



HAL
open science

Étude de 26 cas d'allo-immunisations et d'hémolyses post-transfusionnelles survenus chez les enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la Drépanocytose

Edima Augusty

► **To cite this version:**

Edima Augusty. Étude de 26 cas d'allo-immunisations et d'hémolyses post-transfusionnelles survenus chez les enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la Drépanocytose. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01785854

HAL Id: dumas-01785854

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01785854v1>

Submitted on 4 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
2017

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2017ANTI0199

TITRE DE LA THESE

Etude de 26 cas d'allo-immunisations et d'hémolyses post-transfusionnelles
survenus chez les enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la
Drépanocytose.

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le
29 Septembre 2017

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par
AUGUSTY EDIMA

Examineurs de la thèse :

M	JANKY EUSTASE	Professeur - Président du jury
M	NACHER MATHIEU	Professeur
M	UZEL MAX	Professeur
M	DUFLO SUZY	Professeur

REMERCIEMENTS

Je remercie le Docteur ETIENNE-JULAN Maryse, chef de service de l'Unité Transversale de la Drépanocytose (UTD), pour m'avoir permis de réaliser un stage au sein de son service, ainsi que les Docteurs Lydia DIVIALLE-DOUMDO et Marie PETRAS, médecins référents du secteur pédiatrique de l'UTD, pour leurs encadrements tout au long de cette formation.

Je remercie madame ARJOUNIN Jeanne, responsable de la bibliothèque hospitalière universitaire, pour la mise à disposition des articles scientifiques, les Docteurs Isabelle NOYON et Paul BROUSSE de la cellule d'hémovigilance pour la transmission des fiches d'évènements indésirables, le Docteur Anne-Lise MARACHET du laboratoire d'immuno-hématologie de l'EFS de Guadeloupe-Guyane pour la transmission des fiches transfusionnelles, madame TARER Vanessa, attaché de recherche clinique pour l'aide à l'analyse statistique.

Je remercie le Professeur JANKY Eustase, pour avoir accepté d'être le président du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de soutenir ce travail et pour la disponibilité que vous avez montré.

Au Professeur HELENE-PELAGE Jeannie, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour la lecture et la correction de ce travail.

Au Professeur DUFLO Suzy, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Au Professeur NACHER Mathieu, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Au Professeur UZEL Max, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Au Docteur DOUMDO-DIVIALLE Lydia, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir dirigé ce travail et pour la disponibilité que vous avez montré.

A ma famille.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
RESUME	5
ABSTRACT.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
I - GENERALITES.....	8
Epidémiologie	8
Enjeu médical.....	8
Contexte transfusionnel dans la drépanocytose.....	9
L'allo-immunisation	12
L'hémolyse post-transfusionnelle.....	13
Règles de transfusion chez le drépanocytaire.....	15
Encadrement du geste transfusionnel chez le drépanocytaire	16
Indications du geste transfusionnel chez le drépanocytaire.....	16
II - ETUDE	19
1. INTRODUCTION	19
2. PATIENTS ET METHODES.....	19
2.1 PATIENTS	19
2.2 METHODES.....	19
Critères d'inclusion.....	19
Recueil des données	20
Traitement et analyse des données.....	20
3. RESULTATS	21
3.1 LES ALLO-IMMUNISATIONS	21
Caractéristiques du patient	21
Caractéristiques des épisodes d'allo-immunisation.....	21
Complications ayant justifié l'acte transfusionnel	21
Historique transfusionnel	22
Caractéristiques immunohématologiques	23
Nombre d'épisodes d'allo-immunisations par patient	
Nombre de culots globulaires reçus	
Concordance des phénotypes érythrocytaires	
Caractéristiques des expositions antigéniques	
Production d'anticorps	
3.2 LES HEMOLYSES POST-TRANSFUSIONNELLES.....	28
Caractéristiques du patient	28
Complications ayant justifié l'acte transfusionnel	29
Historique transfusionnel	29
Caractéristiques immunohématologiques	30
Nombre d'épisodes d'hémolyses par patient	
Nombre de culots globulaires reçus	
Concordance des phénotypes érythrocytaires	
Caractéristiques des expositions antigéniques	
Production d'anticorps	
4. DISCUSSION	34
5. CONCLUSION	41

ANNEXES	43
Tableau 1. Caractéristiques des patients et allo-immunisations	
Tableau 2. Caractéristiques des patients et hémolyses post-transfusionnelles	
Figure 1. Transfusion simple	
Figure 2. Echange érythrocytaire sur séparateur de cellules	
REFERENCES	47
SERMENT D'HIPPOCRATE	50
IMPRIMATUR	51

TABLE DES TABLEAUX

I - GENERALITES	12
Tableau 1. Différences inter-ethniques d'expression des antigènes.....	12
II - ETUDE	23
Tableau 1. Description des patients ayant développé une allo-immunisation.....	23
Tableau 2. Caractéristiques des allo-immunisations par patient	26
Tableau 3. Caractéristiques des patients ayant développé une hémolyse post-transfusionnelle	29
Tableau 4. Présentation des marqueurs biologiques des patients avant la transfusion source de l'hémolyse post-transfusionnelle.....	30
Tableau 5. Caractéristiques des hémolyses post-transfusionnelles par patient	32

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des indications ayant justifié l'acte transfusionnel	22
Figure 2. Répartition du nombre d'épisodes d'allo-immunisations par patient	24
Figure 3. Caractéristiques des expositions antigéniques au sein des allo-immunisations.....	25
Figure 4. Représentation des anticorps produits après la transfusion.....	26
Figure 5. Répartition des allo-immunisations étudiées	28
Figure 6. Caractéristiques des expositions antigéniques au sein des hémolyses post-transfusionnelles.....	31
Figure 7. Répartition des hémolyses étudiées.....	33

RESUME

CONTEXTE – Développer une allo-immunisation ou une hémolyse post-transfusionnelle à la suite d'une transfusion restreint les possibilités de trouver ultérieurement des culots globulaires compatibles. Les chances de guérisons et de survie des patients s'en trouvent diminuées. En effet, la transfusion est un élément majeur pour la prise en charge des complications de la drépanocytose ; le recours à cette thérapeutique est fréquent et elle constitue l'ultime rempart en cas de pronostic vital engagé.

OBJET – Le but de cette étude a été de décrire les accidents transfusionnels immunologiques survenus chez des patients de notre cohorte et d'identifier leurs facteurs de risques.

MATERIEL ET METHODES – Les données immuno-hématologiques de 18 patients drépanocytaires en âge pédiatrique, signalés par les professionnels de santé comme posant problème pour la prise en charge transfusionnelle ultérieure, et les caractéristiques des culots globulaires rouges qui leur ont été délivrés ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et des fiches transfusionnelles de chaque patient puis comparées.

RESULTAT – 26 accidents transfusionnels dont 16 allo-immunisations et 10 hémolyses post-transfusionnelles, survenus chez 18 enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la Drépanocytose, sur la période de septembre 1996 à juin 2016 ont été analysés.

L'analyse des phénotypes étendus des culots globulaires et celui du patient ont montré que les antigènes présents à la surface des globules rouges ont été différents entre le patient et le donneur. On retrouve une exposition antigénique dans 10/16 cas d'allo-immunisations. Parmi ces 10 cas, 7 des antigènes identifiés faisaient partie des systèmes Duffy, Kidd, MNS et 3 du système RH. 4 des cas ont développé l'anticorps contre l'antigène auquel ils ont été exposés (anti-C, anti-Fya, anti-U), dans 1 cas on a retrouvé une exposition prédisposante dans l'historique transfusionnel (anti-FY3); dans 2 autres cas les anticorps retrouvés ont été liés à l'existence de variants antigéniques.

Dans 8/10 des cas d'hémolyses post-transfusionnelles nous avons retrouvé une exposition antigénique. Parmi ces 8 cas, 2 des antigènes identifiés faisaient partie du système Duffy, 1 du système Kidd, 2 du système MNS, 2 du système LE, 1 du système LU et dans 1 cas le patient avait été exposé à une association d'antigènes appartenant aux systèmes Duffy, MNS et LE. Sur ces 8 cas, 4 cas ont développé un anticorps. 1 des cas a développé l'anticorps contre l'antigène auquel il a été exposé (anti-Jkb), dans 1 cas on a retrouvé une exposition prédisposante dans l'historique transfusionnel (anti-U).

CONCLUSION – Des expositions à des antigènes et l'existence de variants antigéniques ont été retrouvées chez la plupart des enfants ayant présenté un accident transfusionnel. La concordance des phénotypes érythrocytaires des culots globulaires rouges avec ceux des patients est un aspect important de la prévention de l'allo-immunisation. L'identification des variants aide également à la diminution de ce risque. Le manque de donneurs locaux, oblige les banques de sang à avoir recours à des culots globulaires issus de la métropole ce qui expose ces patients au polymorphisme génétique des groupes sanguins. Ainsi la promotion du don du sang dans notre région est une piste pour permettre la diminution des accidents transfusionnels.

ABSTRACT

CONTEXT - Developing post-transfusion alloimmunization or haemolysis following transfusion restricts the possibilities of later finding compatible globular pellets. The chances of cure and survival of patients are reduced. In fact, transfusion is a major factor in the management of complications of sickle cell anemia. The use of this therapy is frequent and it constitutes the ultimate bulwark in case of a prognosis committed.

OBJECTIVE - The purpose of this study was to describe the immunological transfusional accidents in patients in our cohort and to identify their risk factors.

MATERIAL AND METHODS - Immuno-hematologic data from 18 pediatric sickle cell patients, reported by healthcare professionals as problematic for subsequent transfusion management, and the characteristics of red blood cell pellets issued to them were collected from the medical records and transfusion records of each patient and then compared.

RESULTS - 26 transfusion accidents, including 16 alloimmunizations and 10 post-transfusion haemolysis, occurred in 18 sickle-cell children followed at the Transversal Sickle Cell Disease Unit during the period September 1996 to June 2016.

The analysis of the extensive phenotypes of the globular pellets and that of the patient showed that the antigens present on the surface of the red blood cells were different between the patient and the donor. Antigenic exposure was found in 10/16 cases of alloimmunization. Of these 10 cases, 7 of the identified antigens were included in the Duffy, Kidd, MNS and 3 systems of the RH system. 4 of the cases developed the antibody against the antigen to which they were exposed (anti-C, anti-Fya, anti-U), in 1 case predisposing exposure in the transfusion history (anti-FY3). In 2 other cases the antibodies found were linked to the existence of antigenic variants.

In 8/10 of cases of post-transfusion haemolysis we found antigenic exposure. Of these 8 cases, 2 of the identified antigens were included in the Duffy system, 1 in the Kidd system, 2 in the MNS system, 2 in the LE system, 1 in the LU system, and in 1 case the patient was exposed to a combination of antigens belonging to Duffy, MNS and LE systems. Of these 8 cases, 4 cases developed an antibody. 1 of the cases developed the antibody against the antigen to which it was exposed (anti-Jkb), in 1 case predisposing exposure was found in the transfusion history (anti-U).

CONCLUSION - Exposures to antigens and the presence of antigenic variants have been found in most children with a transfusion event. The concordance of erythrocytic phenotypes of red blood cells with those of patients is an important aspect of prevention of alloimmunization. The identification of variants also helps to reduce this risk. The lack of local donors forces the blood banks to use globular pellets from the metropolis, exposing these patients to the genetic polymorphism of blood groups. Thus, the promotion of blood donation in our region is a way to reduce transfusion accidents.

KEY WORDS: *Sickle cell anemia; Transfusion; Erythrocyte phenotype; Alloimmunization; Post-transfusion haemolysis; Transfusion safety*

LISTE DES ABREVIATIONS

AVC	Accident vasculaire cérébral
CGR	Concentré de Globules Rouges
CVO	Crise vaso-occlusive
Duffy	Antigènes du système Duffy
ETP	Echange transfusionnel partiel
FY	Antigènes du système Duffy
GR	Globule Rouge
HB	Hémoglobine
HbS	Hémoglobine S
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HPLC	Chromatographie en phase liquide haute performance
Ht	Hématocrite
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JK	Antigènes du système Kidd
KELL	Antigènes du système KELL
Kidd	Antigènes du système Kidd
LE	Antigènes du système Lewis
MNS	Antigènes du système MNS
NO	Monoxyde d'azote
ONTF	Ostéonécrose de la tête fémorale
P	Antigènes du système P
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RH	Rhésus
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
SSA	Séquestration splénique aiguë
STA	Syndrome thoracique aigu
UTD	Unité Transversale de la Drépanocytose

I- GENERALITES

1. EPIDEMIOLOGIE

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France [1]. Près de 6000 patients et 330 nouveau-nés par an sont atteints de cette maladie. C'est environ 1/ 720 nouveau-nés qui est drépanocytaire.

466 syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) ont été repérés en 2015 sur les 335 360 naissances de nouveau-nés (295 951 nés en métropole et 39 409 nés en Outre-Mer).

En Guadeloupe, sur l'année 2015, 22 SDM ont été identifiés sur 5805 nouveau-nés testés, c'est 1/264 nouveau-nés testés.

De 1985 à 2014 sur 199 363 nouveau-nés dépistés, on compte 691 patients atteints de drépanocytose [2].

Cette prévalence est liée à la composition de la population, majoritairement d'origine africaine, suivi des populations de l'Inde, du Moyen-Orient et de l'Europe.

2. ENJEU MEDICAL

Le geste transfusionnel est réservé à la prise en charge des complications de la drépanocytose, il est aussi le dernier rempart lorsque le pronostic vital des patients est engagé.

Pour les patients évoluant sur un mode dit sévère les transfusions sont souvent récurrentes.

On conçoit alors qu'il ne faut pas risquer que le patient drépanocytaire se retrouve en situation d'impasse transfusionnelle, à la suite d'une allo-immunisation ou d'une hémolyse post-transfusionnelle.

Lorsque le patient développe une allo-immunisation complexe ou une hémolyse post-transfusionnelle, les indications transfusionnelles seront restreintes aux situations mettant en jeu le pronostic vital. Dans ces situations, la transfusion devra être encadrée par un protocole d'immuno suppression destiné à tenter d'éviter un nouvel accident transfusionnel chez le patient. Toute nouvelle transfusion lui étant potentiellement fatale.

Dans la drépanocytose les donneurs sont majoritairement européens et les receveurs afro- antillais, les différences d'antigènes exprimés par ces deux populations [3], peuvent engendrer la production par le receveur d'anticorps dirigés contre les antigènes exprimés sur les globules rouges des donneurs et expliquent l'importance du taux des allo-immunisations et de l'hémolyse post-transfusionnelle chez les patients drépanocytaires par rapport à d'autres maladies hématologiques [4].

En effet, les antigènes qui sont présents ou absents à la surface du globule rouge, sont fonction des individus, mais aussi de leur origine géographique. On parle de polymorphisme des antigènes des groupes sanguins [5].

3. CONTEXTE TRANSFUSIONNEL DANS LA DREPANOCYTOSE

Les sujets d'origine afro-antillaise présentent un certain nombre de particularités immunohématologiques par rapport à la population de référence, celle des donneurs, qui est européenne.

Ces particularités se retrouvent à 3 niveaux. Au niveau des antigènes courants avec des fréquences d'expression différentes notamment pour les antigènes des systèmes Rhésus (RH), Duffy (FY), Kidd (JK) et MNS; au niveau des phénotypes rares caractérisés par l'absence d'un antigène de fréquence élevée dans les systèmes RH, KEL, FY et MNS ; au niveau des antigènes de basse fréquence dans les systèmes RH et KEL [6]. Les fréquences des groupes ABO varient peu en fonction des populations; cependant, le groupe B est plus fréquent chez les Afro-Antillais que chez les Caucasiens. Les différences sont plus marquées pour d'autres groupes, tels les groupes RH, FY, JK et MNS.

Ainsi, pour le groupe RH, on décrit 5 antigènes principaux qui peuvent ou non être exprimés à la surface du globule rouge: l'antigène D ou Ag RH1 (communément appelé facteur Rhésus), les antigènes C, E, c et e. La fréquence de l'expression de l'antigène D est de 85% dans la population européenne, et un peu plus élevée dans les populations afro-antillaises.

