



HAL
open science

Problématiques immuno-hématologiques transfusionnelles des patients drépanocytaires de Guyane

Salomé Conrath

► **To cite this version:**

Salomé Conrath. Problématiques immuno-hématologiques transfusionnelles des patients drépanocytaires de Guyane. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03181311

HAL Id: dumas-03181311

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181311>

Submitted on 25 Mar 2021

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.



FACULTÉ DE MÉDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

N° 2019ANTI0381

Problématiques immuno-hématologiques transfusionnelles
des patients drépanocytaires de Guyane

THÈSE

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

Le 4 avril 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

CONRATH Salomé

Examineurs de la thèse :

Président du jury : Pr Mathieu NACHER
Membre du jury : Pr Félix DJOSSOU
Membre du jury : Dr Pierre SELLES
Membre du jury : Dr Vincent VANTILCKE
Directeur de thèse : Pr Narcisse ELENGA

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi

Physiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 96 19 44 99

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 05 90 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophthalmologie

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL–Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 28

SAINTE-ROSE Christian

Neurochirurgie Pédiatrique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 96 73 27 27

André CABIE

Maladies Infectieuses

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Philippe CABRE | CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01 Neurologie |
| Raymond CESAIRE | CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61 Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie |
| Sébastien BREUREC | CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11 Bactériologie & Vénérologie Hygiène hospitalière |
| Maryvonne DUEYMES-BODENES | CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80 Immunologie |
| Annie LANNUZEL | CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24 Neurologie |
| Louis JEHEL | CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13 Psychiatrie Adulte |
| Mathieu NACHER | CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44 Epidémiologie |
| - | CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24 |
| Michel CARLES | Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 17 74 |
| Magalie DEMAR-PIERRE | Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09 |
| Vincent MOLINIE | Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50 |
| Philippe KADHEL | Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 06 90 39 56 28 |
| Jeannie HELENE-PELAGE | Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90 |
| MEJDOUBI Mehdi | Radiologie et Imagerie CHU de MARTINIQUE Tel : 0696 38 05 20 |
| VENISSAC Nicolas | Chirurgie Thoracique et cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 06 96 03 86 87 |
| DJOSSOU Félix | Maladies Infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tél : 06 94 20 84 20 |
| Christophe DELIGNY | Gériatrie et biologie du vieillissement CHU de MARTINIQUE |

Narcisse ELENGA

Tel : 05 96 55 22 55

Pédiatrie

CH de CAYENNE

Tel : 06 94 97 80 48

Karim FARID

Médecine Nucléaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 61

Moustapha DRAME

Epidémiologie Economie de la Santé

CHU de MARTINIQUE

Professeurs des Universités Associés

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes

Tel : 05 90 20 39 37

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 00

TABUE TEGUO Maturin

Médecine interne : Gériatrie et biologie

Du vieillissement

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 90 30 85 04

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 77

MASSE Franck

Médecine Générale

Tél : 05 96 56 13 23

CARRERE Philippe

Médecine Générale

Tél : 06 90 99 99 11

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOSTILLE Charlotte

Endocrinologie

CHU DE GUADELOUPE

Tel : 05 90

CHAUMONT Hugo

Neurologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 90

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| BUTORI Pauline | ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90 89 14 50 |
| BONIFAY Timothée | Médecin Générale CHU de Cayenne Croix rouge Tel : 06 90 99 99 11 |
| DURTETTE Charlotte | Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55 |
| RENARD Guillaume | Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tel : 06 96 26 27 33 |
| CHEVALLIER Ludivine | Chirurgie Générale et VIS CH de CAYENNE Tel : 06 70 86 88 91 |
| SYLVESTRE Emmanuelle | Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 06 20 60 31 36 |
| POUY Sébastien | Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 06 66 44 56 15 |
| HUYGHUES DES ETAGES Gunther | ORL CHU de GUADELOUPE Tel : 0590 |
| HENNO Florent | Anesthésiologie/Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 06 37 85 15 28 |
| PASQUIER Jérémie | Maladies Infectieuses maladies Tropicales CHU de MARTINIQUE Tel : 05 90 93 46 16 |
| MONFORT Astrid | Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 72 |
| PERROT Emmanuel | Urologie CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90 |
| JEREMIE Jean-Marc | Psychiatrie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44 |
| TRAMIER Ambre | Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90 89 19 89 |
| SAINTE-ROSE Vincent | Parasitologie CH de Cayenne Tel : 05 90 |
| ROLLE Amélie | Anesthésie-Réanimation CHU de GUADELOUPE Tel : 05 90 |
| CARPIN Jamila | Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane Tel : 06 90 72 12 04 |
| PLACIDE Axiane | Médecine Générale |

