

Allo immunisation transfusionnelle

Jusqu'où faut-il aller dans le phénotypage des CGR ?

Jacques Chiaroni

*CNRS - Université de la Méditerranée - Établissement Français du Sang
UMR6578*



Le « sang phénotypé »

RH.K :

C (RH2), c (RH4), E (RH3), e (RH5) et K (KEL1)

Étendu :

Jka (JK1), Jkb (JK2), Fya (FY1), Fyb(FY2), S (MNS3) et s (MNS4)

k (KEL2), Kpb (KEL4), Lub (LU2)...

RH18, RH34, RH46, U (MNS5)...

Double objectif

Prévenir un conflit immunologique chez le sujet immunisé

Prévenir la survenue d'une allo immunisation transfusionnelle

Si le respect de la compatibilité de l'antigène D est la règle (immunogénicité)
Le respect des autres phénotypes ne peut être réservé qu'à certains patients
(Disponibilité)



Pourquoi prévenir la survenue d'une allo immunisation ?

Quels sont les éléments prédictifs de cette survenue chez un patient permettant
alors de réserver l'utilisation du sang phénotypé aux patients risquant de
s'immuniser ?

Pourquoi prévenir la survenue d'une allo immunisation ?

En effet, pourquoi prévenir sa survenue par une stratégie prospective d'utilisation de « sang phénotypé » et non pas attendre sa survenue et avoir recours ensuite au sang phénotypé ?

La réponse à cette question repose sur l'analyse des risques liée à l'existence d'une allo immunisation chez un patient.

1. Compromission d'un avenir obstétrical chez la femme.

La survenue d'une allo immunisation peut survenir à la suite d'une grossesse.

Elle est liée à une incompatibilité foeto-maternelle où la mère fabrique des anticorps dirigés contre les antigènes du fœtus qu'elle ne possède pas.

Si la première grossesse « incompatible » est sans risque, les suivantes, réactivant à chaque fois l'anticorps, risquent d'aboutir à une maladie hémolytique du nouveau né (MHNN) voire du fœtus.

On conçoit que la transfusion ne doive pas faire perdre la chance de cette première grossesse incompatible et éviter de réactiver une allo immunisation initiale notamment pour les anticorps les plus dangereux pour le fœtus comme ceux des systèmes RH et K.

2. Risque de réaction hémolytique retardée (RHR).

La réaction hémolytique retardée demeure un problème d'actualité

Dans la majorité des cas, les manifestations cliniques sont minimales
Pronostic vital chez certains patients comme les drépanocytaires.

Cause principale : allo immunisation (dernière TS/GRS) devenue indétectable

64% AC sont devenus indétectables avec le temps

40% n'ont plus été détectables dans les 3 mois qui ont suivi la transfusion.

Le délai de disparition fonction de la spécificité : les anti-Jka les premiers à disparaître.

Deux points doivent être discutés:

Dans de nombreux cas ces « réactions » retardées : manifestation « sérologique »

→ Diagnostic obligatoire

→ Deuxième exposition = réaction plus violente

Justification de la mise en œuvre d'une RAI post transfusionnelle.

Du fait de difficulté de fixer un délai optimal pour sa réalisation

→ Approche coût-bénéfice devrait être menée

→ Instaurée aux bons moments uniquement dans certaines situations pathologiques comme les drépanocytoses.

3. Perte de chance en contexte d'urgence vitale

Risque d'incident immuno-hémolytique en urgence vitale, lorsque la réalisation de la RAI du patient est impossible.

Pour le phénotype RH-K, les conséquences des antigènes incompatibles apportés ne sont pas les mêmes.

→ L'allo-immunisation anti-E et anti-K = aucun de risque en UV
Tous les CGR des réserves d'urgence vitale sont « E négatif » et « K négatif ».

→ Si des compatibilités ne peuvent être respectées la « rupture du phénotype » devra concerner ces deux antigènes en priorité. De plus, cette précaution ne peut pas être à l'origine de difficultés d'approvisionnement, compte tenu de la fréquence des CGR présentant ces phénotypes.