Certains antigènes sont moins fréquents chez les populations afro-antillaises [7]. Les différences majeures concernent surtout les antigènes C et E, fréquemment exprimés dans la population européenne et peu exprimés chez les populations Africaines et Antillaises. Ainsi le groupe (ou phénotype) RH commun dans la population européenne est D+C+E-c+e+ et D+C-E-c+e+ dans la population sub-saharienne. Ce dernier phénotype est ainsi présent chez 50 à 75% des individus d'origine afro-antillaise, alors que sa fréquence est de moins de 2% chez les individus d'origine européenne [6]. Ainsi si l'on transfuse à un patient drépanocytaire du sang de donneur européen, il y a de fortes chances qu'on lui apporte l'antigène C. Le patient pourra réagir en produisant des anticorps vis-à-vis de cet antigène, appelés anti-C. Ces anti-C, par des mécanismes divers, peuvent aller jusqu'à détruire les globules rouges transfusés en se fixant sur l'antigène C du globule rouge du donneur, on parle d'hémolyse.

Au-delà du système RH, on retrouve les groupes sanguin DUFFY, KIDD et MNS, pour lesquels les antigènes Fya, Jkb et S sont fréquemment exprimés par les donneurs d'origine européenne et peu fréquemment exprimés par les patients d'origine afro-antillaise, d'où la fréquence des anticorps correspondants chez les patients et des hémolyses post-transfusionnelles associées.

Pour exemple, l'antigène MNS3 (S) du système MNS est absent chez plus de 70 % des sujets noirs d'origine africaine et antillaise alors qu'on le retrouve chez plus de 55 % des sujets caucasiens ; l'antigène FY1 (Fya) du système FY est absent chez 90 % des sujets noirs et présent chez plus de 60 % des sujets caucasiens ; l'antigène JK2 (Jkb)

du système JK est absent chez plus de 50 % des sujets noirs et présent chez plus de 75 % des sujets caucasiens [8].

Ainsi, un patient afro-antillais immunisé vis-à-vis d'un certain nombre d'antigènes courants pourra se retrouver rapidement dans une situation où les unités disponibles deviennent de plus en plus rares. À titre d'exemple, dans la population caucasienne, la fréquence du sang de phénotype FY : -1 ; JK : -2, MNS : -3 (Fya-, Jkb-, S-) nécessaire pour un sujet immunisé vis-à-vis des antigènes FY1, JK2 et MNS3 n'est que de 4 %.

Le deuxième niveau de particularités immunohématologiques des populations afro-antillaises est représenté par les antigènes de fréquence élevée.

L'absence d'expression d'un antigène de fréquence élevée correspond aux groupes rares.

Un certain nombre de phénotypes rares ne se rencontrent que dans les populations afro-antillaises. On les décrit essentiellement dans les systèmes RH, KEL, FY et MNS.

Le plus connu est le phénotype FY : -1, -2 (Fy (a- b-)). Il constitue un phénotype rare par rapport à la population de référence des donneurs en France métropolitaine; 65 % des sujets noirs sont FY :-1,-2 [Fy (a-b-)], mais ils ne s'immunisent que très rarement dans le système FY.

Le second phénotype rare rencontré est le phénotype MNS : -3, -4, -5 (S-, s-, U-). La dangerosité de l'anticorps anti-MNS5 [9] est bien établie.

Trois spécificités rares du système RH sont retrouvées : RH : 32, -46 (phénotype RN ; origine peule); RH : -18 (origine bantoue); RH : -34. Il faut ajouter à ces 3 phénotypes, l'existence d'antigènes RH5 (e) partiels dont l'expression à l'état homozygote peut induire une situation d'impasse transfusionnelle. L'exposition à des hématies de phénotype RH courant via la transfusion peut induire respectivement la production des anticorps anti-RH46, anti-RH18, anti-RH34 et anti-RH5. Dans tous les cas, ces anticorps sont potentiellement dangereux et nécessitent le recours à des unités de sang de phénotype rare équivalent. Certains de ces phénotypes peuvent être dépistés avant immunisation car ils sont associés à des affaiblissements des antigènes RH2 et/ou RH5. C'est le cas des phénotypes RH : -46 et RH5 partiels. Les altérations de réactivité sont beaucoup moins évidentes pour les phénotypes RH : -18 et RH : -34 dont la découverte est toujours liée à la présence de l'anticorps correspondant.

Le troisième niveau de particularités immuno-hématologiques des populations afro-antillaises est représenté par les antigènes érythrocytaires de faible fréquence ou antigènes « privés ». Un certain nombre d'antigènes sont considérés comme « privés » dans la population de référence des donneurs en France métropolitaine alors qu'ils sont en fait fortement répandus dans la population afro-antillaise. C'est le cas de l'antigène RH20 ou VS produit par un allèle RHce portant une mutation au niveau de l'exon 5 [10]. L'antigène VS est retrouvé chez plus de 30 % des sujets noirs et est quasi inexistant dans la population caucasienne. De la même manière, l'antigène KEL6 (Jsa) est retrouvé chez près de 20 % des sujets noirs. Enfin, il faut citer un certain nombre

d'antigènes de basse fréquence associés à des variants D partiels caractéristiques des sujets noirs (RH23, RH30). Ceux-ci sont cependant rares puisqu'ils suivent la fréquence des D partiels correspondants. Ces antigènes « privés » ne posent en règle pas de problèmes particuliers dans un contexte transfusionnel classique. En revanche, ils doivent être pris en compte lorsque la transfusion nécessite du sang de phénotype érythrocytaire rare. En effet, en raison du faible nombre de donneurs pour la même spécificité rare (MNS : -3, -4, -5), les unités transfusées proviennent souvent des mêmes donneurs. L'exposition répétée aux mêmes marqueurs antigéniques (RH20, KEL6) peut aboutir à une immunisation et à terme à une impasse transfusionnelle.

De même que l'on tient compte des antigènes courants, il est donc nécessaire de tenir compte des marqueurs antigéniques spécifiques des populations afro-antillaises lors de la transfusion intra-ethnique et recourir à la BNSPR (Banque nationale de sang de phénotype rare). Un programme de détermination de ces marqueurs au CNRGS (Centre national de référence pour les groupes sanguins) est d'ailleurs en cours pour tous les donneurs et receveurs afro antillais répertoriés dans le fichier national de phénotypes érythrocytaires rares.

Un dernier élément est à évoquer concernant les particularités immunohématologiques des sujets afro-antillais, c'est l'existence d'antigènes variants partiels ou affaiblis et d'auto-anticorps.

On retrouve le polymorphisme moléculaire du phénotype RH : -1 (D négatif). Celui-ci prend toute son importance dans la mise en place des techniques de génotypage qui à ce jour sont essentiellement réalisées dans le cadre de la maladie hémolytique du nouveau-né. Chez les sujets caucasiens, le phénotype RH : -1 est essentiellement lié à la délétion du gène RHD [11]. En revanche, dans les populations afro-antillaises, 2 gènes RHD silencieux sont retrouvés avec une fréquence non négligeable : le pseudogène RHDw [12] et le gène hybride RHD-CE-D associé à l'haplotype (C)ce et produisant un antigène RH2 (C) affaibli [13]. Le génotypage RhD étant fondé sur la présence de séquences géniques spécifiques du gène RHD, il en résulte des faux positifs lorsque ces gènes silencieux sont présents. Une stratégie de génotypage tenant compte de ces gènes doit donc être établie chez les sujets d'origine afro-antillaise.

Les patients porteurs d'un antigène C+ partiel, éventualité fréquente dans cette population, peuvent produire un anti-C dirigé contre les épitopes non exprimés, s'ils reçoivent des CGR C+ de donneurs caucasiens [14]. Sachant que la production d'auto-anticorps est fréquente dans la population drépanocytaire [15] un anti-C associé à un C partiel peut être considéré à tort comme un auto-anticorps et non pris en compte au niveau de la sélection des culots de globules rouges. De la même manière, des anti-D, anti-e, anti-RH18 ou anti-RH34 peuvent être facilement confondus avec des auto-anticorps chez des patients drépanocytaires fréquemment auto-immunisés [16,17]. Le risque d'accidents hémolytiques post-transfusionnels augmente donc, si ces antigènes partiels ne sont pas identifiés et respectés.

Les individus qui possèdent des antigènes RH partiels devraient recevoir des culots de globules rouges négatifs à l'antigène RH.

Tableau 1. Différences inter-ethniques d'expression des antigènes

	Fréquence Caucasienne	Fréquence Africaine
DCe/dce	35 %	21 %
Dce/DCe	18.5 %	2%
Dce/dce	2%	46 %
Dce/Dce	13 %	4%
dce/dce	15 %	7%
Fya -	34 %	90 %
Jkb -	26 %	50 %
S-	45 %	70 %
Kell 6 ou Jsa	Moins de 1 %	20 %

4. L'ALLO-IMMUNISATION

Les différences antigéniques entre les globules rouges du donneur et du receveur sont nécessaires pour le déclenchement initial de l'allo-immunisation. Des anticorps produits par le receveur sont dirigés contre des antigènes présents sur des globules rouges transfusés.

Toutefois tous les patients ne développent pas d'anticorps après l'exposition à des globules rouges transfusés [18].

Des facteurs de risque spécifiques à la drépanocytose sont associés à l'allo-immunisation autres que le polymorphisme des antigènes des groupes sanguins tel que le nombre cumulé de culots globulaires reçus [18,19] le contexte inflammatoire du patient au moment de la transfusion [20-25]. L'âge du début de la prise en charge transfusionnelle semble influencer sur l'allo-immunisation.

L'allo-immunisation érythrocytaire implique des étapes multiples comprenant la reconnaissance de l'antigène présent sur le globule rouge du donneur, le traitement et la présentation de l'antigène par le complexe HLA de classe II au récepteur des cellules T (TCR), l'activation des lymphocytes T auxiliaires CD4, l'interaction des lymphocytes T et B et enfin la différenciation des cellules B dans les plasmocytes. Des facteurs individuels influençant cette immunisation ont été retrouvés, tels que les différences du génotype HLA de classe II prédisposant à différents types de réponses à un antigène [26], des modifications de l'activité des lymphocytes T régulateurs sont

décrites chez des patients drépanocytaires [25,27] ainsi que le polymorphisme dans le gène TRIM 21 immunorégulateur [28].

On retrouve également la présence d'auto-anticorps dont le mécanisme d'apparition pourrait se rapprocher de celui de l'anémie hémolytique auto-immune avec une dysrégulation de l'activité immunitaire lors de l'allo-immunisation [4].

5. L'HEMOLYSE POST-TRANSFUSIONNELLE

L'hémolyse post-transfusionnelle du drépanocytaire est un accident sévère mettant en jeu le pronostic vital du patient. Les décès surviendraient dans 6 à 10 % des cas [4,29].

C'est le plus grave des risques immunologiques liés à la transfusion.

La survenue d'une hémolyse retardée complique l'avenir transfusionnel du patient.

L'hémolyse transfusionnelle se manifeste par la destruction des globules rouges du donneur mais aussi de ceux du receveur, conduisant à une hyper hémolyse [4].

Elle associe une anémie extrêmement profonde, aggravée par la présence quasi constante d'une réticulopénie. L'hémolyse retardée post-transfusionnelle se manifeste le plus souvent à distance d'une transfusion (5 à 15 jours) par des douleurs diffuses ou localisées prenant l'allure d'une crise vaso-occlusive associée à une hémoglobinurie.

La physiopathologie de l'hémolyse reste incertaine.

La première hypothèse est celle d'un conflit antigène-anticorps entre les antigènes des globules rouges transfusés et les anticorps des receveurs. Lorsque l'hémolyse post-transfusionnelle est immédiate, une erreur dans le système ABO ou la présence d'un anticorps non détecté par la RAI pré-transfusionnelle est souvent mise en cause. Lorsque l'hémolyse post-transfusionnelle est retardée la re-stimulation d'un anticorps devenu indétectable est souvent mise en cause [4].

Les hémolyses retardées sur conflit antigène-anticorps représenteraient 70 % des cas. Dans environ 30 % des hémolyses retardées, aucun anticorps susceptible d'expliquer l'hémolyse n'est mis en évidence [4].

L'existence d'hémolyses post-transfusionnelles sans anticorps détectables ou la destruction des globules rouges autologues (hyperhémolyse) a fait formuler d'autres hypothèses à ce phénomène, tel que le mécanisme inflammatoire.

Dans la drépanocytose la lyse des globules rouges du patient entraînent la libération d'hème libre, de stromas et une diminution de la disponibilité du NO ce qui libère des facteurs plasmiques pro-inflammatoires tels que les cytokines (cytokines C3a et C5a) [30].

Cet environnement inflammatoire peut avoir un impact sur les globules rouges du receveur. Les globules rouges du receveur ont une membrane qui est fragilisée par la falciformation, ils vont exprimer à leurs surfaces la phosphatidylsérine (PS) qui est un marqueur d'apoptose. L'expression de la phosphatidyl sérine augmente

l'adhérence des globules rouges aux cellules endothéliales, favorise la phagocytose par les macrophages et contribue à la fixation non spécifique des fractions activées du complément (C5b-C9) [31].

Des études sur modèle murin ont montré qu'en situation inflammatoire les souris produisaient plus souvent des anticorps et à des taux élevés.

Par ailleurs, l'environnement oxydatif, résultant de la physiopathologie de la drépanocytose, peut entraîner une suractivation des cellules effectrices comme les macrophages qui vont médier la pathogénicité des antigènes présents sur la membrane des globules rouges du donneur.

Autre mécanisme décrit, celui de la destruction prématurée des globules rouges du donneur. La destruction des globules rouges du donneur par les macrophages ne peut se produire que si les membranes des globules rouges sont altérées. Les facteurs plasmatiques qui causent ces changements sont inconnus, mais on peut supposer que l'environnement oxydatif chez les receveurs pourrait endommager les globules rouges sains des donneurs.

La phosphatidyl sérine (PS) marqueur d'apoptose s'externalise sur la membrane globulaire quand le globule rouge vieillit ; elle possède un récepteur sur les macrophages. Plusieurs études ont montré que l'expression de la phosphatidyl sérine est augmentée après incubation de globules rouges de donneurs sains dans le sérum de patients drépanocytaires au cours d'une complication aiguë ; cette surexposition conduit à l'élimination prématurée des globules rouges par les macrophages [31,32].

L'environnement oxydatif peut interférer avec le mécanisme responsable de l'expression de la phosphatidyl sérine sur la membrane des globules rouges provenant de donneurs sains.

De plus, les globules rouges des donneurs sont exposés au risque d'endommagement de leurs membranes par oxydation, dès qu'ils sont stockés sous poche.

Autre mécanisme cité, celui de la régulation défectueuse de la formation du complexe d'attaque de la membrane du complément [33]. La fixation du complément sur les macrophages, via les récepteurs FcγR* 7 a lieu grâce à la participation du complexe d'attaque membranaire (CAM), ce qui facilite la phagocytose des globules rouges sensibilisés [31].

Ces globules rouges sensibilisés, expriment à leur surface des immunoglobulines (Ig) ce qui permet la fixation du complément puis l'activation de la cascade du complément. La fixation et l'activation du complément sont fonction des IgG1, IgG3, IgM. Plus le nombre de sites antigéniques est élevé plus le risque d'hémolyse est important et grave [34]. Les globules rouges qui exposent les antigènes et présentent un niveau élevé d'IgG superficielles peuvent être plus sensibles à l'hémolyse [34].

D'autres auteurs suggèrent un mécanisme de « bystander hemolysis » décrivant le phénomène au cours duquel on observe une hémolyse des cellules pourtant négatives vis-à-vis de l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé [35]. Des anticorps dirigés contre des antigènes autres que des antigènes érythrocytaires (HLA, protéines plasmatiques) seraient impliqués, provoquant l'activation du complément et menant à l'hémolyse des globules rouges autologues par phénomène d'entraînement.

6. REGLES DE TRANSFUSION CHEZ LE DREPANOCYTAIRE

Les risques liés à la transfusion sont les mêmes que pour la population générale. On retrouve le risque viral, le risque de surcharge martiale et le risque immunologique. Mais leurs fréquences sont différentes. Le risque immunologique est plus fréquent chez la population drépanocytaire [36].

Dès que le diagnostic de drépanocytose est posé, un bilan est réalisé avant toute situation de transfusion. Ce bilan comprend la détermination des groupes sanguins ABO Rhésus Kell, la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) pré transfusionnelles réglementaires comme pour la population générale, auquel on ajoute la réalisation du phénotypage étendu aux systèmes les plus couramment impliqués dans l'immunisation (système Duffy, Kidd, MNS) afin de tenir compte des antigènes communs immunogènes de ces systèmes.