NIEMETZKY Florence

BLAIZOT Romain

PARSEMAIN Aurélie

DUDOUIT Sylvain

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 90 30 75 19

Médecine Générale

CH de CAYENNE

Tel : 06 94 16 15 31

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 06 94 08 74 46

ORL

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 94 08 74 46

Chirurgie Orthopédique

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0596

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Mathieu NACHER, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.
Soyez assuré de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Félix DJOSSOU,
Merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à cette thèse.

À Monsieur le Docteur Pierre SELLES,
Je vous remercie de votre disponibilité, de votre gentillesse et l'aide que vous m'avez apportée durant ce travail.

À Monsieur le Docteur Vincent VANTILCKE,
Merci d'avoir accepté de juger mon travail, de l'enthousiasme devant ce projet. Merci de ta confiance, de ton soutien et de tes conseils avisés.

À Monsieur le Professeur Narcisse ELENGA, qui a accepté de m'encadrer.
Je vous remercie de m'avoir guidée et soutenue dans ce long travail. Merci pour la qualité de votre enseignement dont j'ai pu bénéficier en tant qu'interne dans votre service.

À Monsieur le Docteur Stéphan COHEN-BACRIE,
Merci pour ton aide précieuse dans la compréhension du mécanisme d'allo-immunisation ainsi que pour tes conseils et ton soutien au cours de ce travail.

À Madame la Docteur Françoise MAIRE,
Merci du temps que vous avez consacré à répondre à toutes mes questions.

Aux Docteurs Florence NIEMETSKI et Timothée BONIFAY,
Merci pour votre investissement, votre dévouement et votre ténacité dans l'encadrement des internes.

À toute l'équipe du CID,
Alberte, Marie-Ange, Martha, Roselène, Florence, merci pour votre accueil, pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

Aux médecins du service de Diabétologie de Fort-de-France,
L'entrée dans ma nouvelle vie d'interne fut rassurante et enrichissante grâce à vous.

Aux médecins du service de Dermatologie de Fort-de-France,
Merci pour la qualité de l'enseignement durant ce semestre.

Aux médecins du service de Pédiatrie de Cayenne,
Merci de la confiance que vous m'avez accordée et de votre investissement dans notre formation.

Aux médecins du service de Gynécologie de Cayenne,
Merci de m'avoir accueillie dans le service et de m'avoir guidée.

Aux médecins du service de Médecine de Saint-Laurent-du-Maroni,
Merci pour ce semestre incroyable dans l'Ouest Guyanais.

Aux médecins du service des Urgences de Cayenne,

Merci de m'avoir accueillie lors de mes deux semestres avec autant de prévenance à mon égard.

Aux Docteurs Dominique GUILLOT et Marie-Noëlle DELOR-IGUE, médecins de la PMI Barrat à Cayenne,

Merci pour votre investissement lors de mon stage et pour l'égard que vous portez à tous vos petits patients!

Aux Docteurs Marc GLOUZMANN et Alexandra JEAN-NOËL,

C'est un régal de travailler avec vous, merci pour vos conseils et votre gentillesse.

À cette fabuleuse équipe rencontrée aux urgences,

Chloé, la grande Marie Daniel, Manar, Marina, Pr. (pour Princesse) Camille et Lorzil. Sans oublier notre Rémi ! Merci pour ce semestre et cette vie en Guyane que je partage avec vous.