4. Risque de blocage transfusionnel en situation d'urgence relative.

En urgence relative les délais transfusionnels sont de quelques heures,

→ Suffisant pour les examens du bilan pré transfusionnel et sélection des CGR compatibles

Pour certains patients (transfusés itératifs) qui au fil des transfusions ont développé une immunisation complexe

→ L'urgence relative devient une situation à risques liés

→ aux difficultés d'identification de la RAI et

→ à la recherche de produits compatibles

En fonction des anticorps et de leur mélange le risque de retard à la transfusion devient alors très important avec parfois mise en jeu du pronostic vital

AU TOTAL

Faire apparaître une allo immunisation = risques

A peser en fonction de l'état pathologique du patient et de son espérance de vie.

Ceux sont ces risques qui justifient le recours à une stratégie d'utilisation prospective du sang phénotypé.

Toutefois, compte tenu que certains patients s'immunisent et d'autres pas, la prévention de ces risques devrait se limiter aux patients susceptibles de s'immuniser.

Quels sont les facteurs favorisant la survenue de l'allo immunisation ?

L'allo immunisation transfusionnelle est un évènement rare puisque 2 à 8% des patients transfusés s'allo immunisent, multi transfusés inclus.

Un certain nombre de facteurs semble expliquer la faible immunogénicité de la transfusion sanguine :

(1) contrairement aux agents pathogènes les différences existantes entre donneurs et receveurs sont minimales et pour de nombreux groupes sanguins basées sur un seul SNP

(2) la voie d'injection intraveineuse de la transfusion sanguine est moins immunogène voire tolérogène

(3) enfin d'autres facteurs, comme la présence d'un signal inflammatoire, semblent requis pour qu'une réponse immunitaire ait lieu

Même si à ce jour les facteurs qui conditionnent la survenue de l'allo immunisation sont largement méconnus un certain nombre d'études font état de facteurs de susceptibilité que l'on pourrait qualifier de « génétiques » et « non génétiques »

Les facteurs génétiques

Parmi ceux-ci le polymorphisme HLA semble jouer un rôle

bjh research paper

HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation

HLA-DRB1*11 et HLA-DRB1*13

Jacques Chiaroni, Isabelle Dettori,
Virginie Ferrera, Dominique Legrand,
Mhammed Touinssi, Pierre Mercier,
Philippe de Micco and Denis Reviron
*EFS Alpes-Méditerranée, Biology, Marseille,
France*

IMMUNOHEMATOLOGY

HLA-DRB1*01 et HLA-DQB1*05

HLA-DRB1 alleles and Jk^a immunization

*Denis Reviron, Isabelle Dettori, Virginie Ferrera, Dominique Legrand, Mhammed Touinssi,
Pierre Mercier, Philippe de Micco, and Jacques Chiaroni*

ORIGINAL ARTICLE

HLA-DRB1*04 et HLADRB1*15

Positive association of *DRB1*04* and *DRB1*15* alleles with Fy^a immunization in a Southern European population

*Christophe Picard, Coralie Frassati, Agnes Basire, Stephan Buhler, Vital Galicher, Virginie Ferrera,
Denis Reviron, Jean-Pierre Zappitelli, Pascal Bailly, and Jacques Chiaroni*

Mais cela reste insuffisant :

→ La majorité du polymorphisme érythrocytaire reposant sur un SNP, il faudrait que le patient possède à chaque fois le HLA adéquat pour présenter le peptide porteur de ce SNP.

→ La fréquence des sujets qui expriment le type HLA capable de présenter le peptide immunodominant de Fya, K ou Jka dépasse de loin le taux d'immunisation de ces antigènes.

→ La corrélation entre la spécificité de l'alloimmunisation et le type de HLA n'est pas toujours stricte à 100%.

Aussi à côté de ces facteurs spécifiques d'autres facteurs génétiques sont suspectés. Dans une large étude rétrospective, Higgins *et al* ont développé un modèle qui leur a permis de distinguer et d'analyser deux types de populations ayant des réponses immunologiques différentes aux transfusions sanguines. Cette équipe suggère que des variants génétiques non-HLA gouvernent la susceptibilité de la réponse individuelle à la stimulation transfusionnelle contrôlant ainsi la notion de phénotype « répondeur ».