La détermination du phénotype par biologie moléculaire (génotypage) permet de mettre en évidence des variants d'expression, essentiellement au niveau du système RH, qui peuvent avoir un impact sur l'allo-immunisation.

Le type de produits sanguins prescrits dépend de la RAI. En France, pour les patients non immunisés (RAI négatives le jour de la transfusion et dans l'historique), les concentrés érythrocytaires délivrés sont phénotypés Rhésus (D, C, E, c, e) et Kell, et compatibilisés au laboratoire.

Les épreuves de compatibilité réalisées au laboratoire permettent de ne pas méconnaître un anticorps anti-privé (les anticorps contre les antigènes de faible fréquence ne sont généralement pas détectés par les tests de dépistage systématique, car la population de référence n'exprime pas ces antigènes).

Avant la transfusion une identification positive ou une positivité dans l'historique de la recherche d'agglutinines irrégulières doit conduire à étendre le phénotype des concentrés érythrocytaires transfusés, aux systèmes de groupes sanguins immunogènes au-delà des systèmes Rhésus Kell soit les systèmes Kidd, Duffy, MNS.

Les individus ayant des antigènes RH partiels détectés par la mise en place en routine des techniques de génotypage des groupes sanguins devraient recevoir des culots globulaires rouges ne présentant pas ces antigènes.

Il est recommandé de transfuser des culots globulaires peu conservés chez ces patients, des études récentes chez la souris ayant montré un impact de l'âge des globules rouges sur l'allo-immunisation [37].

En situation inflammatoire aigue, il est recommandé de transfuser en phénotype élargi.

Tous ces moyens visent à limiter l'allo-immunisation comme l'hémolyse post-transfusionnelle.

En cas d'existence d'antécédents d'hémolyse post-transfusionnelle ou d'inefficacité transfusionnelle, d'allo-immunisation complexe ou de poly allo-immunisation les indications transfusionnelles seront restreintes aux situations mettant en jeu le pronostic vital.

Par ailleurs, le risque de surcharge en fer doit être suivi, analysé et maîtrisé par la mise en place précoce d'une chélation efficace, chez les patients en programme transfusionnel.

7. ENCADREMENT DU GESTE TRANSFUSIONNEL CHEZ LE DREPANOCYTAIRE

L'acte transfusionnel nécessite une surveillance biologique, notamment après un échange transfusionnel.

Chez les patients drépanocytaires, le contrôle du taux d'hémoglobine sur l'hémogramme et du pourcentage d'hémoglobine A post-transfusionnel en chromatographie haute performance en phase liquide (HPLC) permet d'apprécier le rendement transfusionnel. Les patients drépanocytaires ne produisant pas d'hémoglobine A, les culots globulaires transfusés sont reflétés par son pourcentage. Une HbA inférieure à 10% dans les trois semaines qui suivent la transfusion rend compte d'une destruction anormale d'HbA. Le dosage des fractions est l'examen de référence pour évaluer l'efficacité transfusionnelle.

Les taux d'hémoglobine S et A permettent de surveiller l'efficacité de l'échange. En moyenne, après une transfusion, l'hémoglobine S diminue de 6 à 12 % par culot érythrocytaire, inversement l'hémoglobine A augmente du même taux. Si le taux d'hémoglobine S est supérieur ou diminue difficilement après les échanges, il faut évoquer le diagnostic d'accident transfusionnel retardé ou d'inefficacité transfusionnelle.

Il est important de surveiller la réapparition des symptômes de la maladie pouvant témoigner d'une d'hémolyse post-transfusionnelle dont le diagnostic et la déclaration sont probablement sous-estimés [29] et qu'il convient d'analyser pour mettre en œuvre les traitements et protocoles transfusionnels adaptés. Une nouvelle transfusion, comme précisé précédemment, fait courir au patient un danger d'exacerbation de l'hémolyse.

Il est aussi indispensable de faire une recherche d'agglutinines irrégulières 3 semaines à 1 mois après la transfusion. Des allo-anticorps peuvent apparaître à cette période et ne plus être détectables à distance. Cette recherche d'agglutinines irrégulières post-transfusion permettra de sécuriser immunologiquement une prochaine transfusion en permettant de tenir compte des allo-anticorps détectés, et ainsi, d'éviter une re-stimulation pouvant conduire à une hémolyse post-transfusionnelle [1].

8. INDICATIONS DU GESTE TRANSFUSIONNEL

Réservé à la prise en charge des complications de la drépanocytose, le geste transfusionnel, transfusion simple ou échange transfusionnel, a pour but soit de corriger une anémie mal tolérée, soit de diminuer la proportion d'hématies drépanocytaires dans le but d'améliorer la perfusion tissulaire.

Les indications et modalités transfusionnelles chez le patient drépanocyttaire sont variées.

La transfusion simple

La transfusion simple est réservée aux cas d'anémie aiguë - patients ayant un taux d'hémoglobine bas, souvent inférieur à 6 g/dl, d'installation rapide, mal tolérée, accompagnée d'une érythroïèse insuffisante.

L'indication de la transfusion simple se discute en fonction de la tolérance clinique, de l'amplitude de la réponse réticulocytaire (rapidité de la ré-ascension de la concentration de réticulocytes), de l'hémoglobine de base [38] et de la complication en cause.

Le but est d'abord l'apport d'oxygène et non pas la diminution du taux d'HbS.

Parmi les indications de la transfusion simple, on retrouve l'érythroblastopénie post-infectieuse dont la plus typique est liée au parvovirus B19, la séquestration splénique aiguë, la séquestration hépatique aiguë, l'hyper-hémolyse liée à une infection ou contemporaine d'une vaso-occlusion.

La crise vaso-occlusive osseuse non compliquée ne représente pas une indication à la transfusion.

De même, il n'y a pas de nécessité à transfuser un patient drépanocytaire bien portant avec un taux d'Hb \geq 6 g.dL et des réticulocytes supérieurs à 150000/mm³.

L'échange transfusionnel partiel (ETP)

Il s'agit d'un acte transfusionnel associant une saignée et une transfusion, dont l'objectif est de diminuer la concentration en Hb S tout en n'augmentant pas ou peu l'hématocrite (Ht).

Les échanges transfusionnels partiels visent à diminuer la proportion d'hématies drépanocytaires. L'objectif d'hémoglobine S final dépend de l'indication et varie entre 30 à 40%.

Par ailleurs cette technique est préférable dans les programmes transfusionnels au long cours, car elle permet d'éviter l'hyperviscosité et la surcharge martiale.

Parmi les indications de l'échange transfusionnel partiel ponctuel on retrouve, les échanges à visée curative lors des complications aiguës graves tels que l'AVC, le syndrome thoracique aigu, le priapisme aigu (à plus de 3 heures d'évolution), la défaillance multi-viscérale, l'infection sévère, la séquestration hépatique aiguë.

La pratique de l'ETP peut être étendue aux crises douloureuses résistantes aux antalgiques, à la nécrose médullaire, à la surdité brutale, et dans certain cas au vertige.

Parmi les indications de l'échange transfusionnel ponctuel à visée préventive on retrouve la préparation en vue d'un acte chirurgical. Le risque de complications post-opératoires infectieuses ou vaso-occlusives est élevé chez les patients drépanocytaires. La pratique habituelle est de procéder à un échange transfusionnel préopératoire abaissant HbS en dessous de 30 à 40%, attitude qu'il est recommandé de moduler selon la durée de l'anesthésie et le type d'intervention.

Parmi les indications de l'échange transfusionnel au long cours on retrouve la prévention ou le traitement d'une complication chronique sévère: la prévention primaire de l'AVC en cas de doppler transcrânien pathologique ou de vasculopathie cérébrale sténosante

avérée à l'imagerie, la prévention secondaire de l'AVC en cas de vasculopathie sténosante. L'échange transfusionnel est alors programmé toutes les 3 à 6 semaines. L'objectif est le maintien de l'hémoglobine S en dessous de 30 %.

Sont aussi des indications au programme transfusionnel au long cours, la récurrence de syndromes thoraciques aigus graves ou récidivants en attendant l'efficacité de traitement par hydroxyurée ou en cas d'échec ou de contre-indication d'un traitement par hydroxyurée; les crises douloureuses fréquentes, en attendant l'efficacité de l'hydroxyurée ou en cas d'échec ou de contre-indication d'un traitement par hydroxyurée; l'hypertension artérielle pulmonaire confirmée au cathétérisme; l'insuffisance rénale chronique sévère; l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique; les ulcères de jambe rebelles; la grossesse sans être systématique. L'objectif est alors le maintien de l'hémoglobine S en dessous de 40 à 60 % [1].

L'anémie chronique stable, les crises douloureuses non compliquées, les infections non sévères, la petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée, l'ostéonécrose aseptique de hanche ou d'épaule sont des situations cliniques où la réalisation d'un geste transfusionnel n'est pas indiquée.

II-ETUDE

1. INTRODUCTION

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire et l'hémolyse post-transfusionnelle sont des accidents potentiellement graves. Ils sont redoutés par les professionnels de santé.

En effet, lorsque les patients développent une allo-immunisation, les possibilités de leurs trouver ultérieurement des culots globulaires compatibles s'amoindrissent ; certains développent des impasses transfusionnelles. Les enfants qui développent une hémolyse post-transfusionnelle sont exclus de tous protocoles transfusionnels.

Le but de cette étude a été de faire un état des lieux des allo-immunisations et des hémolyses post-transfusionnelles survenues au sein de notre cohorte de pédiatrie et d'identifier les facteurs de risques associés à la survenue de ces accidents potentiellement graves, afin de proposer des solutions et ainsi d'en diminuer l'incidence.

2. PATIENTS ET METHODES

2.1 PATIENTS

Cette étude observationnelle descriptive et analytique, a porté sur des patients drépanocytaires suivis à l'unité transversale de la drépanocytose du Centre Hospitalier Universitaire de Pointe-à-Pitre/Abymes ; les patients étaient en âge pédiatrique au moment de l'accident transfusionnel, c'est-à-dire d'âge compris entre 0 à 18 ans.

2.2 METHODES

Critères d'inclusion

Des patients de la cohorte pédiatrique de l'UTD qui ont présenté un accident transfusionnel et qui ont été signalés par les professionnels de santé comme posant problème pour la prise en charge transfusionnelle ultérieure ont été inclus.

Etait considéré comme des accidents transfusionnels, les allo-immunisations et les hémolyses post-transfusionnelles.

L'allo-immunisation a été définie comme la production par le patient (receveur) d'un anticorps dirigé contre un antigène présent à la surface des globules rouges qu'il a reçu lors d'une transfusion sanguine.

L'hémolyse post-transfusionnelle a été définie comme la destruction des globules rouges transfusés, dans un délai de 5 à 10 jours après la transfusion. Cette complication

avait été révélée par des signes clinico-biologiques indiquant une hémolyse accélérée:

- l'hémoglobinurie,
- le développement ou l'intensification de symptômes suggérant une crise vaso-occlusive (CVO) et/ou un syndrome thoracique aigu (STA),
- l'augmentation de la déshydrogénase lactique,
- Un taux d'Hb inférieur ou égal à sa valeur pré-transfusionnelle,
- la chute anormale de l'HbA post-transfusionnelle.

Période d'étude

Nous avons rétrospectivement analysé les cas d'accidents transfusionnels signalés par les professionnels de santé comme posant un problème pour la prise en charge transfusionnelle ultérieure, qui ont eu lieu sur la période de septembre 1996 et juin 2016 parmi les patients d'âge pédiatrique (0-18 ans) suivis à l'unité transversale de la drépanocytose.

Recueil des données

Les données recueillies à partir du dossier médical de chaque patient étaient le génotype (Hb SS, SC ou S β thalassémie), l'âge, le sexe, le phénotype ABO/RH/KEL et au-delà (FY/KIDD/MNS), et les résultats de biologie moléculaire pour les variants RH s'ils étaient réalisés.

L'indication de la transfusion source de l'accident a été recueillie à partir des dossiers médicaux.

Les données recueillies à partir des fiches transfusionnelles obtenues auprès de l'Etablissement Français du Sang Guadeloupe/Guyane étaient l'histoire transfusionnelle des patients :

- les caractéristiques immuno-hématologiques des patients,
- le nombre et le phénotypage des culots globulaires reçus,
- le résultat des RAI pré et post-transfusionnelles
- la quantité totale de culots globulaires délivrés à ce patient par l'EFS Guadeloupe /Guyane depuis le début de sa prise en charge,
- les allo-anticorps développés.

Traitement et analyse des données

Les phénotypes érythrocytaires du patient et des culots globulaires transfusés ont été comparés. Les éventuelles expositions antigéniques ont été analysées.

Les résultats des RAI pré et post-transfusionnelles ont été étudiés.

La saisie des données a été faite sur le logiciel Excel.

Le calcul des moyennes et des écarts-types a été effectué au moyen du logiciel « GraphPad Prism 5.0 ».

3. RESULTATS

Nous avons analysé rétrospectivement les données immuno-hématologiques liées à 26 accidents transfusionnels.

On a dénombré 16 allo-immunisations et 10 hémolyses post-transfusionnelles.

Il y avait 16 patients de génotype SS et 2 patients de génotype SC.

3 enfants sur les 18 étaient en programme transfusionnel.

Le sex-ratio était de 10 filles pour 8 garçons; l'enfant le plus âgé au moment de l'accident transfusionnel avait 18 ans et l'enfant le plus jeune avait 2 ans.

3.1 LES ALLO-IMMUNISATIONS

Nous avons répertorié 16 allo-immunisations survenues chez 10 patients.

Les principales caractéristiques cliniques de ces épisodes sont présentées dans le tableau 1.

Les principales caractéristiques immuno-hématologiques sont présentées dans le tableau 2, figure 3 et 4, ainsi que le tableau 1 des annexes.

Caractéristiques cliniques du patient

Parmi ces 10 patients, 9/10 (90 %) patients avaient un génotype SS, 1/10 (9%) SC.

On dénombre 8 filles et 2 garçons, le rapport fille/garçon était de 8/2.

L'âge moyen au moment du premier épisode d'allo-immunisation était de 5.3 ± 3.7 ans (Min : 2 ans; Max : 13 ans).

2 enfants font partie d'un programme d'échange transfusionnel partiel pour la prévention primaire et secondaire d'une vasculopathie cérébrale.

Caractéristiques des épisodes d'allo-immunisation

94% (15/16) survenus chez des SS et 6% (1/16) chez des SC.

81% (13/16) survenus chez des filles et 19% (3/16) chez des garçons.

Age moyen lors de la survenue: 5.6 ± 4.1 ans (Min 2 ans; Max : 16 ans).

Complications ayant justifié l'acte transfusionnel

L'indication transfusionnelle, comme le montre la figure 1, était une séquestration splénique aiguë (SSA) dans 6/16 (38%), un syndrome thoracique aigu (STA) dans 4/16 (25%), la prévention d'une vasculopathie cérébrale dans 2/16 (13%), la préparation à la chirurgie 2/16 (12 %), une CVO multifocale dans 1/16 (6%), l'association STA/SSA dans 1/16 (6%).

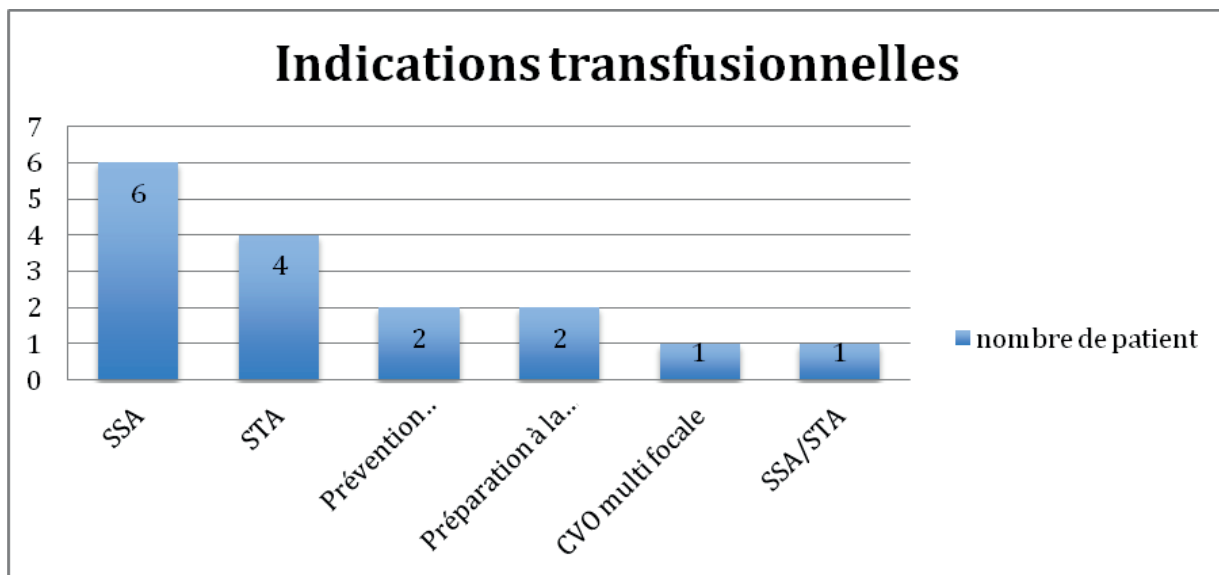


Figure 1. Répartition des indications ayant justifiées l'acte transfusionnel

Historique transfusionnel

Les patients avaient reçu de 0 à 87 culots globulaires avant le premier épisode d'allo-immunisation.