À toutes ces belles personnes rencontrées lors de mon internat,

Tamara, Olivia, Marie et Vincent, Anne Laure, Martha, Adrien, Pauline, Julie et Maël, Caroline et Laura (et leur masking tape), Martin, Pierrick. À ce fabuleux internat de Saint-Laurent du Maroni !!

Aux « friends on two generations »,

Marie-Claire, Pierre-Olivier, Laëlle et Swann, à Hélène, Denis et Kim! Marie-Claire, merci pour tes conseils et remarques avisés pour ce travail !

Aux copines de fac,

Alice, Annabelle, à leur moitié et à leur descendant !

Aux « kleenex girls »,

Claire, Élodie, Aurélie et Marie, merci à vous d'être toujours là pour moi et de m'avoir gardé une place dans vos cœurs malgré la distance.

Aux amis depuis toujours qui m'ont vu grandir, qui m'ont fait grandir,

Merci à la BEDETTI family pour tous ces beaux moments partagés, pour votre bonne humeur permanente et contagieuse.

À ma belle famille,

Évelyne et Benoît, Clémentine et Vadim, Élisabeth, Sylvain et leurs enfants Anaïs, Clément et Baptiste, merci d'être autant présents dans nos vies malgré la distance.

À mes grands-parents,

Merci pour votre gentillesse et pour tous ces moments passés ensemble. Vos portes toujours ouvertes pour m'accueillir chaleureusement sont des havres de réconfort.

À mes cousins d'Alsace et du Ch'Nord,

Aurélie, merci pour ta prévenance à mon égard ; Dominique, Laura, Marina et Thomas, merci pour ces nombreuses vacances d'été passées chez vous.

Parrain, merci pour ta douceur et ta bonne humeur ; Sandrine, merci pour ta gentillesse, ta confiance et ton écoute ; Baptiste et Augustin, merci pour ces bons moments passés ensemble, je suis de loin vos aventures !

À ma marraine Valérie,

qui aurait aimé partager ce moment avec moi.

Aux « frangins »,

Eudes, ta sérénité incroyable, ton sens de l'humour et ta superbe parodie d'Odeline qui me fait encore rire aujourd'hui, merci !

Lothaire, merci d'être toujours là pour moi, de ta gentillesse et de ta bonne humeur.

À mon père,

Merci de m'avoir poussée toujours plus loin et de m'avoir soutenue dans les moments difficiles, c'est grâce à toi si j'en suis là.

À ma mère,

Pour ton amour, ta patience, ta compréhension, tes conseils et la relecture de ce travail, ton écoute attentive et ton dévouement envers les autres.

À Adrien,

Merci pour ton amour et pour ta patience lors de la rédaction de cette thèse, pour cette famille que nous construisons ensemble.

À Coline et Gaston,

Qui auront participé à ce travail et l'auront vécu de l'intérieur !

Merci.

RÉSUMÉ

TITRE : Problématiques immuno-hématologiques transfusionnelles des patients drépanocytaires de Guyane.

INTRODUCTION : La transfusion fait partie de l'arsenal thérapeutique au cours de la drépanocytose. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire en représente une complication majeure, pouvant elle-même entraîner une hémolyse retardée post-transfusionnelle mettant en jeu le pronostic vital du patient. Notre étude tente de caractériser le risque d'allo-immunisation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Cette étude transversale portait sur la file active des patients, adultes et enfants, du centre intégré de drépanocytose du centre hospitalier de Cayenne suivis au 1^{er} octobre 2016. Les données clinico-biologiques provenaient des dossiers du service et les données d'immuno-hématologie provenaient du logiciel médico-technique de l'EFS de Cayenne. Les culots globulaires reçus ont également été étudiés.

