la ou les spécificités retrouvées.

Il n'est pas habituel de pratiquer des analyses biologiques à la recherche des autres familles d'anticorps, sauf dans un contexte diagnostique face à une situation pathologique. De surcroît, l'absence de tests antérieurs négatifs ne permet pas d'affirmer l'allo-immunisation.

Pour que cet EIR, strictement d'ordre biologique, puisse être classé dans cette catégorie diagnostique, il faut impérativement une absence de tout signe clinique et/ou biologique de destruction des cellules cibles du patient. La présence de tels éléments signerait un conflit immunologique en cours et l'EIR devrait alors être conclu en incompatibilité immunologique (cf. fiches techniques correspondantes).

## Physiopathologie

La transfusion à un patient d'un composant sanguin provenant d'un autre individu va nécessairement mettre en contact son système immunitaire avec des antigènes inconnus. Ce contact peut être à l'origine d'un processus d'immunisation de type humoral qui débouchera sur la production d'un allo-anticorps « irrégulier ».

Au demeurant, ce processus n'est pas automatique. Il est en fait :

- patient-dépendant :
  - il existe génétiquement des sujets bons répondeurs et mauvais répondeurs,
  - il existe des circonstances favorisant l'immunisation (sexe féminin, éthyliste chronique, ...) et d'autres qui la défavorisent (insuffisance rénale chronique, immunodépression, ...)
- dose-dépendant :
  - plus la quantité d'antigène étranger apportée augmente et plus la probabilité d'immunisation augmente,
  - à noter toutefois que certains contextes transfusionnels comme la transfusion massive ne confirment pas cette règle du fait des pertes accélérées des produits sanguins incompatibles, qui n'ont pas le temps d'immuniser le receveur ;
- antigène-dépendant :
  - c'est la notion d'immunogénicité, qui fait que tous les antigènes étrangers n'ont pas la même capacité à immuniser le receveur,
  - les antigènes du système HLA, apportés par les leucocytes et les plaquettes, sont les plus immunogènes,
  - l'antigène RH1 (D) est le plus immunogène des antigènes érythrocytaires,
  - l'immunogénicité forte des antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) et KEL1 (K) explique les stratégies de phénotypage RH-KEL des donneurs et des patients et le recours majoritaire au sang phénotypé,
  - pour les autres groupes érythrocytaires, l'immunogénicité des antigènes FY1 (Fya), JK1 (Jka) et MNS3 (S) ressort par rapport aux autres,
  - d'autres antigènes sont immunogènes mais pas toujours suite à une transfusion : RH8 (Cw), LE1 (Lea), LE2 (Leb), MNS1 (M), P1, LU1 (Lua),
  - sur la question du classement des antigènes par immunogénicité, on se reportera au papier de JL Winters et al. (Transfusion 2001;41(11):1413-20) qui reprend les études antérieures sur le sujet et à celui de CA Tormey et al. (Blood 2009;114(9):4279-82) qui met en cause la méthode classique d'évaluation de cette immunogénicité.

## Quand suspecter l'allo-immunisation isolée et comment en faire le diagnostic ?

### Diagnostic positif

#### Anticorps anti-érythrocytaire

Une RAI est trouvée positive chez un patient ayant été transfusé, avec identification d'un ou de plusieurs allo-anticorps. La RAI précédente était négative, ou ne comportait pas tous les anticorps qui viennent d'être retrouvés. Il est donc légitime de suspecter la responsabilité des transfusions les plus récentes dans l'apparition (ou la réapparition) de cet ou ces anticorps.

Une origine transfusionnelle ne peut être envisagée que s'il existe un délai minimum de séroconversion, de trois jours pour une re-stimulation ou de cinq jours pour une immunisation de novo. Il s'agit là de valeurs minimales, qui ne sont observées que chez les sujets très bons répondeurs.

La présence d'une RAI positive immédiatement après une transfusion doit faire mettre en cause des événements immunisants antérieurs (autre épisode transfusionnel, grossesse) plus lointains. Il peut également s'agir du transfert passif d'un anticorps présent dans un PSL transfusé.