4 patients avaient reçu 0 CGR, 1 patient avait reçu 1 CGR, 1 patient avait reçu 8 CGR, 1 patient avait reçu 10 CGR, 1 patient avait reçu 13 CGR, 1 patient avait reçu 87 CGR.

Le patient qui avait reçu 87 CGR était en programme d'échange transfusionnel partiel.

9/16 (56 %) des épisodes surviennent chez des patients précédemment non immunisés.
 6/16 (38 %) des épisodes surviennent chez des patients antérieurement immunisés.
 1/16 (6 %) des épisodes surviennent chez des patients suspects d'être immunisés (le dépistage anticorps en pré-transfusionnel signalait la présence d'un anticorps de nature indéterminé).

9 événements sur les 16 sont des premières fois.

Les allo-immunisations ont été observées principalement chez les patients de sexe féminin, de phénotype SS ; elles sont survenues majoritairement entre 2 et 4 ans. Deux des patients étaient inclus dans un programme transfusionnel chronique pour la prise en charge primaire et secondaire d'une vasculopathie cérébrale.

La séquestration splénique aigue (SSA) suivie du syndrome thoracique aigue (STA) ont été les complications qui ont le plus souvent justifié un geste transfusionnel. Ces indications représentent respectivement 38% et 25% des motifs de transfusion au sein de cette cohorte.

Tableau 1. Description des patients ayant développé une allo-immunisation

SS (n)	9; 94 %
SC (n)	1; 6 %
SB thalassémie (n)	0
Sexe, F/M (ratio)	8/2
Age	5.3 ± 3.7 ans (Min : 2 ans; Max : 13 ans).
Age moyen lors de la survenue de l'évènement	5.6 ± 4.1 ans (Min : 2 ans; Max : 16 ans)
Nb d'épisode d'allo-immunisation par patient (nb évènement/nb patient)	1/7, 2/8, 4/1
Moyenne de CGR reçu avant accident (n)	1.5 (Min : 1 ; Max : 4)
Moyenne CGR reçu dans l'historique (n)	11 (Min : 0 ; Max : 87)
Indication de la transfusion	
Contexte aiguë (n)	
Visée curative	
SSA	6; 38 %
STA	4; 25 %
SSA/STA	1; 6 %
CVO multifocale	1; 6 %
Visée préventive	
Préparation à la chirurgie	2; 12 %
Contexte chronique (n)	
ETP vasculopathie cérébrale	2; 13 %

Caractéristiques immuno-hématologiques des allo-immunisations.

Nombre d'épisodes d'allo-immunisations par patients

Les patients ont présenté 1 à 4 épisodes d'allo-immunisations pour chacun d'entre eux. 6 patients avaient présenté 1 épisode, 3 patients avaient présenté 2 épisodes et 1 patient avait présenté 4 épisodes d'allo-immunisation. Sur 16 événements, 9 sont des premières fois.

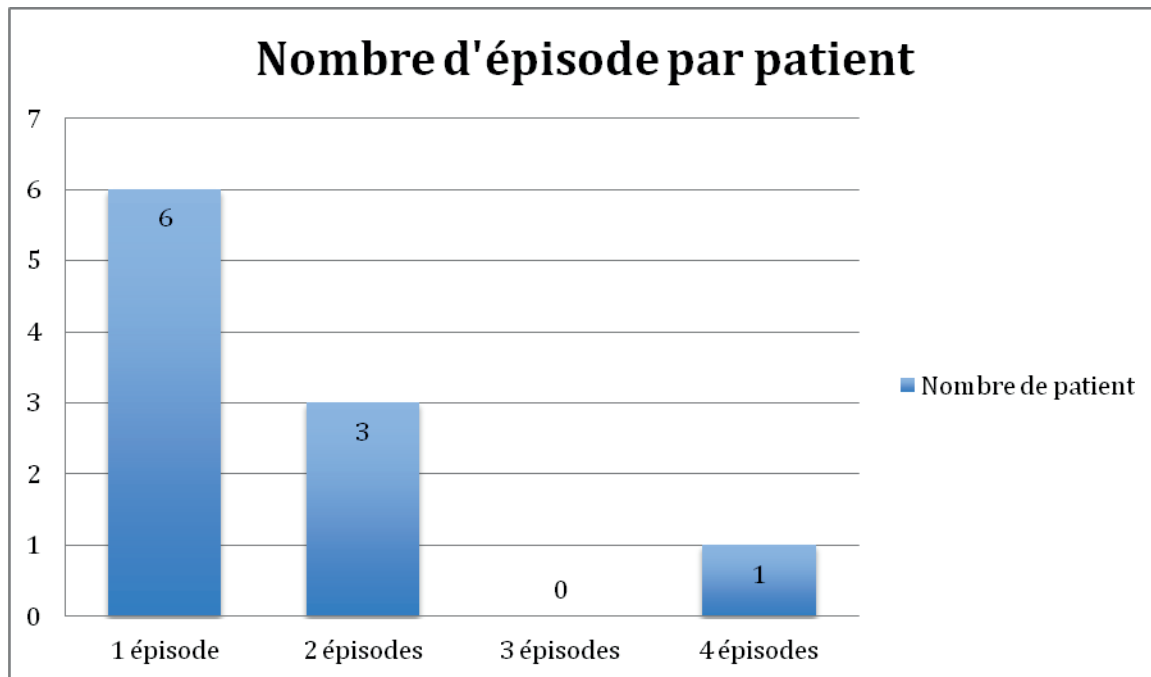


Figure 2. Répartition du nombre d'épisodes d'allo-immunisations par patient

Nombre de culots globulaires (CG) reçus

Une moyenne de 1.5 culots globulaires rouges ont été reçus avant l'accident.

13/16 (81.25%) des culots globulaires reçus avant l'accident étaient de phénotype élargi au delà des systèmes Rh/Kell.

Concordance des phénotypes érythrocytaires patient/CG

Dans 10/16 des actes transfusionnels, l'analyse des phénotypes étendus des CG et du patient montre que 1 voir jusqu'à 4 antigènes présents à la surface des globules rouges du donneur ne sont pas exprimés par les globules rouges du patient. Il y a une exposition à des antigènes pour ces cas.

Dans 3/16 des actes transfusionnels, l'analyse des phénotypes étendus des CG et du patient montre que les antigènes présents à la surface des globules rouges du donneur sont similaires à ceux exprimés par les globules rouges du patient. Il y a une absence d'exposition à des antigènes pour ces cas.

Dans 3/16 des actes transfusionnels, la concordance entre les phénotypes des CG et du patient ne peut être établie au-delà des systèmes Rh-Kell, car le phénotypage des culots n'est pas étendu au-delà des systèmes Rh-Kell. On ne peut exclure ici une exposition antigénique indéterminée.

Les expositions antigéniques sont mises en évidence dans 81% des cas d'allo-immunisation.

Caractéristiques des expositions antigéniques

Parmi les 10 cas associés à une exposition d'antigène :

7/10 étaient associés à une exposition d'antigène dit dangereux (anti-Fya, anti-S, anti-Jkb) ;

3/10 étaient associés à une exposition d'antigène dit non dangereux (anti-Lea, anti-Leb).

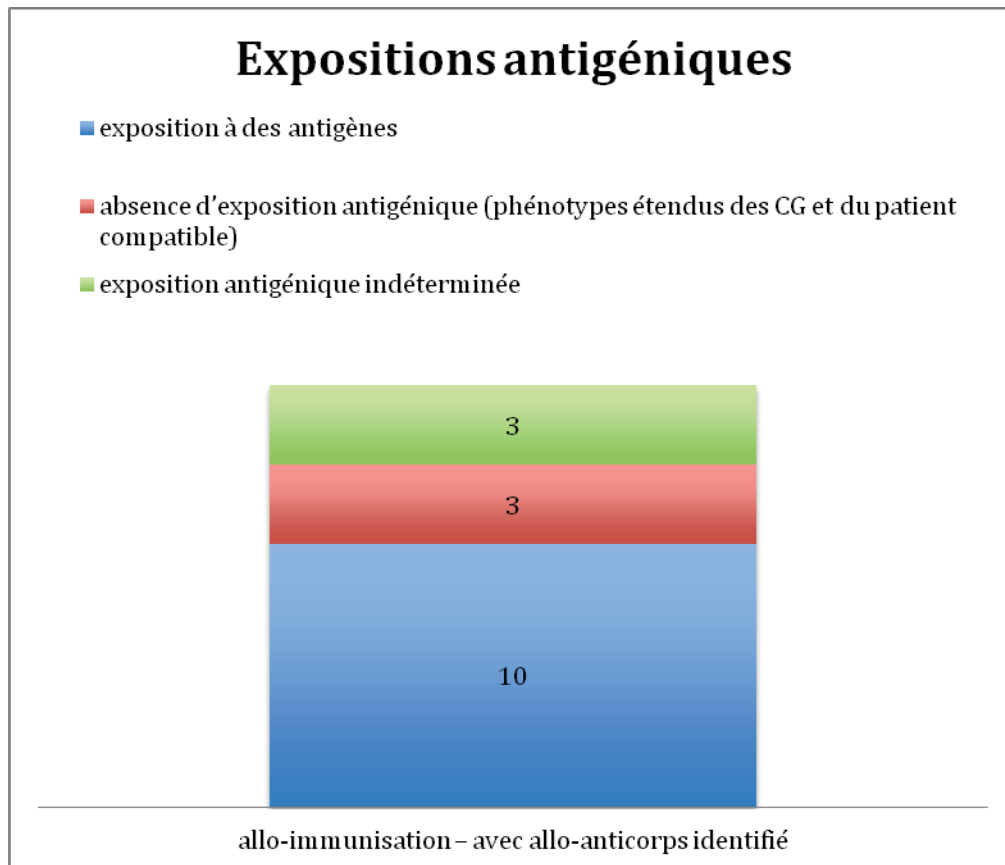


Figure 3. Caractéristiques des expositions antigéniques au sein des allo-immunisations.

Production d'anticorps après la transfusion

Pour 16/16 (100%) des allo-immunisations, des anticorps nouvellement formés ont été développés et identifiés.

On retrouve :

Dans 4/16 des cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'un anticorps anti-C – dont deux en association avec respectivement un anti-e et un anti-Lea.

Dans 3/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'anticorps spécificité anti-I- dont un en association avec un anti-E et anti-Jka.

Dans 2/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'un anticorps anti-D – dont un en association avec un anti-Lex.

Dans 2/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'anticorps correspondant aux antigènes classiquement dit dangereux (anti-Fya, anti-S).

Dans 2/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'un anticorps anti-U.

Dans 1/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'un anticorps anti-Jka.

Dans 1/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'un auto-anticorps anti-e.

Dans 1/16 cas des anticorps nouvellement formés, il s'agissait d'un anticorps anti-FY3.

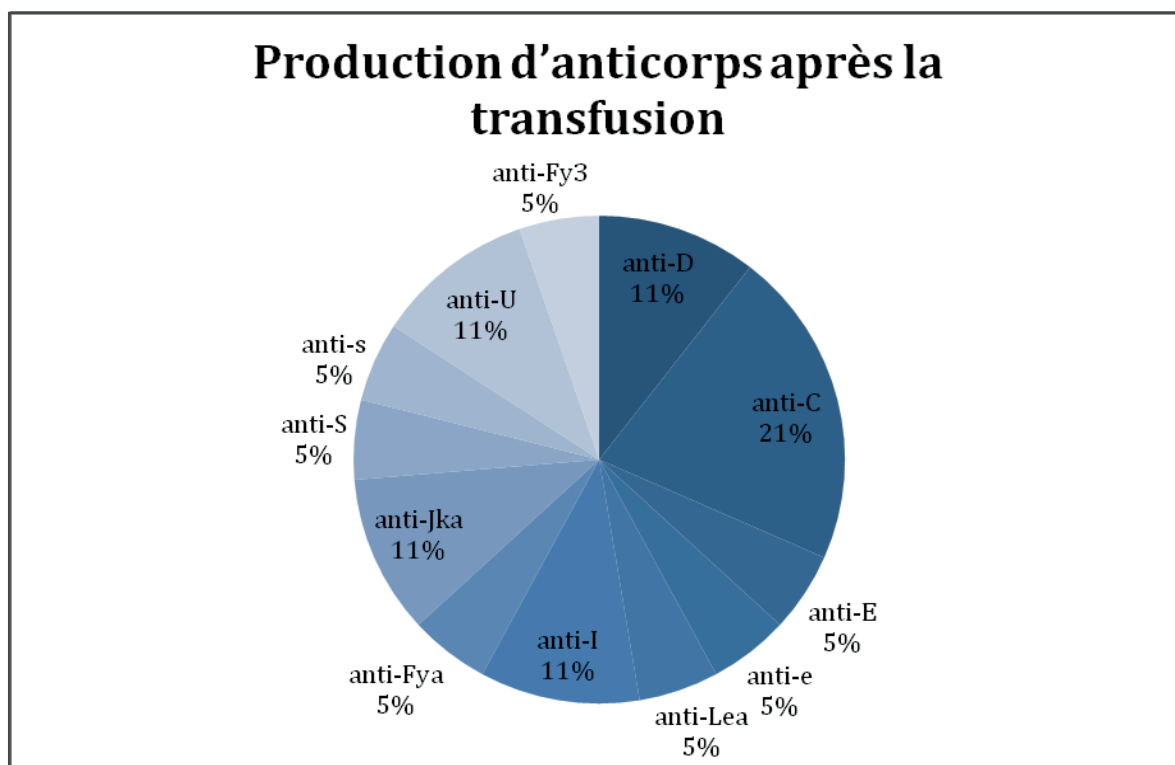


Figure 4. Représentation des anticorps produits après la transfusion

Tableau 2. Caractéristiques des allo-immunisations par patient

Patients	Ac antérieure	Phénotype CG	RAI pré-T	RAI post-T	Analyse moléculaire
1	0	Leb M	0	Anti-C e	Variant suspecté (e) Inconnu (C)
2	NI	Non étendu	0	Anti-I	
3	0	S s M Fyb	0	Anti-U	
4	0	Non étendu	0	Anti-Jka	
5	Anti-Jka	Fya Fyb	0	Anti- I E Jka	
6	Anti- I E Jka	Fya	0	Anti- Fya	
7	Anti- I E Jka Fya	Lea	0	Anti-FY3	
8	0	Non étendu	0	Anti-S s	
9	Anti-S s	Leb	0	Anti-I	
10	0	0	0	Anti-C	Inconnu (C)
11	0	S M Leb	0	Anti-D	Variant suspecté
12	0	0	0	Anti-C Lea	Inconnu (C)
13	Anti-C Lea	0	0	Anti-D Lex	Variant suspecté
14	0	Fya M Leb	0	Anti-e	Auto-ac
15	0	S s M	0	Anti-U	
16	Anti-U	C Jkb	0	Anti-C	

Ac : anticorps ; **CG** : culot globulaire ; **RAI** : recherche d'agglutinine irrégulière ; **T** : transfusion

Le cas 2 a développé un anticorps anti-I. Les expositions antigéniques n'ont pas pu être retracées au-delà des systèmes RH-Kell. Dans l'historique transfusionnel on retrouve une réaction faible, sans spécificité détectable. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Les cas 4 et 8 ont développé respectivement un anticorps anti-Jka et un anticorps anti-S s. Les expositions antigéniques n'ont pas pu être retracées au-delà des systèmes RH-Kell. Les patients n'avaient pas d'antécédent d'allo-immunisation. Les tests de dépistage avant la transfusion étaient négatifs.