RÉSULTATS : 451 patients ont été inclus dont 58 % étaient des drépanocytaires SS. 298 patients (66%) ont été transfusés avec un total de 6834 CGR. Le taux d'allo-immunisation de ces patients transfusés était de 23 %, avec une représentation élevée des anticorps du système Lewis. 21 patients (soit 7 % des patients transfusés) avaient un anticorps réputé dangereux, à savoir les anti-Jk^b (JK2), anti-S (MNS3) et anti-Fy^a (FY1). Il n'y avait pas de différences significatives entre les patients allo-immunisés ou non en terme de sexe, d'âge à la date du recueil, de phénotype de l'hémoglobine. Le nombre moyen de CGR était statistiquement plus élevé chez les patients allo-immunisés ($p=0,02$), tout comme le nombre de CGR transfusés en urgence ($p=0,01$) et au cours d'une transfusion simple ($p=0,01$). Une analyse multivariée de ces facteurs a retrouvé que seul le nombre moyen de transfusions simples restait significatif ($p=0,04$). 13 patients transfusés ont développé une HRPT (soit 4,4%), 9 étaient des femmes dont 5 étaient enceintes lors de l'épisode.

CONCLUSION : Il ressort de notre étude un taux d'allo-immunisation en Guyane plus faible qu'en métropole. Cela s'explique partiellement par la provenance en partie métropolitaine mais surtout guadeloupéenne des CGR. Une surreprésentation des anti-Lewis pourrait être due aux techniques d'identification utilisées. Enfin, la proportion de femmes enceintes au cours de l'HRPT impose une réflexion sur notre prise en charge de cette situation à risque.

MOTS CLES : Drépanocytose, Transfusion, Allo-immunisation, Hémolyse Retardée Post Transfusionnelle

ABSTRACT

TITLE : Immunohematologic transfusions problems of sickle cell patients in French Guiana.

BACKGROUND : Blood transfusion is a cornerstone of treatment of sickle cell disease. Alloimmunization represents a major complication, which may itself lead to delayed hemolytic transfusion reaction, that is life-threatening. This study attempts to characterize this risk of allo-immunization.

METHODS : This cross-sectional study looked at the patients which were followed on October the first, 2016 to the centre « intégré de drépanocytose » (a department of the hospital of Cayenne). The clinical and biological data came from the department records and the immuno-hematological data came from the medico-technical software of the Etablissement Français du Sang of Cayenne. The red blood cells units (RBCs) received were also studied.

RESULTS : 451 patients were included among whose 58 % were SS SCD. 298 patients (66%) were transfused with 6834 RBCs. The rate of alloimmunization of transfused patients was 23 % along with a high occurrence of Lewis antibodies. 21 patients (7 % of transfused patients) had an antibody known to be dangerous, namely the anti-Jk^b (JK2), the anti-S (MNS3) and the anti-Fy^a (FY1). There were neither significant differences between alloimmunised patients and others on the gender, the age when the data were collected, nor on the hemoglobine phenotype. The average number of RBCs transfused was significantly higher for allo-immunised patients ($p=0,02$), and so the average number of RBCs they received in emergency ($p=0,01$) and the average number of RBCs at simple transfusion occasions ($p=0,01$). A multivariate analysis of these factors showed a significant difference for the simple transfusion only. 13 transfused patients developed a DHTR (4,4%), 9 were women and 5 were pregnant during this episode.

CONCLUSION : The alloimmunization rate is partially explained by the metropolitan and guadeloupeen origin of the RBCs. The high occurrence of anti-Lewis might be due to the identification techniques used. Finally, the proportion of pregnant women during the DHTR requires a thinking on the management of this risky situation.

KEYWORDS : Sickle cell disease, transfusion, alloimmunization, delayed hemolytic transfusion reaction