#### *En conséquence :*

- *une RAI positive sans connaissance d'une RAI négative antérieure ne donnera pas lieu à une notification d'EIR,*
- *une RAI négative, suivie d'une RAI positive, chez un patient pour lequel on n'a pas connaissance de transfusion sanguine ne donnera pas lieu à une notification d'EIR,*
- *une RAI positive avec identification indéterminée sera impossible à relier à une origine transfusionnelle et ne sera donc pas notifiée en EIR (sauf en incompatibilité immunologique si un conflit immunologique en découle),*
- *une RAI positive du fait du transfert passif d'un anticorps issu du donneur à l'origine du PSL transfusé va disparaître spontanément et ne sera donc pas notifiée en EIR (sauf en incompatibilité immunologique si un conflit immunologique en découle),*
- *une RAI positive avec anti-RH1 ne sera pas notifiée en EIR si le patient a reçu une injection d'immunoglobulines anti-D dans le mois qui précède (en cas de doute, un suivi du patient sera instauré pour suivre la décroissance des anticorps injectés).*

Les cas d'immunisation post-transfusionnelle où la RAI ne montre que des auto-anticorps posent la question du rôle de la transfusion. Devant cette incertitude, l'hémovigilance se doit a minima de tracer les événements. Sauf si une hémolyse est observée, qui conduit alors à un diagnostic d'incompatibilité immunologique, ces immunisations seront par convention enregistrées avec un diagnostic « autre diagnostic non listé » et une imputabilité « non évaluable », dans l'attente d'études ultérieures sur le sujet.

En règle générale, l'apparition d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires sera liée à une transfusion de concentrés de globules rouges.

De manière plus rare, il pourra s'agir de transfusion de produits plaquettaires. L'hypothèse est alors celle d'une contamination de ces produits par des globules rouges résiduels, dès lors que l'on a écarté l'hypothèse d'un transfert passif d'anticorps ou d'une injection pour l'anticorps anti-RH1.

Le même raisonnement s'appliquerait dans la transfusion de plasma, mais le phénomène est sûrement encore plus rare (voire inexistant pour les plasmas inactivés par solvant-détergent).

### Anticorps non anti-érythrocytaires

Une analyse biologique découvre un ou des anticorps anti-leucocytaires, antiplaquettaires ou dirigés contre des protéines plasmatiques chez un patient transfusé.

Les mêmes règles que ci-dessus s'appliquent, notamment :

- la déclaration en tant qu'incompatibilité immunologique, et non en apparition d'anticorps irréguliers, en cas de signes clinique et/ou biologique de destruction des cellules cibles du patient,
- la nécessité de disposer d'une analyse biologique de dépistage antérieure négative pour évoquer le rôle de la transfusion de PSL dans l'apparition d'un anticorps irrégulier avec une imputabilité forte.

Pour les anticorps anti-leucocytaires, la déleucocytation universelle instaurée en avril 1998 conduit désormais à plus souvent mettre en cause les transfusions de plaquettes que celles de globules rouges ou de plasmas.

C'est aussi la transfusion de plaquettes qui va être en général incriminée dans l'immunisation antiplaquettaire.

Pour les anticorps dirigés contre des protéines plasmatiques, la présence de plasma dans presque tous les PSL ne permet pas d'en cibler un en particulier.

## **Diagnostic différentiel**

### Incompatibilité immunologique

Il est impératif d'écarter le diagnostic d'incompatibilité immunologique retardée. Il s'agit en effet du même mécanisme physiopathologique, mais observé à une étape plus précoce quand il subsiste encore dans l'organisme du receveur des cellules à l'origine de l'immunisation et un conflit immunologique actif vis-à-vis de ces dernières.

Toute apparition d'anticorps irréguliers doit donner lieu à la recherche d'une reconnaissance des cellules cibles par les anticorps et de signes cliniques et/ou biologiques de destruction immunologique de celles-ci.

Dès lors que ces signes de destruction immunologique sont retrouvés, l'EIR doit être requalifié en « incompatibilité immunologique ».

### Transfert passif d'anticorps

L'anticorps nouvellement observé chez le patient n'est pas produit par ses propres lymphocytes. Il peut s'agir d'anticorps :

- provenant du donneur et apportés par la fraction plasmatique du produit sanguin,
- produits chez le patient par les lymphocytes du donneur qui étaient dans le produit sanguin et ont été transfusés avec ce dernier (syndrome du « lymphocyte passager »),
- injectés au patient (immunoglobulines polyvalentes ou spécifiques).

Une enquête sera menée auprès de l'ETS pour la première hypothèse. L'ETS réalise sur tous les dons un dépistage d'anticorps irréguliers qui conduit, le plus souvent, à l'éviction des dons concernés et à la contre-indication des donneurs correspondants.

La seconde hypothèse a surtout été observée dans les contextes de chimérisme liés aux greffes, et sa survenue est rendue encore plus improbable avec les actuels produits sanguins labiles déleucocytés.

Une enquête sera menée auprès du service pour la troisième hypothèse.