Le cas 9 a développé un anticorps anti-I. Il a été exposé à l'antigène Leb. Il avait un antécédent d'allo-immunisation, avec la production des anticorps anti-S et anti-s. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le cas 6 a développé un anticorps anti-Fya. Il a été exposé à l'antigène Fya. Il avait un antécédent d'allo-immunisation, avec la production des anticorps anti-I, anti-E et anti-Jka. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le cas 3 a développé un anticorps anti-U. Il a été exposé aux antigènes S s M et Fyb. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le cas 15 a développé un anticorps anti-U. Il a été exposé aux antigènes S s M. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le cas 7 a développé un anticorps anti-FY3; il a été exposé à l'antigène Lea. Il avait un antécédent d'allo-immunisation, avec la production des anticorps anti-I, anti-E, anti-Jka et anti-Fya. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le cas 1 a développé un anticorps anti-C et anti-e. Le patient a été exposé aux antigènes Leb et M. Le culot globulaire transfusé était C négatif et e positif chez un patient C positif et e positif.

Le cas 16 a développé un anticorps anti-C. Il a été exposé à l'antigène C. Le culot globulaire transfusé était C positif chez un patient C négatif. Il avait un antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Les cas 11 et 13 ont développé un anticorps anti-D. Pour le cas 11 les culots globulaires transfusés étaient D positif chez un patient D négatif. Pour le cas 13 le culot globulaire transfusé était D positif chez un patient D positif.

Les cas 10, 12 ont développé un anticorps anti-C. Les culots transfusés étaient C-négatif chez des patients C-négatif.

Le cas 5 a développé un anticorps anti-E. Les culots transfusés étaient E-négatif chez un patient E-négatif.

Le cas 14 a développé un anticorps anti-e. Les culots transfusés étaient e-positif chez un patient e positif.

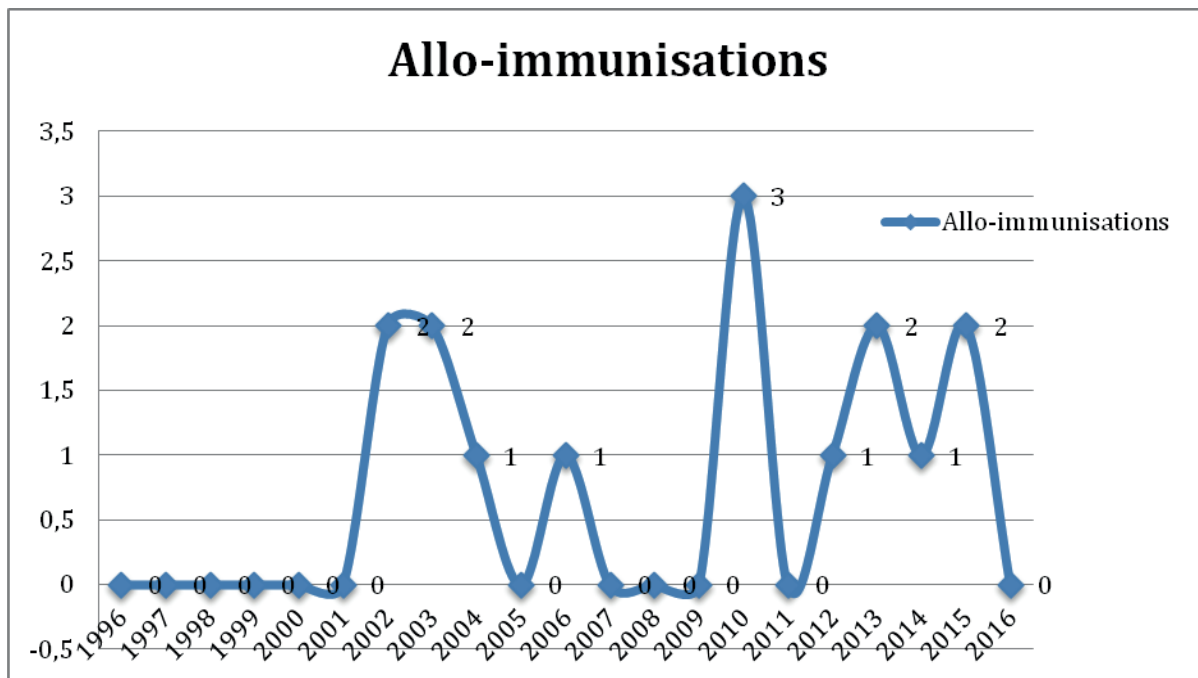


Figure 5. Répartition des allo-immunisations étudiées

3.2 LES HEMOLYSES POST-TRANSFUSIONNELLES

Nous avons répertorié 10 hémolyses post-transfusionnelles survenues chez 10 patients. Les hémolyses post-transfusionnelles représentent 10/26 (38 %) des accidents transfusionnels survenus au sein de ce groupe de patient.

Les principales données cliniques de ces épisodes sont présentées dans le tableau 3. Les principales données immuno-hématologiques sont présentées dans le tableau 5, figure 6 et le tableau 2 des annexes.

Caractéristiques cliniques du patient

Parmi ces 10 patients, 9/10 (90%) patients avaient un génotype SS, 1/10 (10%) SC. On dénombre 3 filles et 7 garçons, le rapport fille/garçon était de 3/7. L'âge moyen au moment de l'hémolyse post-transfusionnelle était de 9.6 ± 4.3 ans (Min : 4 ans ; Max : 18 ans). 1 enfant bénéficiait d'un programme d'échange transfusionnel partiel. 2 patients ont présenté une allo-immunisations antérieurement.

Complications justifiant l'acte transfusionnel

L'indication transfusionnelle était une préparation en vue d'une chirurgie (cholécystectomie) dans 4/10 (40%), un syndrome thoracique aigu dans 3/10 (30%), la prévention d'une vasculopathie dans 1/10 (10%), une préparation au voyage dans 1/10 (10%), une déglobulisation sur virose dans 1/10 (10%) cas.

Historique transfusionnel

Les patients avaient reçu de 1 à 37 culots globulaires avant l'hémolyse post-transfusionnelle, soit une moyenne de 11.8 ± 13.1 culots globulaires rouges reçus (Min : 1 ; Max : 37).

2 patients n'avaient reçu qu'1 culot globulaire rouge, 1 en avait reçu 2 CGR, 2 en avaient reçu 4 CGR, 1 avait reçu 6 CGR, 1 avait reçu 11 CGR, 1 avait reçu 23 CGR, 1 avait reçu 29 CGR, 1 avait reçu 37 CGR.

6/10 (60 %) des épisodes surviennent chez des patients qui n'ont pas présenté d'allo-immunisations antérieures.

4/10 (40 %) des épisodes surviennent chez des patients qui ont présenté des allo-immunisations antérieures – dont 2 allo-immunisations identifiées et 2 non identifiées.

Les hémolyses post-transfusionnelles sont survenues chez les patients de sexe masculin en majorité, de phénotype SS ; l'enfant le plus âgé au moment de l'accident transfusionnel avait 18 ans et l'enfant le plus jeune avait 4 ans.

La plupart des patients n'ont pas eu d'allo-immunisations antérieures.

La majorité de ces transfusions a été réalisée à visée prophylactique.

Tableau 3. Caractéristiques des patients ayant développés une hémolyse post-transfusionnelle

SS (n)	9; 90 %
SC (n)	1; 10 %
SB thalassémie (n)	0
Sexe, F/M (ratio)	3 / 7
L'âge moyen au moment de l'hémolyse post-transfusionnelle	9.6 ± 4.3 ans (Min : 4 ans ; Max : 18 ans)
Allo-immunisation antérieure (n)	2/10
Moyenne de CGR reçu par patient avant accident (n)	2.2 (Min 1 ; Max 4) ;
Moyenne CGR reçu par patient dans l'historique (n)	11.8 ± 13.1 (Min : 1 ; Max : 37)
Indication de la transfusion	
Contexte aiguë (transfusion ponctuelle) (n)	
Visée curative	
STA	3; 30 %
Infection	1; 10 %
Visée préventive	
Préparation à la chirurgie (cholécystectomie)	4; 40 %
Préparation au voyage	1; 10 %
Contexte chronique (n)	
ETP vasculopathie cérébrale	1; 10 %

Tableau 4. Présentation des marqueurs biologiques des patients avant la transfusion source de l'hémolyse post-transfusionnelle

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GB (G/L)	11.8	25	-	7.9	10.9	10.2	19	9.2	18.9	15.4
Plaquettes (G/L)	861	643	-	150	252	580	536	563	211	504
Hémoglobininémie (g/dl)	5.7	6.4	-	7.1	6.1	11.5	7.3	6.5	6.2	6.4
Réticulocytes (G/L)	327		-	78	65	229	142	149	449	213
LDH (UI/L)	725	661	-	710	-	2298	509	-	960	-
CRP (mg/L)	6.4	98	-	-	-	-	120	-	-	-

Caractéristiques immuno-hématologiques des hémolyses post-transfusionnelles

Nombre de culots globulaires (CG) reçus

Une moyenne de 2.2 culots de globules rouges avaient été transfusée au moment de l'accident.

Tous les culots globulaires rouges reçus par les patients ont été de phénotype élargi au-delà des systèmes Rh/Kell.

Moyenne et écart-type calculés : 2.2 ± 0.6 culots (Min : 1 culot ; Max : 3 culots).

Concordance des phénotypes érythrocytaires patient/CG

Dans 8/10 des actes transfusionnels, l'analyse des phénotypes étendus des CG et du patient montre que certains des antigènes présents à la surface des globules rouges du donneur ne sont pas exprimés par les globules rouges du patient.

Dans 2/10 des actes transfusionnels, l'analyse des phénotypes étendus des CG et du patient montre que les antigènes présents à la surface des globules rouges du donneur sont similaires à ceux exprimés par les globules rouges du patient.

Aucun anticorps de nature indéterminée n'a été retrouvé chez ces patients.

Caractéristiques des expositions antigéniques

Parmi les 8 cas associés à une exposition à des antigènes :

7/10 cas étaient associés à une exposition à des antigènes dits non dangereux (anti-Lea, anti-Leb, anti-Lub, anti-Fyb, anti-M).

1/10 cas était associé à une exposition à des antigènes dits dangereux (anti-Fya, anti-S, anti-Jkb).

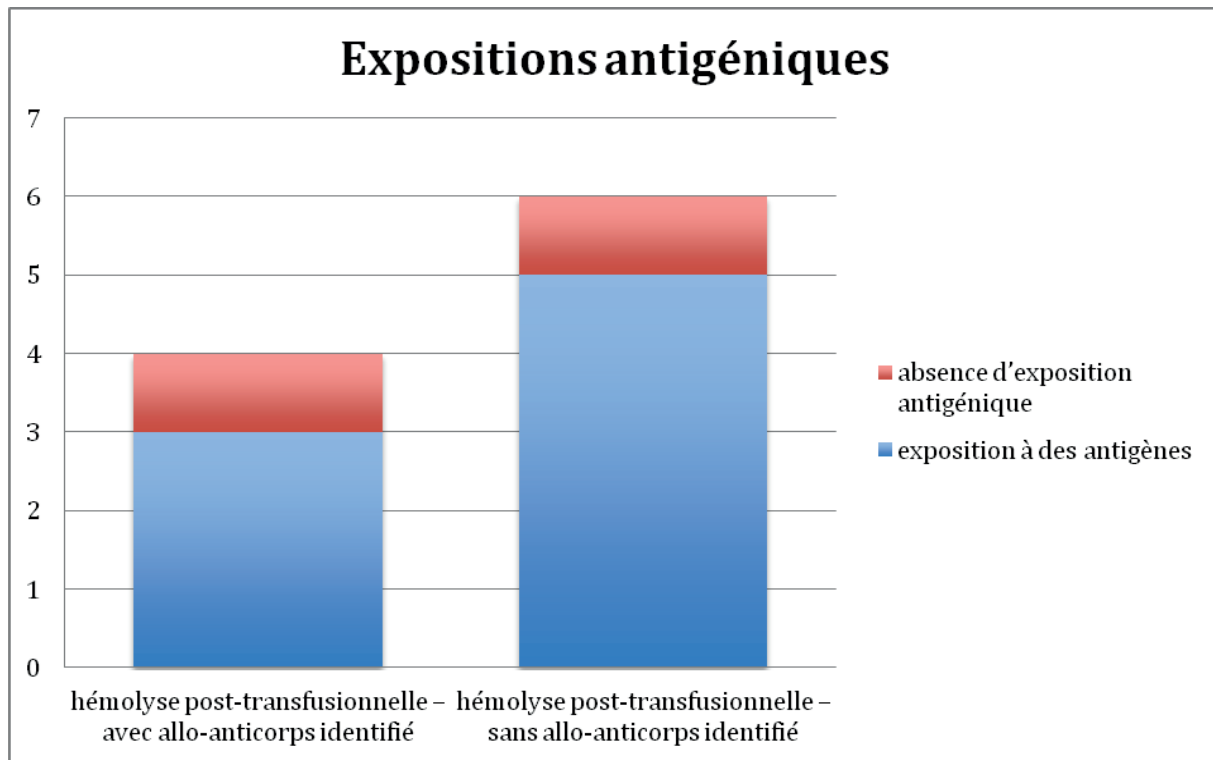


Figure 6. Caractéristiques des expositions antigéniques au sein des hémolyses post-transfusionnelles

Production d'anticorps

Les données sont présentées dans le tableau 5.

Dans 6/10 (60 %) des hémolyses post-transfusionnelles, il n'a pas été détecté d'anticorps nouvellement formé.

Dans 4/10 (40 %) des hémolyses post-transfusionnelles, on a détectés et identifiés des anticorps nouvellement formés.

Parmi les 4 cas où l'on retrouve des anticorps nouvellement formés :

Dans 1 des cas, il s'agissait d'anticorps anti-Jkb.

Dans 1 des cas, il s'agissait d'un anticorps d'un anti-D, associé à un anti-Jka.

Dans 1 des cas, il s'agissait d'anticorps anti-C, associé à un anti-U.

Dans 1 des cas, il s'agissait d'anticorps anti-HI.

Tableau 5. Caractéristiques des hémolyses post-transfusionnelles par patient

Patient	Indication	CG	Ac	Phénotype CG	RAI pré-T	RAI post-T	Analyse moléculaire
1	STA	37	0	Lea	0	0	C partiel
2	STA	11	Anti-C e	0	0	0	-
3	Déglobulisation sur virose	29	Anti- S s I	Lub	NI	Anti-C U	Inconnu (C)
4	Préparation au voyage	6	0	Fyb	0	Anti-Hi	
5	Préparation à la chirurgie	4	0	Leb Fyb M	0	0	
6	Vasculopathie cérébrale	23	NI	M	0	0	
7	STA	1	NI	0	0	Anti-D Jka	-
8	Préparation à la chirurgie	4	0	Fyb	0	0	D partiel
9	Préparation à la chirurgie	2	0	Jkb s	0	Anti-Jkb	
10	Préparation à la chirurgie	1	0	Lea	0	0	

Ac : anticorps ; **CG** : nombre de culot globulaire reçu depuis le début de la prise en charge ; **RAI** : recherche d'agglutinine irrégulière; **T** : transfusion ; **NI** : anticorps de faible réactivité ; - : non fait

Le patient 1, n'a pas développé d'anticorps, il a été exposé à un antigène Lea. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 2, n'a pas développé d'anticorps, il n'a pas été exposé à des antigènes qu'il ne possédait pas. Il avait un antécédent d'allo-immunisation avec la production d'anticorps anti-C et anti-e. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 3, a développé l'anticorps anti-C et l'anticorps anti-U, il a été exposé à un antigène Lub. Le patient est antigène C négatif, les culots transfusés étaient C-négatifs. Il avait un antécédent d'allo-immunisation avec la production d'un anticorps anti- S s I. Le test de dépistage avant la transfusion n'a montré qu'une réaction faible, sans spécificité détectable.