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 14 |
| A.Figures..... | 14 |
| B.Tableaux | 14 |
| ABRÉVIATIONS..... | 15 |
| INTRODUCTION | 17 |
| PARTIE I : GÉNÉRALITÉS..... | 18 |
| A.La drépanocytose | 18 |
| 1.Origine..... | 18 |
| 2.Épidémiologie | 18 |
| 3.Physiopathologie | 20 |
| 4.Symptomatologie | 22 |
| 5.Prise en charge..... | 23 |
| B.Place de la transfusion dans la drépanocytose-Indications | 24 |
| C.Modalités transfusionnelles du patient drépanocytaire | 25 |
| 1.Fondements immuno-hématologiques | 25 |
| 2.Constitution du dossier transfusionnel du patient drépanocytaire | 27 |
| 3.Préparation de la transfusion | 28 |
| 4.Suivi post-transfusionnel..... | 28 |
| D.Complications transfusionnelles | 28 |
| E.Allo-immunisation anti-érythrocytaire | 29 |
| 1.Physiopathologie de la réponse immunitaire | 29 |
| 2.Antigènes érythrocytaires – pouvoir immunogène | 30 |
| 3.Anticorps anti-érythrocytaires..... | 30 |
| 4.Facteurs de risque d’allo-immunisation | 31 |
| F.Le cas de l’Hémolyse Retardée Post Transfusionnelle | 32 |
| 1.Présentation clinique et biologique | 33 |
| 2.Situations immuno-hématologiques..... | 33 |
| 3.Pronostic et traitements | 34 |
| G.Contexte guyanais : une filière à part..... | 35 |
| 1.Géographie | 35 |
| 2.Démographie | 36 |
| 3.Maladie de Chagas - Arrêt des dons de sang en Guyane..... | 36 |
| 4.Approvisionnement en sang | 37 |
| PARTIE II : ÉTUDE DESCRIPTIVE..... | 39 |
| A.Matériel et méthode..... | 39 |
| 1.Objectifs | 39 |
| 2.Population étudiée | 39 |
| 3.Type d’étude et déroulement | 40 |
| 4.Recueil des données | 41 |
| 5.Analyse statistique..... | 42 |
| 6.Éthique | 43 |
| B.Résultats | 44 |
| 1.Caractéristiques épidémiologiques de la population drépanocytaire | 44 |
| 2.Profil des patients transfusés - comparaison avec non transfusés | 50 |
| 3.Étude des CGR transfusés | 52 |
| 4.Profil des patients allo-immunisés | 55 |
| 5.Profil des patients ayant eu une HRPT..... | 59 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PARTIE III : DISCUSSION..... | 64 |
| A.Caractéristiques de la population drépanocytaire | 64 |
| 1.Caractéristiques épidémiologiques..... | 64 |
| 2.Caractéristiques phénotypiques..... | 64 |
| 3.Proportion de patients drépanocytaires transfusés | 65 |
| 4.Réaction immunologique au sein de la population drépanocytaire..... | 65 |
| 5.Evolution du nombre de transfusions dans le temps | 66 |
| B.Profil des patients transfusés - Comparaison avec les patients non-transfusés..... | 66 |
| C.Études des CGR transfusés..... | 66 |
| D.Profil des patients allo-immunisés | 67 |
| E.Profil des patients ayant eu une HRPT | 71 |
| F.Limites de l'étude..... | 73 |
| G.Forces de l'étude | 73 |
| H.Perspectives..... | 74 |
| 1.Dépistage anténatal de la drépanocytose..... | 74 |
| 2.Amélioration du circuit transfusionnel actuel | 74 |
| 3.Ouverture des dons du sang en Guyane | 75 |
| 4.Prise en charge du risque d'HRPT au cours d'une transfusion | 77 |
| CONCLUSION..... | 79 |
| BIBLIOGRAPHIE | 80 |
| ANNEXES | 85 |
| A. Annexe 1 : | 85 |
| B. Annexe 2 : | 86 |
| C. Annexe 3 : | 87 |
| D. Annexe 4 : | 88 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 89 |
| AUTORISATION D'IMPRIMATUR | 90 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