2. Facteurs non génétiques

2.1. Les facteurs liés aux conditions de la transfusion

Il est reconnu que le risque d'allo immunisation augmente avec le volume, la fréquence des transfusions et l'immunogénicité relative des différents antigènes de groupes sanguins.

Cette capacité à susciter la synthèse de l'anticorps correspondant fait apparaître que l'antigène D est le plus immunogène suivi dans l'ordre par les antigènes K, c, E, Fya et Jka.

Par contre aucun élément ne suggère que la survenue d'une allo immunisation dirigée contre des antigènes très immunogènes facilite aussi la formation d'anticorps dirigés contre des antigènes qui le sont moins.

Ainsi le respect des antigènes des phénotypes RH et K ne protège pas forcément de la survenue d'une allo immunisation contre les antigènes des systèmes FY, JK et MNS.

Parfois même, la survenue des anticorps anti-FY-JK-MNS devance celle des anti-RH-K.

2.2. Les facteurs liés à l'état pathologique du patient

→ Tumeurs solides et les greffes de CSH, pathologies favorisantes

→ LLC protectrices

Des données récentes suggèrent que le facteur commun pourrait être un état inflammatoire du patient.

Souris transgéniques mHEL = Rôle majeur de l'état inflammatoire

Chez les patients = Inflammation → infection, SFH (TS PLAQ ou CYTOKINES)

Explication

→ de la réduction de l'allo immunisation des produits déleucocytés.

→ en partie du taux élevé de l'alloimmunisation (18-47%) chez le drépanocytaire qui présente un syndrome inflammatoire chronique lié à sa pathologie.

La réponse immune à l'allo immunisation est un phénomène complexe qui nécessite encore de nombreuses études supplémentaires pour pouvoir exploiter de façon stricte et personnalisée à chaque patient les facteurs de risque de sa survenue.

Ces études devraient notamment être plus prospectives et porter sur le développement de modèles animaux adéquats dont certains sont déjà prometteurs.

Toutefois, même si de nombreuses questions persistent, ces études confirment le fait que **tout patient qui a fait un anticorps** doit être considéré comme un **répondeur** et, à ce titre, devrait recevoir de manière prospective des produits phénotypés et que certains états pathologiques sont **plus favorisants** que d'autres.

Quelles recommandations ?

Les recommandations actuelles du sang phénotypé.

D'un point de vue général, le « sang phénotypé » a fait, en 2002, l'objet de recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) (23) qui précisent quatre niveaux d'indications :

des indications formelles : patient ayant ou ayant eu un ou des alloanticorps ; sujet féminin, de la naissance à la fin de la période procréatrice ; nouveau-né de mère allo-immunisée ;

des indications recommandées : patients recevant des transfusions itératives de CGR ;

des indications souhaitables : tout patient, quel que soit son sexe, ayant une espérance de vie « raisonnable » ;

des non-indications : patient dont la RAI est négative et l'espérance de vie réduite.

Indication du phénotypage.

Il doit être rappelé que chez tous les patients qui présentent une pathologie dont la thérapeutique repose sur des transfusions itératives (Drépanocytaires, Thalassémiques, Myélodysplasiques...) doivent bénéficier d'un phénotype **RH, K** et d'un phénotype **étendu** (Fya, Fyb, Jka, Jkb, S et s) dès que le diagnostic est porté et après l'âge de 6 mois.

Ainsi, ce phénotype, réalisé chez un sujet vierge de toute transfusion, pourra servir de référence et aider à l'identification d'une allo immunisation complexe ainsi qu'au choix adapté du produit.

La drépanocytose

Allo immunisation plus fréquente que chez d'autres patients.