Le patient 4, a développé un anticorps anti-HI, il a été exposé à l'antigène Fyb. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 5, n'a pas développé d'anticorps, il a été exposé aux antigènes Lea, Fyb et M. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 6, n'a pas développé d'anticorps, il a été exposé à l'antigène M. Dans son historique transfusionnel on retrouve une réaction faible, sans spécificité détectable. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 7, a développé l'anticorps anti-D et anti-Jka. Il n'a pas été exposé à des antigènes qu'il ne possédait pas. Le patient est antigène D positif, les unités reçues étaient D-positif. Dans son historique transfusionnel on retrouve une réaction faible, sans spécificité détectable. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 8, n'a pas développé d'anticorps, il a été exposé à un antigène Fyb. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 9, a développé l'anticorps anti-Jkb, il a été exposé à l'antigène Jkb et s. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

Le patient 10, n'a pas développé d'anticorps, il a été exposé à l'antigène Lea. Il n'avait pas d'antécédent d'allo-immunisation. Le test de dépistage avant la transfusion était négatif.

L'ensemble des culots globulaires rouges reçus a été de phénotype élargi au-delà des systèmes Rh/Kell.

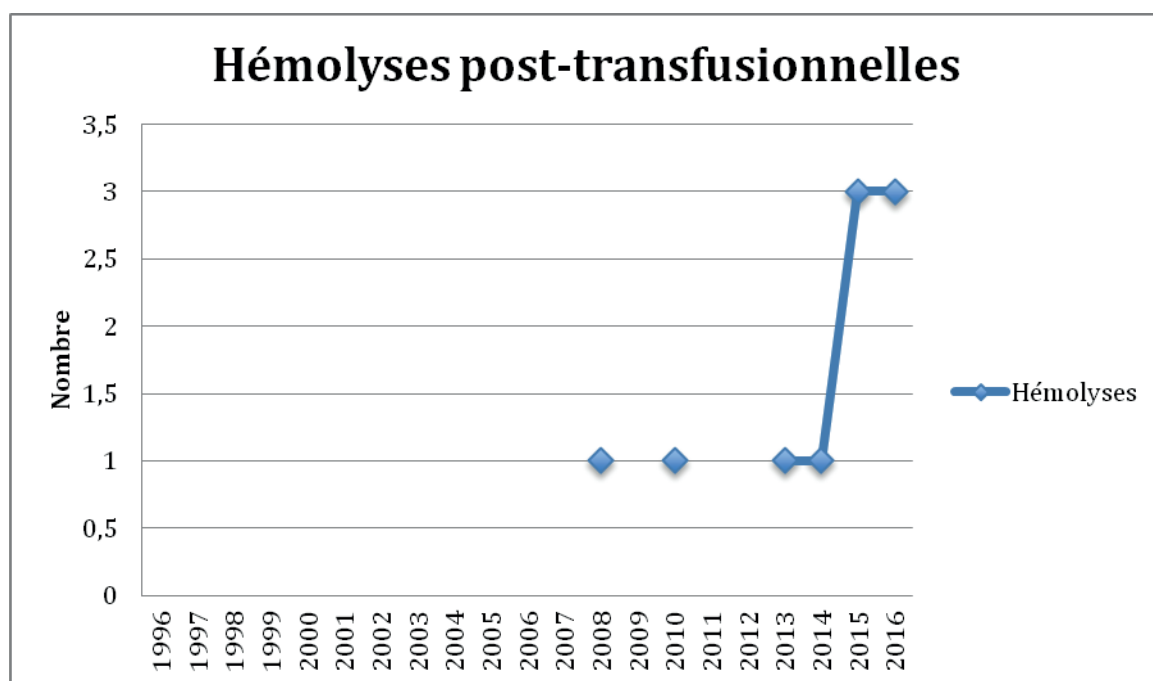


Figure 7. Répartition des hémolyses étudiées

4. DISCUSSION

Nous avons décrit 26 accidents transfusionnels, 16 allo-immunisations et 10 hémolyses post-transfusionnelles, qui ont eu lieu chez 18 enfants drépanocytaires.

L'exposition antigénique ressort comme étant un facteur de risque important dans la survenue des allo-immunisations et des hémolyses post-transfusionnelles dans notre cohorte.

4.1 LES ALLO-IMMUNISATIONS

Discordance de phénotype érythrocytaire

- L'analyse comparée des phénotypes des culots globulaires rouges avec ceux des patients a montré que certains antigènes présents à la surface des globules rouges des culots n'étaient pas exprimés par les globules rouges des patients.

Ces discordances de phénotype érythrocytaire ont été retrouvées dans la majorité des cas d'allo-immunisations de notre cohorte.

Les études de Rosse et al. [39] et Vichinsky et al. [18] ont montré que chez les patients drépanocytaires allo-immunisés, il y avait des discordances entre les phénotypes érythrocytaires des culots globulaires transfusés et ceux des patients, paramètre que l'on ne retrouvait pas chez des patients thalassémiques fortement transfusés, mais avec un faible taux d'allo-immunisation.

Exposition antigénique

- Sur les 10 patients où nous avons retrouvé une exposition antigénique, 4 patients ont développé les anticorps correspondant aux antigènes auxquels ils ont été exposés. L'exposition à l'antigène C du système RH a entraîné la formation d'un anticorps anti-C. Les expositions aux antigènes des systèmes Duffy et MNS (Fya, S) ont entraîné à chaque exposition respectivement la production des anticorps correspondants (anti-Fya, anti-FY3) et ceux dont ils prédisposent le développement (anti-U).

Ceci montre que du moment qu'un antigène est absent chez le receveur il vaut mieux en tenir compte ; a fortiori lorsqu'il existe une exposition à des antigènes dits dangereux (C, Fya, Jkb, S) car fortement immunogène. Exposer le patient à des antigènes qu'il ne possède pas conduit au risque de développer une allo-immunisation. Cependant, on sait que l'existence de bons et de mauvais répondeurs complique la tâche des praticiens.

- Sur les 16 allo-immunisations étudiées, 44% des anticorps développés sont dirigés contre des antigènes appartenant au système RH, 19% dans le système MNS, 13% dans les systèmes Duffy et les systèmes associés à ABO, 6% dans le système Kidd.

Dans l'étude de Vichinsky et al. les anticorps développés sont anti-K (26%) E (24%) C (16%) Jkb (10%) Fya (6%) M (4%) Lea (4%) [18].

Nos résultats sont conformes à ceux de la littérature.

Les variants antigéniques

- Les immunisations dans le système Rhésus, sont liées dans 38% des cas à l'existence de variants antigéniques non préalablement identifiés.

Sur les 8 cas d'allo-immunisations dans le système RH, 9 anticorps ont été développés. 3 des anticorps développés sont liés à l'existence supposée d'un variant.

Le patient 1 (tableau 2), a développé anti-e. Le culot globulaire transfusé était e positif chez un patient e positif.

Les patients 11 et 13 (tableau 2) ont développé un anticorps anti-D. Le culot globulaire transfusé était D positif chez un patient D positif.

Dans ces trois cas, la présence d'anticorps peut-être attribuée à l'existence d'un antigène partiel. Les patients ne présentant pas l'ensemble des épitopes de l'antigène, ils se sont allo-immunisés contre l'antigène complet. Ainsi la présence d'anticorps anti-D peut-être attribuée à l'existence d'un antigène D partiel. Les patients ne présentant pas l'ensemble des épitopes de l'antigène D, ils se sont allo-immunisés contre l'antigène D complet ; il s'agit du même mécanisme pour l'anticorps anti-e retrouvé chez le patient 1.

Il est important de souligner que, chez les patients présentant des variants antigéniques, l'analyse sérologique du groupe sanguin ne permet pas de les mettre en évidence, or la méconnaissance de leurs présences est à risque d'allo-immunisation. Il s'agit des antigènes D, C et e partiels, caractérisés par une perte d'épitopes immunogènes et des antigènes dits « privés » (car de faible fréquence dans la population de référence) constitués de nouveaux épitopes immunogènes [7,40].

Cette constatation suggère que l'analyse moléculaire devrait être effectuée chez tous les patients.

Par ailleurs les individus qui possèdent des antigènes RH partiels devraient recevoir des culots globulaires rouges négatifs à l'antigène RH.

Chez les individus d'origine africaine de nombreux variants RH sont fréquemment retrouvés alors qu'ils sont considérés comme rares dans la population caucasienne.

Politique transfusionnelle

- L'analyse rétrospective des accidents étudiés montre un pic en 2010.

Ceci pourrait être expliqué par un changement de politique transfusionnelle de l'unité transversale de la drépanocytose conjointement avec l'EFS Guadeloupe-Guyane avec une diminution du nombre d'antigènes à respecter pour valider la concordance des phénotypes entre donneurs et receveurs, lors du choix des globules rouges à transfuser, en s'appuyant sur le fait que la plupart des antigènes présents sur le globule rouge n'entraînent pas une augmentation de l'allo-immunisation, même lorsqu'ils sont injectés chez des patients qui ne les possèdent pas [4] et que la capacité de réagir aux allo-antigènes varie considérablement d'une personne à l'autre. Certains individus ne seront pas immunisés contre les antigènes malgré une transfusion répétée, tandis que d'autres seront immunisés, lorsqu'ils seront transfusés, à bon nombre des antigènes qui leur manquent. Ces changements avaient été motivés par la difficulté de l'EFS à fournir en quantité suffisante des culots entièrement compatibles.

Cependant au vu de nos observations, la balance bénéfice-risque semble en faveur d'une concordance élargie des antigènes et en ce sens le phénotypage élargi devrait être maintenu et respecté.

Profil des patients

- Les allo-immunisations ont été observées principalement chez les patients de sexe féminin, de phénotype SS, d'âge moyen de 5.6 ans.

La prédominance de patient de génotype SS peut être expliquée par la sévérité de l'expression de la maladie. Les complications aiguës y sont plus fréquentes. Le recours à la transfusion est alors plus fréquent et expose plus ces patients aux risques transfusionnels.

Concernant le sexe-ratio nous n'avons pas d'hypothèse, dans la littérature il est décrit qu'il n'y a pas de différences significatives entre filles et garçons pour les allo-immunisations hormis en contexte de grossesse [18].

- La séquestration splénique aiguë (SSA) et le syndrome thoracique aiguë (STA) ont été les complications les plus fréquemment retrouvées chez les cas étudiés, respectivement 38% et 25% des indications transfusionnelles.

Les complications aiguës représentent plus de la moitié des indications qui ont justifié une transfusion. Ceci pourrait être en lien avec la proportion d'enfant drépanocytaire SS dans cette étude, ces derniers ont une expression plus sévère de la maladie, ils présentent plus de complications aiguës et justifient le plus souvent des transfusions, contrairement aux enfants de phénotype SC.

4.2 LES HEMOLYSES POST-TRANSFUSIONNELLES

Discordance de phénotype érythrocytaire

- L'analyse comparée des phénotypes érythrocytaires des culots globulaires transfusés et du patient a montré que certains antigènes présents à la surface des globules rouges des culots, n'étaient pas exprimés par les globules rouges des patients. Ces expositions antigéniques sont retrouvées dans 8 cas sur 10 soit 80% des cas d'hémolyse post-transfusionnelle.

Classiquement, l'hémolyse est attribuée à une réaction entre les anticorps produits par le receveur en réaction aux antigènes exprimés par les globules rouges du donneur. Le manque de concordance entre les phénotypes étendus des culots globulaires et celui du patient peut-être à l'origine d'un conflit-antigène anticorps.

Exposition antigénique

- L'analyse comparée des phénotypes érythrocytaires des culots globulaires transfusés et du patient a montré qu'il s'agissait d'antigènes dits non dangereux (Lea, Leb, Lub, Fyb, M) dans 90% des cas.

Nous retrouvons des résultats proches dans l'étude menée par Habibi et al. où 50% des anticorps identifiés sont dits non dangereux [40].

L'existence d'accidents avec en cause des antigènes dits non dangereux doit augmenter notre vigilance à leur égard afin de ne pas exposer les patients à ces derniers.

Nous disons donc que peu importe le potentiel immunogène d'un allo-antigène, du moment qu'il est présent il faut en tenir compte.

- Dans notre cohorte, les anticorps les plus fréquemment retrouvés en post-exposition sont à fréquences égales (25%) les anticorps anti-Jkb, l'association anti-D et anti-Jka, l'association d'anticorps anti-C et anti-U et l'anticorps anti-HI.

Dans la littérature on retrouve par ordre de fréquence décroissant les anticorps dirigés contre les antigènes du système Rh, principalement les anticorps anti-C et -E [39%], -Jkb [15%], -Fya [10%], -Jka et -S [17% pour chacun], -K, -Fyb, et -s [3% pour chacun] [18]. L'étude de Vichinsky et al. [41] retrouve les anticorps anti-E, anti-Fya, anti-Lea, anti-Leb et anti-S. Dans l'étude plus récente de Talano et al. les anticorps identifiés sont anti-Lea, anti-E, anti-Fyb [42].

Dans l'étude de De Montalembert et al. [43] sur les 9 anticorps identifiés 4 appartiennent au système RH, 2 au système MNS, 1 au système Duffy, 1 au système Kpa.

Nos résultats sont conformes à ceux de la littérature.

Les variants antigéniques

- Sur les 2 cas d'allo-immunisations dans le système RH, 1 cas est lié à l'existence d'un variant.

Dans l'étude de De Montalembert et al. sur les 4 anticorps identifiés dans le système RH, 2 sont liés à l'existence d'un variant [43].

La proportion de variant retrouvé dans ces deux cohortes est identique.

La présence de variant retrouvé lors de l'analyse de ces immunisations montre qu'il est justifié de réaliser des analyses moléculaires à la recherche de variants chez tous les patients drépanocytaires.

Les porteurs d'antigènes partiels peuvent produire des anticorps lorsqu'ils sont exposés à l'antigène complet et être à l'origine d'hémolyses post-transfusionnelle [36, 42, 44].

Mécanismes particuliers des hémolyses post-transfusionnelles

- Parmi les 10 cas d'hémolyses, 6 cas 60% (patients 1, 2, 5, 6,8 et 10) n'avaient pas de nouveaux anticorps détectables.

Seulement dans 4 cas 40% (patients 3, 4,5 et 9) nous avons identifié de nouveaux anticorps.

Chez le **patient 9** nous avons pu attribuer l'hémolyse à un conflit antigène-anticorps. L'anticorps anti-Jkb était probablement secondaire à une réaction antigène-anticorps puisque les globules rouges du donneur présentent cet antigène sur leurs surfaces, antigènes non exprimés par les globules rouges du receveur.

Chez le **patient 3**, bien que les unités soient C-négatives, le patient a développé l'anticorps anti-C. Le mécanisme de cette allo-immunisation est inconnu.

Chez le **patient 4**, un anticorps anti-HI a été détecté.

Chez le **patient 7**, l'anticorps anti-D développé était lié à la présence supposée d'un antigène D partiel.

Nous avons pu attribuer l'hémolyse à un conflit antigène-anticorps dans 2 cas.

Pour la majorité de nos patients, les tests immuno-hématologiques systématiques n'ont pas permis d'identifier la cause de l'hémolyse. L'étude de Yazdanbakhsh et al. a montré que les hémolyses post-transfusionnelles sur conflit antigène-anticorps représentaient 70 % des cas. Dans environ 30 % des cas, aucun anticorps susceptible d'expliquer

l'hémolyse n'est mis en évidence [4].

Dans une récente étude menée par Habibi et al. pour 38% des épisodes, les patients n'ont pas produit de nouveaux anticorps [40].

Classiquement, l'hémolyse est attribuée à une réaction entre les anticorps produits par le receveur en réaction aux antigènes exprimés par les globules rouges du donneur. Cependant, les anticorps sont souvent indétectables chez les patients drépanocytaires qui présentent une hémolyse [44].

La forte proportion de cas d'hémolyse sans anticorps identifiables suggère que d'autres mécanismes sont impliqués dans la pathophysiologie de cette complication.

Habibi et al. évoque la possibilité que lors de certains de ces épisodes, les anticorps soient évanescents au fil du temps et que les niveaux d'anticorps du patient tombent à des niveaux indétectables ou non trouvés en raison de leur rare spécificité [40].

La ré-exposition du receveur aux globules rouges qui possèdent l'antigène déclenche une hémolyse.