A. Figures

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. | 21 |
| Figure 2: Schématisation des différents systèmes de groupe sanguin sur le globule rouge | 26 |
| Figure 3: Carte géographique de la Guyane..... | 35 |
| Figure 4: Flowchart..... | 40 |
| Figure 5: Répartition des patients selon le phénotype de l'hémoglobine (n = 451)..... | 44 |
| Figure 6: Répartition de la population drépanocytaire selon leur âge et leur sexe | 45 |
| Figure 7: Répartition des patients drépanocytaires selon leur groupe sanguin ABO (n = 451)..... | 46 |
| Figure 8: Répartition des allo-immunisations dans le temps | 49 |
| Figure 9: Répartition du nombre de CGR transfusés dans le temps | 49 |
| Figure 10: Répartition des phénotypes de l'hémoglobine | 51 |
| Figure 11: Comparaison des groupes sanguins ABO entre les patients transfusés et les CGR | 52 |
| Figure 12: Groupes sanguins ABO des patients ayant eu une HRPT | 60 |
| Figure 13: Répartition des HRPT selon leur année d'apparition..... | 61 |
| Figure 14: Nombre de CGR transfusés par patient avant la survenue d'une HRPT | 61 |
| Figure 15: Répartition des patients ayant eu une HRPT selon le nombre d'allo-anticorps..... | 62 |

B. Tableaux

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1: Bilan des maladies dépistées en période néonatale en France en 2017..... | 19 |
| Tableau 2: Nombre et incidence des nouveau-nés présentant un syndrome drépanocytaire majeur dans les départements français d'outre-mer depuis le début du dépistage. | 20 |
| Tableau 3: Différences des groupes sanguins entre donneurs et receveurs..... | 32 |
| Tableau 4: Répartition des patients selon leur sexe | 45 |
| Tableau 5: Lieu de vie et de naissance des patients | 46 |
| Tableau 6: Phénotypes RH/KEL des patients drépanocytaires | 47 |
| Tableau 7: Types d'anticorps retrouvés au cours d'une réaction immunologique | 48 |
| Tableau 8: Comparaison du nombre moyen de CGR selon le sexe des patients transfusés | 50 |
| Tableau 9: Comparaison des phénotypes de l'hémoglobine chez les patients transfusés ou non | 51 |
| Tableau 10: Comparaison des patients transfusés ou non selon leur lieu de vie..... | 51 |
| Tableau 11: Comparaison des patients transfusés et non transfusés | 52 |
| Tableau 12: Comparaison du groupe sanguin - RHD entre patients transfusés et CGR..... | 53 |
| Tableau 13: Comparaison du groupe sanguin RH/KEL entre patients transfusés et CGR | 53 |
| Tableau 14: Contexte transfusionnel - type de transfusion | 53 |
| Tableau 15: Contexte transfusionnel..... | 54 |
| Tableau 16: Répartition du nombre de CGR selon les services | 54 |
| Tableau 17: Type d'anticorps retrouvés lors d'une allo-immunisation | 55 |
| Tableau 18: Comparaison des phénotypes de l'hémoglobine chez les patients transfusés, allo-immunisés ou non | 56 |
| Tableau 19: Comparaison des patients allo-immunisés et non allo-immunisés..... | 57 |
| Tableau 20: Comparaison des allo-immunisés ou non en analyse multivariée..... | 58 |
| Tableau 21: Comparaison avant-après allo-immunisation chez les patients transfusés..... | 59 |
| Tableau 22: Type d'allo-anticorps retrouvés au cours d'une HRPT | 63 |

ABRÉVIATIONS

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CDPS : Centres Délocalisés de Prévention et de Soins
- CGR : Concentré de Globules Rouges
- CHAR : Centre Hospitalier Andrée Rosemond
- CID : Centre Intégré de Drépanocytose
- CVO : Crise Vaso Occlusive
- DNN : Dépistage Néonatal
- DOM : Départements d'Outre Mer
- EIR : Evénements Indésirables Receveurs
- EP : Embolie Pulmonaire
- GR : Globule Rouge
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Hb : Hémoglobine
- HbA : Hémoglobine normale adulte A
- HbC : Hémoglobine C
- HbF : Hémoglobine Fœtale
- HbS : Hémoglobine S mutée
- HDJ : Hôpital De Jour
- HRPT : Hémolyse Retardée Post Transfusionnelle
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PSL : Produits Sanguins Labiles
- RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières
- SDM : Syndrome Drépanocytaire Majeur
- STA : Syndrome Thoracique Aigu