Une fois immunisé il développe un nouvel anticorps dans 45% des cas après une nouvelle TS

- État inflammatoire chronique,
- Différence phénotypique plus importante entre donneurs européens / receveurs africains
- Hypothèse de co-sélection de deux marqueurs (l'allèle HbS et un allèle immunomodulateur) impliqués dans une augmentation de la résistance au paludisme → réponse à la TS
- Auto immunisation plus fréquente chez le drépanocytaire (8%) (mécanisme reste méconnu)

Augmentation du risque de survenue d'une RHR dont les symptômes peuvent mimer voir précipiter des complications mettant en jeu le pronostic vital.

→ Aussi nécessité de stratégies de prévention de l'allo immunisation

53% des 137 allo immunisation décrites chez les drépanocytaires auraient pu être prévenues par le respect du RH-K et **70.8%** si S/Fya/Jkb avaient été respectés (Castro *et al*).

Respect du phénotype étendu est impraticable à long terme pour tous les patients

Respect du RH-K chez les patients drépanocytaires non immunisé est applicable et de mise.

Pour les patients immunisés : Respect des anticorps présents ou connus + RH-K + FY + JK + S/s
RAI post transfusionnelle pourrait être proposé à raison de 2 contrôles, l'un entre **2 et 4 semaines** et l'autre entre **3 et 6 mois** après une transfusion.

Importance de sensibiliser les communautés migrantes

Mettre en place une politique de génotypage spécifique de ces donneurs

La thalassémie

Les thalassémiques ont leur survie liée à une thérapeutique transfusionnelle régulière et efficace.

De plus, même si le niveau n'atteint pas celui des drépanocytaires, il semble, en fonction des études, qu'ils aient aussi tendance à s'immuniser plus que d'autres patients.

La survenue d'une immunisation plus ou moins complexe les expose à un risque de blocage transfusionnel en urgence relative qui peut justifier des précautions particulières chez ces patients qui ont une espérance de vie « importante ».

On peut dans ce cas proposer le respect systématique du phénotype **RH-K** puis pour les patients qui s'immunisent (on a sélectionné les bons répondeurs) respecter les antigènes négatifs des systèmes **FY**, **JK** et si possible **S**, **s**.

Les myélodysplasies

Plus de 90 % des patients reçoivent des transfusions de globules rouges, et une grande partie devient chroniquement dépendante de ces transfusions.

Ces transfusions itératives chez des sujets relativement âgés posent le problème du respect systématique du phénotype RH et K, en contexte de « recherche d'agglutinines irrégulières » (RAI) négative.

Il apparaît, que les malades atteints de myélodysplasies présentent une capacité significative à s'allo-immuniser.

→ Tant que l'espérance de vie est raisonnable, le sang phénotypé RH et K doit être privilégié. Le non-respect du phénotype peut être à l'origine d'une allo-immunisation exposant à la survenue d'un risque de blocage transfusionnel chez ces transfusés itératifs notamment en contexte d'urgence relative.

Par ailleurs la probabilité de survenue d'un nouvel anticorps chez un patient en onco-hématologie est identique à celle des autres patients (22%). Mais les patients reçoivent en effet plus de CGR sur plus d'épisodes transfusionnels (7/4 contre 4/1).

→ Il apparaît aussi souhaitable, chez les **sujets immunisés**, de prévenir la survenue de ces nouveaux anticorps par un respect du phénotype RH et K et si possible étendu.

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques

Les recommandations transfusionnelles tiennent compte des groupes érythrocytaires du donneur et du receveur.

Concernant le phénotype, en l'absence d'allo-immunisation, la règle est d'apporter l'antigène commun.

En cas d'impossibilité (phénotype rare ou greffon/patient homozygotes incompatibles) il convient de respecter le phénotype du donneur.

En présence d'une allo-immunisation chez le receveur (allo-anticorps d'intérêt transfusionnel) l'antigène correspondant ne doit pas être apporté par transfusion. Cette consigne est respectée à vie si le greffon ne possède pas l'antigène ou jusqu'à l'apparition des hématies du greffon chez le patient dans le cas contraire.

Les anticorps (allo-anticorps d'intérêt transfusionnel) connus chez le donneur doivent toujours être respectés.