### Anticorps de cause non transfusionnelle

La présence d'un autre facteur d'immunisation que la transfusion, survenant entre l'analyse sans anticorps et l'analyse avec anticorps, doit faire discuter la cause possible de l'immunisation. Il s'agira principalement d'épisodes obstétricaux.

### Anticorps « naturels »

Certaines spécificités d'anticorps, comme les anti-RH3 (anti-E) ou les anti-RH8 (anti-Cw), sont parfois observés malgré l'absence d'épisodes transfusionnels ou obstétricaux. Cette hypothèse sera évoquée :

- si on peut exclure l'implication des épisodes d'immunisation (transfusion de CGR négatifs pour l'antigène incriminé, pas d'antécédents obstétricaux mis en cause),
- si le délai écoulé depuis la dernière RAI négative est particulièrement long.

## **Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle ?**

### **Attitude vis à vis du receveur**

Dès lors que le diagnostic d'incompatibilité immunologique a été écarté, il n'y a aucune prise en charge thérapeutique du receveur à avoir.

Il sera par contre essentiel de mettre à jour le dossier médical et les documents de ce patient :

- insertion de la FEIR dans son dossier transfusionnel,
- mention d'un protocole de sang phénotypé (RH/KEL ou étendu, selon le cas) et compatibilisé dans son dossier médical, au niveau de l'établissement de soins et de l'établissement de transfusion sanguine,
- mise à jour de sa carte de groupe sanguin, par correction de la carte précédente ou par réalisation et émission d'une nouvelle carte mentionnant l'anticorps irrégulier.

### **Attitude vis à vis du(des) produit(s)**

#### Blocage autres PSL du don incriminé

Aucun blocage n'est à prévoir. Il s'agit de surcroît d'un effet indésirable retardé, où les autres PSL ont une forte probabilité de ne plus être en stock.

On peut néanmoins envisager un cas de figure exceptionnel de transfusion de produits pédiatriques issus du même CGR, où la RAI de l'enfant se positiverait avant la transfusion d'une des poches restantes. Ceci en interdirait bien entendu l'usage de manière absolue.

#### Blocage matière première plasmatique

Sans objet dans cette catégorie diagnostique.

### Attitude vis à vis des anciens dons

Aucune attitude n'est à prévoir formellement.

La question pourrait se poser de la conduite à tenir si l'enquête menée à l'occasion de l'immunisation du patient aboutissait à diagnostiquer une erreur de phénotype chez le donneur, avec transfusion des CGR issus de ses anciens dons en tant que CGR phénotypés.

Dans l'absolu, une réflexion pourrait également être engagée si l'enquête démontrait que le donneur possède un antigène rare mais très immunogène, entraînant une immunisation susceptible d'échapper à une épreuve usuelle de dépistage d'anticorps irréguliers.

### **Attitude vis à vis du(des) donneur(s)**

Aucune attitude n'est à prévoir formellement.

La même réserve théorique que précédemment peut être faite devant la découverte chez le donneur d'un antigène très immunogène pouvant être à l'origine d'un conflit immunologique grave que la RAI pré-transfusionnelle classique pourrait manquer.

## **Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?**

### **Exclusion d'une incompatibilité immunologique**

L'absence de signe clinique contemporain de l'apparition de l'anticorps irrégulier suffira à écarter toute hypothèse d'incompatibilité immunologique aiguë.

On s'attachera par contre avec soin à rechercher des signes d'incompatibilité immunologique retardée :

- signes cliniques et biologiques d'inefficacité transfusionnelle par raccourcissement de la durée de vie des éléments transfusés,
- signes cliniques et biologiques d'hémolyse pour les anticorps anti-érythrocytaires : haptoglobine, hémoglobinémie, bilirubinémie, ...

La sensibilisation des cellules cibles du patient sera également recherchée. Il s'agira principalement d'un test de Coombs direct pour les anticorps anti-érythrocytaires, suivi le cas échéant d'une épreuve d'élution. La présence d'un test de Coombs direct positif, avec élution d'un allo-anticorps mais sans aucun signe clinique ou biologique d'hémolyse ou d'inefficacité transfusionnelle, ne permet pas à elle seule de requalifier l'EIR en incompatibilité immunologique.

### **Démonstration de l'origine transfusionnelle**

Pour les anticorps anti-érythrocytaires, il sera alors recherché avec l'aide de l'ETS dans les antécédents transfusionnels du patient une transfusion de CGR ayant amené l'antigène cible.

L'identification avec certitude d'un CGR transfusé porteur de l'antigène incriminé ne représentant aucun avantage médical, ni pour le receveur, ni pour le donneur, il appartiendra aux correspondants d'hémovigilance impliqués de déterminer si le donneur doit être re-convoqué ou non pour un phénotypage complémentaire.