Une étude récente suggère une apoptose accélérée des globules rouges des donneurs [31]. Dans cette lignée, une autre hypothèse est formulée, selon laquelle les globules rouges du donneurs conditionnés sous poche peuvent subir une fois transfusés une apoptose accélérée dans le flux sanguin des patients drépanocytaires, avec une extériorisation de la phosphatidylsérine membranaire à la surface extérieure de la cellule, une fois la transfusion effectuée [31,45]. L'érythrocytose peut être la première étape dans une cascade d'événements qui provoquent une destruction et une hémolyse accrues des globules rouges. Les globules rouges peuvent être rapidement détruits par les macrophages, qui sont probablement activés. Une autre possibilité est que les enzymes inflammatoires, telles que la phospholipase A2, hydrolysent les globules rouges sénescents exprimant la phosphatidylsérine [46]. L'hémolyse résulterait d'une combinaison de plusieurs facteurs [47].

Habibi et al. évoque le rôle de l'inflammation comme un mécanisme supplémentaire dans la destruction des globules rouges transfusés. Dans son étude, 49% des patients ont été transfusés pour cause de complications vaso-occlusives.

Garratty et al. [48] ont proposé qu'en l'absence d'allo-anticorps, d'autres réactions d'anticorps avec des antigènes étrangers transfusés (HLA et protéines plasmatiques) peuvent provoquer une activation du complément. Ces anticorps peuvent être présents chez les patients qui ont reçu des transfusions multiples, ce qui peut conduire à une formation complexe immunitaire. Les composants du complément activés peuvent se fixer à des globules rouges autologues entraînant leur lyse.

- Dans notre étude 2 cas d'hémolyse sur 10, les patients avaient reçu des culots globulaires qui tenaient compte des antigènes que le patient ne possède pas. Le respect du phénotypage étendu lors du choix des culots à transfuser et un test sérologique pré-transfusionnel négatif, n'ont pas permis d'éviter la survenue d'une hémolyse. L'échec de ces précautions sensées limiter les conflits antigènes-anticorps suggère l'existence d'autres mécanismes, comme exposé précédemment.

Profil des patients

- 4 des indications de transfusion ont été portées pour une complication aigue (3 STA et 1 déglobulisation).

Dans l'étude de Habibi et al. [40], 49% des patients ont été transfusés à cause de complications vaso-occlusives aigues comme le STA. Dans l'étude de Talano et al. [42] il s'agit de l'ensemble des patients qui a été transfusé pour la prise en charge d'une complication aigue. Ce qui suggère qu'un état inflammatoire sous-jacent pourrait être impliqué.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre la survenue des hémolyses post-transfusionnelles et certains marqueurs de l'inflammation des patients. En effet, à l'exception du patient 3, soit dans 90% des cas, les données biologiques recueillies ne montrent pas de changement par rapport à l'état de base, notamment au niveau du taux de polynucléaires neutrophiles.

- Une autre caractéristique importante à souligner est que pour plus de la moitié des cas, la transfusion de déclenchement a été prescrite à visée prophylactique.

Sur nos 10 cas seul 4 sont liés à une complication aigue et 6 à une mesure préventive ; 6 des indications de transfusion ont donc été portées à visée prophylactique.

Nos résultats semblent similaires à ceux d'autres études, Habibi et al. ou sur 99 cas 52 soit 53% ont lieu sur mesure préventive [40].

On remarque une proportion plus importante dans cette population d'hémolyse sans anticorps est-ce lié au hasard ? Est-ce une particularité de notre population ou encore une faiblesse de l'échantillon ? Des études ultérieures devraient être menées pour y répondre.

Piste explicative

- Les hémolyses post-transfusionnelles étudiées apparaissent en 2008 avec un pic sur les années 2015, 2016. Ceci pourrait être expliqué par le changement de politique transfusionnelle de l'unité transversale de la drépanocytose conjointement avec l'EFS Guadeloupe-Guyane. Lors du choix des culots de globules rouges à transfuser, le nombre d'antigènes à respecter pour valider la concordance des antigènes entre donneurs et receveurs a été réduit aux systèmes Rh, Kell.

Profil des patients

- Les hémolyses post-transfusionnelles sont survenues chez les patients de sexe masculin en majorité, de phénotype SS, sur la tranche d'âge des 4-18 ans avec une moyenne d'âge de 9.6 ans.

Dans l'étude de Talano et al. [42] et l'étude de De Montalembert et al. [43] le sexe ratio est inversé, on retrouve plus de filles que de garçons.

Les données que nous avons trouvées concernant la prédominance de patient de phénotype SS sont similaires aux leurs. Concernant la moyenne d'âge on retrouve pour la variable moyenne d'âge respectivement 11.3 dans l'étude de Talano et al. et 6.25 dans l'étude de De Montalembert.

La prédominance de patient de génotype SS peut être expliquée par la sévérité de l'expression de la maladie avec des complications aiguës plus fréquentes imposant le recours à la transfusion et exposant ainsi plus ces patients aux risques transfusionnels. Par ailleurs, le génotype homozygote SS est le génotype le plus fréquent dans la drépanocytose.

La proportion d'indication transfusionnelle pour des préparations au voyage ou pour des actes de chirurgie est importante et concerne principalement les enfants de génotype SS. Concernant le sexe-ratio nous n'avons pas d'hypothèse, nous savons qu'il n'y a pas de différence significative entre filles et garçons pour les allo-immunisations hormis le contexte de grossesse.

Point fort

Le but de l'étude était de décrire les accidents transfusionnels et d'identifier les facteurs de risques associés à leur survenue; pour répondre à cette question nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle analytique, qui est un schéma d'étude adapté pour répondre à notre question.

Point faible

Une des limites est la petite taille de la population échantillonnée. Nous aurions aimé étudier l'ensemble des patients qui ont développé une allo-immunisation ou une hémolyse post-transfusionnelle et comparer les patients qui ont développé une allo-immunisation ou une hémolyse post-transfusionnelle avec l'ensemble de la population des patients ayant déjà reçu une ou plusieurs transfusions. Cela n'a pas été possible faute d'avoir pu recueillir l'ensemble des dossiers transfusionnels des patients.

Un biais possible par rapport aux données recueillies est probablement une estimation minimale du taux d'allo-immunisation car les anticorps ne persistent pas nécessairement jusqu'à la reconnaissance c'est-à-dire la RAI effectuée 21 jours à un mois après la transfusion.

Cependant nos résultats sont cohérents avec ceux d'autres études réalisées sur de plus gros échantillons.

Le format de l'étude ne nous permet pas une analyse des autres facteurs de risque d'allo-immunisation dans la drépanocytose comme l'influence du nombre de culots globulaires reçus, l'âge de début de la prise en charge transfusionnelle, la participation de l'inflammation chronique, l'état d'équilibre de la maladie ou l'accroissement de ce phénomène lors de complications aiguës et des facteurs de susceptibilité individuels de l'allo-immunisation comme l'influence du système HLA de classe II, des lymphocytes T régulateurs CD4 +, des cellules Th2, du gène TRIM21; pour lesquels une comparaison cas-témoin aurait été nécessaire.

Il en est de même pour l'analyse des autres facteurs de risques individuels identifiés dans l'hémolyse post-transfusionnelle chez le drépanocytaire, comme le rôle de l'inflammation chronique sur l'activation des macrophages, la participation des macrophages dans la pathogénicité des anticorps, l'expression de la phosphatidylsérine au niveau des membranes des globules rouges des donneurs et des receveurs.

Perspectives

Une étude sur les allo-immunisations et les hémolyses post-transfusionnelles survenues dans la cohorte pédiatrique de l'UTD, de l'ouverture du centre jusqu'à nos jours, est actuellement en cours menée par le Docteur DOUMDO de l'UTD et Docteur GROS PERRIER de l'EFS.

CONCLUSION

Nous avons étudié des cas d'enfants drépanocytaires, ils peuvent présenter tout au long de leurs vies des complications aiguës comme chroniques nécessitant une transfusion ; or déclarer des immunisations grève le pronostic transfusionnel des patients et aggrave la morbi-mortalité liée aux complications de cette maladie.

Les résultats de cette étude ont montré qu'il existait des différences notables entre les phénotypes érythrocytaires des culots globulaires transfusés et ceux des patients, entraînant la production par le patient d'anticorps dirigés contre les antigènes des donneurs, à l'origine de ces accidents transfusionnels. Les cliniciens doivent veiller à ne pas apporter d'antigènes que le patient ne possède pas, en respectant la concordance phénotypique.

L'étude des anticorps développés confirme que les patients ne s'immunisent pas uniquement dans les systèmes Rhésus Kell. Elle montre que l'immunisation dans des systèmes autres que Rh Kell peut avoir de façon plus fréquente que prévue des conséquences sur la prise en charge transfusionnelle ultérieure des patients. Le phénotypage étendu devrait être maintenu, l'identification des antigènes des systèmes autres que Rhésus Kell, absents des membranes des globules rouges des receveurs devrait être respectée.

Nous avons constaté un nombre important d'immunisations dans le système Rhésus, lié à l'existence de variants. La mise en place en routine de la recherche de variants par typage moléculaire du RHCE est systématique depuis 2015 pour tous les enfants pris en charge à l'Unité Transversale de la Drépanocytose. Ceci devrait être maintenu, ainsi que le génotypage des culots globulaires prélevés aux donneurs surtout quand ils sont d'origine Afro Antillaise.

On espère ainsi la diminution des immunisations dans le système Rh.

Le polymorphisme des antigènes de groupes sanguins entre donneurs d'origine caucasienne et receveurs d'origine afro-antillaise est un obstacle majeur à une transfusion optimale pour les patients drépanocytaires. L'augmentation de la participation au don de sang de la population antillaise permettrait de disposer de ressources phéno-compatibles et équivalentes aux besoins. En effet, les ressources en culots globulaires rouges phéno-compatibles pour ces patients sont inférieures aux besoins ; besoins croissants liés à l'augmentation constante en raison du nombre croissant de la population suivie (dépistage, migrations, survie améliorée) mais aussi de l'augmentation des besoins individuels par patients par la mise en place de programmes transfusionnels au long cours.

L'analyse des cas d'hémolyses nous fait dire que malgré le bénéfice de la transfusion prophylactique [26-28] son indication préventive doit être bien pesée, en particulier chez les patients atteints d'allo-immunisation antérieure ou n'ayant que quelques transfusions à leur historique transfusionnel. La moitié des patients à avoir présenté une hémolyse avait reçu une transfusion à visée prophylactique. Peut-être peut-on tolérer des anémies plus profondes afin de ne pas avoir recours à la transfusion. Une réflexion sur les indications transfusionnelles est sans doute à mener ici dans le but de limiter d'avantage le risque d'effet secondaire chez ces jeunes patients. Elle nécessitera l'implication de tous les acteurs de la prise en charge en particulier dans le cas des transfusions prophylactiques.

On peut penser que ces chiffres de prévalence pourraient être vus à la baisse prochainement, en assurant la pérennité de ces stratégies transfusionnelles (le phénotypage étendu, le dépistage des variants antigéniques, discussion des transfusions à visée prophylactique) et en favorisant le don du sang dans nos régions.

ANNEXES

Tableau 1. Caractéristiques des patients et allo-immunisation

Patient	Sexe	Ddn	Hb	ABO	Phénotype étendu	CGR Total	Qté-Cc CGR	apport Ag	Historique RAI	accident T	Age	RAIpréAT	CG préAT	RAIpostAT
1	M	05/05/97	SS	AB	AB/D+C+E+c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb-S-s+	Données ap 1999 14 CGR/ 4 CGR RhK	10 CGR	Leb+ M+ Jkb+ Lea+ indéterminé	NEG	allo-imm 2010	13 ans	NEG	1 étendu C- Leb+ M+ STA	Ac anti-C e
2	F	08/08/1998	SS	A	A/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S-s+M- N+P1+/Lea-Leb- O/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb+S-s+M- N+P1+	Données ap 2002 253 CGR/ 2 CGR RhK	1 CGR	indéterminé	DOUTEUX	allo-immun 2002	4 ans	NEG	1 non étendu ETP vasculop	Ac anti-I
3	F	23/09/1998	SC	O	B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb+S-s+M- N+P1+	4 CGR Suivi ap 3/2007	0 CGR	0	NEG	allo-imm 2012	4 ans	NEG	4 étendu S+s+ M+ Fyb+ CVO multifoc	Ac anti-U
4	F	15/02/1999	SS	B	B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka- Jkb+S+s+M+N-	38 CGR/ 1 CGR RhK	0 CGR	0	NEG	allo-immun 2002	3 ans	NEG	1 non étendu SSA/STA	Ac anti-Jka
5	F	15/02/1999	SS	B	B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka- Jkb+S+s+M+N-	38 CGR/ 1 CGR RhK	10 CGR	Fya+ Fyb+ indéterminé	anti-Jka	allo-immun 2003	4 ans	NEG	1 étendu Fya+ Fyb+ SSA	Ac anti I E Jka
6	F	15/02/1999	SS	B	B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka- Jkb+S+s+M+N-	38 CGR/ 1 CGR RhK	17 CGR	Fya+ Fyb+ indéterminé	anti-E anti-I anti-Jka	allo-immun 2006	7 ans	NEG	1 étendu Fya+ SSA	Ac anti-Fya
7	F	15/02/1999	SS	B	B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka- Jkb+S+s+M+N- O/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb+S-s- M+N+P1+	38 CGR/ 1 CGR RhK	36 CGR	Fya+Fyb+	anti-Fya anti-E anti-I anti-Jka	allo-immun 2015	16 ans	NEG	2 étendus Lea+ STA	Ac anti-FY3
8	F	30/12/2001	SS	O	O/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb+S-s- M+N+P1+	31 CGR/ 1 RhK	0 CGR	0	NEG	Alloimmun 2003	2 ans	NEG	1 non étendu SSA	Ac anti-s S
9	F	30/12/2001	SS	O	O/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb+S-s- M+N+P1+	31 CGR/ 1 RhK	3 CGR	Leb+ indéterminé	anti-s S	Alloimmun 2004	3 ans	NEG	1 étendu Leb+ Pré-op splen	Ac anti-I
10	F	06/05/2004	SS	B	B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb- Jka+Jkb+S-s+	19 CGR	13 CGR	Lea+ M+ Leb+ M+ s+ Fyb+ N+ Cw+ Jkb+ Lea+ Kpb+	NEG	allo-imm 2013	9 ans	NEG	2 étendus 0 STA	Ac anti-C
11	F	11/07/2006	SS	O	O/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S+s- B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S+s+M- N+P1+/Lea-Lea- B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S+s+M- N+P1+/Lea-Lea-	141 CGR	87 CGR	0	NEG	allo-imm 2014	8 ans	NEG	2 étendus s+ M+ Leb+ ETP vasculop	Ac anti-D
12	F	27/11/2008	SS	B	N+P1+/Lea-Lea- B/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S+s+M- N+P1+/Lea-Lea-	13 CGR	8 CGR	0	NEG	allo-imm 2010	2 ans	NEG	1 étendu 0 SSA	Ac anti-C Lea
13	F	27/11/2008	SS	B	N+P1+/Lea-Lea-	13 CGR	9 CGR	0	NEG	allo-imm 2010	2 ans	anti-C Lea	1 étendu 0 SSA	Ac anti-D Lex
14	F	25/01/2009	SS	A	A/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S-s+M-N+P1+ O/D+C-E-c+e+K- /Fya- Fyb+Jka+Jkb-S-s- M-N+/Lea-Leb- O/D+C-E-c+e+K- /Fya- Fyb+Jka+Jkb-S-s- M-N+/Lea-Leb-	3 CGR	0 CGR	0	NEG	allo-imm 2015	6 ans	NEG	3 étendus Fya+ M+ Leb+ Pré-op choles	Auto Ac anti-e
15	M	26/11/2011	SS	O	M-N+/Lea-Leb- O/D+C-E-c+e+K- /Fya- Fyb+Jka+Jkb-S-s- M-N+/Lea-Leb-	6 CGR	1 CGR	S+ s+ M+ Jkb+	NEG	allo-imm 2013	2 ans	NEG	1 étendu S+ s+ M+ SSA	Ac anti-U
16	M	26/11/2011	SS	O	M-N+/Lea-Leb-	6 CGR	3 CGR	S+ s+ M+ Jkb+	anti-U	allo-imm 2015	4 ans	NEG	1 étendu C+ Jkb+ STA	Ac anti-C

CGR : culot globulaire rouge ; **Pré-op** : pré-opératoire ; **splén** : splénectomie ; **choles** : cholécystectomie ; **vasculop** : vasculopathie

Tableau 2. Caractéristiques des patients et hémolyses post-transfusionnelles

Patient	Sexe	Ddn	Hb	ABO	Phénotype étendu	Caractéristique CGR	Quantité CGR	exposition Ag	allo-imm ant	historique RA	accident T	Age	RAIpréAT	CG préAT	RAIpostAT
1	F	24/09/96	SS	B	B/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb+S- s+M+N-P1+/Lea- Leb-	39 CGR / 11 CGR RhK	37 CGR	Lea+ Fya+ Leb+ indeter		NEG	Hémolyse 2014	18 ans	NEG	2 étendus Lea+ STA	NEG
2	M	05/05/97	SS	AB	AB/D+C+E+c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb-S- s+	Suivi ap 1999 14 CGR/ 4 CGR RhK	11 CGR	Leb+ M+ Jkb+Lea+ indeterminé	Allo-immun 2010	anti-Ce	Hémolyse 2010	13 ans	NEG	2 étendus 0 STA	NEG
3	F	30/12/01	SS	O	O/D+C-E-c+e+K- /Fya+Fyb- Jka+Jkb+S-s- M+N+P1+	31 CGR/ 1 CGR RhK	29 CGR	Lub+	Allo-immun 2003 2004	anti-s S Anti-I	Hémolyse 2008	7 ans	NI	2 étendus Lub+ Anemie sur virose	anti-C U
4	M	30/10/2002	SS	B	B/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb-S- s+M+N+P1+/Lea- Leb+	8 CGR	6 CGR	0		NEG	Hémolyse 2016	14 ans	NEG	2 étendus Fyb+ prepa voyage	anti-HI
5	M	13/05/2003	SC	O	O/D+C-E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb-S- s+	7 CGR	4 CGR	Fyb+ Fya+ S+ M+ N+ Leb+		NEG	Hémolyse 2013	10 ans	NEG	3 étendus Leb+ Fyb+ M+ pré-op	NEG
6	F	05/03/2006	SS	O	O/D+C+E-c+e+K- /Fya+Fyb-Jka+Jkb- S+s+	26 CGR	23 CGR	Leb+ M+ Lea+		NI	Hémolyse 2015	9 ans	NEG	3 étendus M+ ETP vasculop	NEG
7	M	09/07/07	SS	B	B/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb-S- s+M+N+	Données ap 2010 2 CGR	1 CGR	Lea+		NI	Hémolyse 2016	9 ans	NEG	1 étendu 0 STA	anti-Jka anti-D
8	M	22/02/2008	SS	O	O/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb-Jka+Jkb- S+s-M+N+P1+/Lea- Leb+	7 CGR	4 CGR	s+		NEG	Hémolyse 2015	7 ans	NEG	3 étendus Fyb+ Pré-op	NEG
9	M	05/06/2011	SS	A	A/D-C-E-c+e+K- /Fya-Fyb+Jka+Jkb- S+s-M+N+P1+/Lea- Leb+	4 CGR	2 CGR	s+		NEG	Hémolyse 2015	4 ans	NEG	2 étendus Jkb+ s+ pre-op	anti-Jkb
10	M	11/12/2011	SS	AB	AB/D+C+E-c+e+K- /Fya-Fyb+Jka+Jkb-S- s+M+N-P1+/Lea- Leb+	3 CGR	1 CGR	S+		NEG	Hémolyse 2016	5 ans	NEG	2 étendus Lea+ Pre-op	NEG

NI : non identifié/ anticorps de faible réactivité ; **Prépa voyage** : préparation au voyage



Figure 1 - Transfusion sanguine.
Crédit : Image CHU de pointe-à-pitre/abymes – HDJ pédiatrique



Figure 2- Echange érythrocytaire sur séparateur de cellule.
Crédits : Image DREPACTION PAR APIPD, @DREPACTION-instagram photos.

REFERENCES

- [1] Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, et al. Bartolucci P. Recommandations françaises de prise en charge de la drepanocytose de l'adulte: actualisation 2015. *Rev Med Interne* 2015; 36:5S3–5S84
- [2] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2015. Paris: AFDPHE; 2015. 96 p. Disponible à :[://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_afdphe_2015.pdf](http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_afdphe_2015.pdf)
- [3] Giblett ER: A critique of the theoretical hazard of inter w. intra-racial transfusion. *Transfusion* 1 :233, 1961
- [4] Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* 2012; 120:528–537.
- [5] Noizat-Pirenne F, Bierling P. Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Établissement français du sang, *BEH* 27-28 / 3 juillet 2012
- [6] Noizat-Pirenne F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus Clin Biol* 2003;10:185–91.
- [7] Université Médicale Virtuelle Francophone, UMVF, Transfusion sanguine et produits dérivés du sang. [mis en ligne 2009-2010]. [date de dernière consultation 17/01/2017]. Disponible :<http://www.fascicules.fr/data/consulter/hematologie-polycopie-transfusion-sanguine.pdf>.
- [8] Reid M, Lomas-Francis C. Antigen-negative incidence for common polymorphic antigens. In: Press A, editor. *The Blood Group Antigen Facts Book*. UK: Harcourt Brace&Co; 1997. p. 400–1.
- [9] Storry JR. Human blood groups: in heritage and importance in transfusion medicine. *J Infus Nurs* 2003; 26:367–72.
- [10] Daniels GL, Faas BH, Green CA, et al. The VS and V blood group polymorphisms in Africans: a serologic and molecular analysis. *Transfusion* 1998; 38(10):951–8.
- [11] Colin Y, Cherif-Zahar B, Le Van Kim C, et al. Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. *Blood* 1991; 78(10):2747–52.
- [12] Singleton BK, Green CA, Avent ND, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000; 95(1):12–8.
- [13] Faas BH, Beckers EA, Wildoer P, et al. Molecular background of VS and weak C expression in blacks. *Transfusion* 1997; 37(1):38–44.
- [14] Flegel WA, Wagner FF. Molecular genetics of RH. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl. 2):109–15.
- [15] Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002; 42:37–43.
- [16] Lomas-Francis C, Yomtovian R, McGrath C, Walker PS, Reid ME. A confusion in antibody identification: anti-D production after anti-hrB. *Immunohematology* 2007; 23:158–60.
- [17] Noizat-Pirenne F, Lee K, Pennec PY, Simon P, Kazup P, Bachir D, et al. Rare

RHCE phenotypes in Black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety. *Blood* 2002; 100:4223–31.

[16] Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med*. 1990; 322(23):1617-1621.

[19] Murao M, Viana MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(5):675-682.

[20] Hibbert JM, Hsu LL, Bhatena SJ, et al. Proinflammatory cytokines and the hypermetabolism of children with sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005; 230(1):68-74.

[21] Bourantas KL, Dalekos GN, Makis A, Chaidos A, Tsiara S, Mavridis A. Acute phase proteins and interleukins in steady state sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 1998; 61(1):49- 54.

[22] Jison ML, Munson PJ, Barb JJ, et al. Blood mononuclear cell gene expression profiles characterize the oxidant, hemolytic, and inflammatory stress of sickle cell disease. *Blood*. 2004; 104(1):270-280.

[23] Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest*. 2000; 106(3):337-338.

[24] Hendrickson JE, Chadwick TE, Roback JD, Hillyer CD, Zimring JC. Inflammation enhances consumption and presentation of transfused RBC antigens by dendritic cells. *Blood*. 2007; 110(7):2736-2743.

[25] Yu J, Heck S, Yazdanbakhsh K. Prevention of red cell alloimmunization by CD25 regulatory T cells in mouse models. *Am J Hematol*. 2007; 82(8):691-696

[26] Hoppe C, Klitz W, Vichinsky E, Styles L. HLA type and risk of alloimmunization in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2009; 84:462–4

[27] Bao W, Zhong H, Li X, Lee MT, Schwartz J, Sheth S, et al. Immune regulation in chronically transfused alloantibody responder and non responder patients with sickle cell disease and beta-thalassemia major. *Am J Hematol* 2011; 86:1001–6

[28] Tatari-Calderone Z, Minniti CP, Kratovil T, et al. rs660 polymorphism in Ro52 (SSA1; TRIM21) is a marker for age-dependent tolerance induction and efficiency of alloimmunization in sickle cell disease. *Mol Immunol*. 2009; 47(1):64-70.

[29] Rieux C, De Meyer E, Habibi A, Bonin P, Boulat C, Noizat-Pirenne F, et al. Hémolyse post transfusionnelle retardée chez les patients drépanocytaires : un EIR grave et sous-déclaré. *Transfus Clin Biol* 2012; 19:271.

[30] Hod EA, Cadwell CM, Liepkalns JS, et al. Cytokine storm in a mouse model of IgG-mediated hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2008; 112(3):891-894.

[31] Chadebech P, Habibi A, Nzouakou R, Bachir D, Meunier-Costes N, Bonin P, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: evidence of an emerging syndrome with suicidal red blood cell death. *Transfusion* 2009; 49:1785–92.

[32] Yasin Z, Witting S, Palascak MB, Joiner CH, Rucknagel DL, Franco RS. Phosphatidylserine externalization in sickle red blood cells: associations with cell age, density, and hemoglobin F. *Blood* 2003; 102:365–70.

[33] Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM. The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. *Transfusion*. 1986; 26(3):249-252.

[34] Cox JV, Steane E, Cunningham G, Frenkel EP. Risk of alloimmunization and delayed hemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1988; 148(11):2485-2489.

- [35] King KE, Shirey RS, Lankiewicz MW, Young-Ramsaran J, Ness PM. Delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease: simultaneous destruction of recipients red cells. *Transfusion* 1997; 37:376–81.
- [36] Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ, Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion*. 2001; 41(3):323-8.
- [37] Hendrickson JE, Hod EA, Perry JR, et al. Alloimmunization to transfused HOD red blood cells is not increased in mice with sickle cell disease. *Transfusion*. 2012; 52(2):231-40.
- [38] Société Française d'Hématologie, SFH, Université Médicale Virtuelle Francophone, UMVF, Transfusion sanguine et produits dérivés du sang. [mis en ligne 2010-2011]. [date de dernière consultation 17/01/2017]. Disponible :http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_178/site/html/1.html.
- [39] Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1990; 76(7):1431-47.
- [40] Habibi A, Mekontso-Dessap A, Constance Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *American Journal of Hematology*, Vol. 00, No. 00, Month 2016.
- [41] Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: A multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2011; 41:1086–1092.
- [42] Talano JA, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP. Delayed haemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):e661-5.
- [43] De Montalembert M, Dumont M-D, Heilbronner C, Brousse V, Charrara O, Pellegrino B, Piguët C, Soussan V, Noizat-Pirenne F. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2011;96(6):801-807.
- [44] Scheunemann LP, Ataga KI. Delayed haemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):266-9.
- [45] Zimring JC, Spitalnik SL. To RBC or not to RBC: the role of suicidal death in hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*. 2009; 49(9):1776-8.
- [46] Neidlinger NA, Larkin SK, Bhagat A, Victorino GP, Kuypers FA. Hydrolysis of phosphatidylserine-exposing red blood cells by secretory phospholipase A2 generates lysophosphatidic acid and results in vascular dysfunction. *J Biol Chem*. 2006;281(2):775-81.
- [47] Hod EA, Sokol SA, Zimring JC, Spitalnik SL. Hypothesis: hemolytic transfusion reactions represent an alternative type of anaphylaxis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2(1):71-82.
- [48] Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion*. 1997;37:357–361.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Spécialité Médecine Générale)

Présentée par : Madame AUGUSTY Edima

Département GUADELOUPE - Pays FRANCE

Et

Intitulée : Etude de 26 cas d'allo-immunisations et d'hémolyses post-transfusionnelles
survenus chez les enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la Drépanocytose.

Jury proposé

Président : M le Professeur JANKY EUSTASE

Juges : M le Professeur UZEL MAX

Mme le Professeur DUFLO SUZY

M le Professeur NACHER MATHIEU

Directrice de thèse

Mme le Docteur DIVIALLE-DOUMDO Lydia

Vu

Pointe-À-Pitre, le 25 Août 2017

Le Président de Thèse

Professeur Eustase JANKY
07-67000000 - Clinique Univ. HL
07130 07011/07130 PITRE - ANTIILLES
BP 488 - 07130 POINTE-A-PITRE
07 1 11 66 9 0 2 0 1

Professeur JANKY EUSTASE

Pour accord

Pointe-À-Pitre, le 26/08/2017

Le Doyen de la Faculté de Médecine



Professeur RAYMOND CESAIRE

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE

Pointe-À-Pitre, le 25 Août 2017

Président de l'Université des Antilles
Professeur JANKY EUSTASE

NOM ET PRENOM : AUGUSTY EDIMA

SUJET DE LA THESE : Etude de 26 cas d'allo-immunisations et d'hémolyses post-transfusionnelles survenus chez les enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la Drépanocytose.

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Générale

ANNEE: 2017

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0199

MOTS CLEFS : Drépanocytose ; Transfusion ; Phénotype érythrocytaire ; Allo-immunisation ; Hémolyse post-transfusionnelle ; Sécurité transfusionnelle

RESUME

CONTEXTE – Développer une allo-immunisation ou une hémolyse post-transfusionnelle à la suite d'une transfusion restreint les possibilités de trouver ultérieurement des culots globulaires compatibles. Les chances de guérisons et de survie des patients s'en trouvent diminuées. En effet, la transfusion est un élément majeur pour la prise en charge des complications de la drépanocytose ; le recours à cette thérapeutique est fréquent et elle constitue l'ultime rempart en cas de pronostic vital engagé.

OBJET – Le but de cette étude a été de décrire les accidents transfusionnels immunologiques survenus chez des patients de notre cohorte et d'identifier leurs facteurs de risques.

MATERIEL ET METHODES- Les données immuno-hématologiques de 18 patients drépanocytaires en âge pédiatrique, signalés par les professionnels de santé comme posant problème pour la prise en charge transfusionnelle ultérieure, et les caractéristiques des culots globulaires rouges qui leur ont été délivrés ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et des fiches transfusionnelles de chaque patient puis comparées.

RESULTAT – 26 accidents transfusionnels dont 16 allo-immunisations et 10 hémolyses post-transfusionnelles, survenus chez 18 enfants drépanocytaires suivis à l'Unité Transversale de la Drépanocytose, sur la période de septembre 1996 à juin 2016 ont été analysés.

L'analyse des phénotypes étendus des culots globulaires et celui du patient ont montré que les antigènes présents à la surface des globules rouges ont été différents entre le patient et le donneur. On retrouve une exposition antigénique dans 10/16 cas d'allo-immunisations. Parmi ces 10 cas, 7 des antigènes identifiés faisaient partie des systèmes Duffy, Kidd, MNS et 3 du système RH. 4 des cas ont développé l'anticorps contre l'antigène auquel ils ont été exposés (anti-C, anti-Fya, anti-U), dans 1 cas on a retrouvé une exposition prédisposante dans l'historique transfusionnel (anti-FY3); dans 2 autres cas les anticorps retrouvés ont été liés à l'existence de variants antigéniques.

Dans 8/10 des cas d'hémolyses post-transfusionnelles nous avons retrouvé une exposition antigénique. Parmi ces 8 cas, 2 des antigènes identifiés faisaient partie du système Duffy, 1 du système Kidd, 2 du système MNS, 2 du système LE, 1 du système LU et dans 1 cas le patient avait été exposé à une association d'antigènes appartenant aux systèmes Duffy, MNS et LE. Sur ces 8 cas, 4 cas ont développé un anticorps. 1 des cas a développé l'anticorps contre l'antigène auquel il a été exposé (anti-Jkb), dans 1 cas on a retrouvé une exposition prédisposante dans l'historique transfusionnel (anti-U).

CONCLUSION – Des expositions à des antigènes et l'existence de variants antigéniques ont été retrouvées chez la plupart des enfants ayant présenté un accident transfusionnel. La concordance des phénotypes érythrocytaires des culots globulaires rouges avec ceux des patients est un aspect important de la prévention de l'allo-immunisation. L'identification des variants aide également à la diminution de ce risque. Le manque de donneurs locaux, oblige les banques de sang à avoir recours à des culots globulaires issus de la métropole ce qui expose ces patients au polymorphisme génétique des groupes sanguins. Ainsi la promotion du don du sang dans notre région est une piste pour permettre la diminution des accidents transfusionnels.

JURY :

Président : M JANKY EUSTASE	Professeur
Juges : M NACHER Mathieu	Professeur
M UZEL MAX	Professeur
M DUFLO SUZY	Professeur

Directeur de Thèse : M DIVIALLE-DOUMDO LYDIA Docteur