Pour les anticorps autres qu'anti-érythrocytaires, l'enquête se contentera en général d'une simple hypothèse d'origine transfusionnelle, à opposer aux autres hypothèses (obstétricale en particulier).

### **Immunisation de novo ou re-stimulation ?**

Cette question ne présentant, elle non plus, aucun avantage médical, ni pour le receveur, ni pour le donneur, elle ne sera qu'un objet de réflexion scientifique pour les correspondants d'hémovigilance qui vont mener l'enquête.

Dès lors qu'on ne dispose que de RAI antérieures négatives, il est légitime de déclarer l'allo-immunisation comme transfusionnelle, même s'il n'est pas exclus qu'une immunisation primitive ait pu avoir lieu antérieurement.

## Quelle procédure d'information et de notification ?

### Circuit d'alerte

Cet EIR ne donne pas lieu à une alerte spécifique, hormis la prise en compte de l'anticorps irrégulier qui vient d'être observé pour les transfusions futures. Son signalement au correspondant d'hémovigilance concerné suit donc le processus standard.

Il faut cependant noter que le laboratoire d'analyses ayant trouvé l'anticorps irrégulier peut être relativement déconnecté de l'historique du patient et de son contexte transfusionnel. Il convient donc que les personnels de santé impliqués dans l'acte transfusionnel restent vigilants devant toute modification du résultat de RAI d'un patient, et songent à la signaler au réseau d'hémovigilance.

### Etape du diagnostic différentiel

Les correspondants d'hémovigilance de l'établissement de soins et du site de l'ETS vont travailler de concert sur la démarche étiologique, afin de confirmer la réalité de l'EIR et sa catégorie diagnostique.

En cas de requalification en incompatibilité immunologique, ils n'omettront pas d'en alerter l'équipe médicale qui prend en charge le patient.

### Notification sur e-FIT (version V2)

L'ancienne codification de gravité de niveau 2 (risque à long terme) ayant été abandonnée, l'allo-immunisation sera presque toujours de gravité 1 puisqu'il n'y a aucun signe clinique qui la requalifierait en incompatibilité immunologique. Il est envisageable d'utiliser le niveau 2 quand l'allo-immunisation observée conduit à une « impasse transfusionnelle », avec une difficulté extrême à trouver des produits sanguins compatibles.

Il ne doit y avoir aucun signe clinique ou biologique coché autre que « apparition d'anticorps irrégulier » et éventuellement test direct à l'antiglobuline positif.

La nature de l'anticorps apparu doit être remplie en utilisant le thesaurus. Il est possible de saisir jusqu'à trois anticorps (le cas échéant, les anticorps supplémentaires seront précisés dans les commentaires).

La présence d'antécédents transfusionnels doit être cochée, et celle d'antécédents d'immunisation doit l'être également si la RAI était déjà positive auparavant.

En cas d'épisodes transfusionnels multiples pouvant être à l'origine de cette immunisation, la case correspondante (2.2) doit être cochée et c'est la dernière date de transfusion qui sera choisie pour l'épisode transfusionnel déclaré.

Le tableau des produits sanguins de l'épisode transfusionnel utilisé sera celui qui est saisi par famille plutôt que par PSL.

La rubrique de dysfonctionnement (et le remplissage d'une fiche d'incident grave) est susceptible d'être utilisée si la transfusion à l'origine de l'immunisation correspond à un non respect d'un protocole de prévention de l'allo-immunisation applicable au patient considéré.

L'imputabilité sera cotée de la manière suivante :

- imputabilité 3 si un produit sanguin confirmé biologiquement porteur de l'antigène cible est retrouvé ou si l'élution d'un test direct à l'antiglobuline donne le même anticorps que celui de la RAI du patient (sans signes clinique ou biologique de destruction qui entraînerait la requalification en incompatibilité immunologique),
- imputabilité 2 si la transfusion semble bien être la seule cause possible d'immunisation, mais que l'apport de l'antigène cible n'a pas été démontré,
- imputabilité 1 si la transfusion n'est qu'une des causes possibles de l'immunisation observée,
- imputabilité 0 si la transfusion n'a pas amené l'antigène cible et qu'une autre cause d'immunisation est vraisemblable.

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

Côté établissement de soins, la FEIR terminée doit être insérée dans le dossier transfusionnel du patient, et la mention de l'anticorps irrégulier doit ressortir en cas de nouvelle prescription transfusionnelle.

Côté ETS, l'information de cette immunisation doit être aussi intégrée au dossier du receveur, et doit également ressortir en cas de distribution de nouveaux produits sanguins, le cas échéant avec un blocage.