- TDA : Test Direct à l'Antiglobuline
- TVP : Thrombose Veineuse Profonde
- UMIT : Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales

INTRODUCTION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France et son incidence est particulièrement élevée en Guyane. Cette pathologie touche les enfants dès leur plus jeune âge et engendre de nombreuses complications. La transfusion occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique à l'heure actuelle. Elle permet de diminuer le taux d'hémoglobine anormale et donc d'en prévenir ou d'en traiter les complications. Sous forme de transfusion simple ou d'échange transfusionnel, elle intervient soit dans un contexte aigu, soit au cours d'un protocole transfusionnel au long cours. (1)

Le risque immunologique majeur de la transfusion est l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, pouvant conduire à des hémolyses retardées mettant en jeu le pronostic vital du patient ainsi qu'à des situations d'impasses transfusionnelles.

Les phénomènes d'allo-immunisation et d'hémolyse retardée sont méconnus, cependant de plus en plus d'études sont publiées à ce sujet ces dernières années.

En Guyane, les dons de sang ont été suspendus en 2005 par arrêté préfectoral suite à des cas de maladie de Chagas sur le territoire, maladie pouvant être transmise lors d'une transfusion. Depuis cette date les unités de sang proviennent de métropole et des Antilles.(2,3) Cette situation majore le risque d'allo-immunisation du fait du polymorphisme ethnique des antigènes de groupes sanguins entre donneurs - dont 95 % sont d'origine caucasienne - et receveurs d'origine afro-caribéenne. (4,5)

C'est dans ce contexte que cette étude a été réalisée, avec pour objectifs de décrire les caractéristiques immuno-hématologiques des patients drépanocytaires suivis au Centre Intégré de Drépanocytose (CID), ainsi que les problématiques de leur prise en charge transfusionnelle et des événements indésirables receveurs majeurs, à savoir l'allo-immunisation et l'Hémolyse Retardée Post-Transfusionnelle (HRPT).

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS

C. La drépanocytose

1. Origine

L'apparition de la drépanocytose est intimement liée au paludisme. En effet il y a 5000 à 9000 ans sur le continent africain ainsi qu'en Inde, l'Homo sapiens se sédentarise et s'installe proche de points d'eau, environnement propice au développement d'anophèles. Ce sont les anophèles femelles qui transmettent le *Plasmodium falciparum*, parasite responsable des formes les plus graves du paludisme. Le globule rouge, qui en est la cellule cible, adopte plusieurs stratégies au cours de l'évolution afin de minimiser les effets de cette maladie, dont la mutation drépanocytaire : l'hémoglobine S (HbS). A l'état hétérozygote (Hémoglobine AS), l'anomalie est silencieuse et confère une protection partielle vis à vis du paludisme, tout au moins dans ses formes les plus graves. La traite des esclaves amène une extension géographique rapide de cette mutation vers le Maghreb et le Moyen-Orient, puis vers les Caraïbes et les Amériques. (6)

2. Épidémiologie

Dans le Monde

Reconnue quatrième priorité de santé publique par l'Organisation des Nations Unies depuis le 22 août 2008, la drépanocytose est actuellement la plus fréquente des maladies génétiques. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ 5 % de la population mondiale est porteur sain d'un gène drépanocytaire ou thalassémique. Ce pourcentage atteindrait 25% dans certaines régions. En effet une forte prévalence des gènes mutés est observée dans les zones étant ou ayant été impaludées, à savoir l'Afrique centrale et de l'ouest, l'Amazonie, les régions méditerranéennes, Madagascar et le Sud de l'Inde. (7)

D'après l'APIPD (Association Pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose) la drépanocytose concernerait plus de 150 millions de personnes (malades et porteurs sains, donc des transmetteurs) et plus de 500 000 nouvelles naissances chaque année. (8)

En France

La prévalence de la drépanocytose et du portage du trait drépanocytaire en population générale est inconnue du fait de l'absence de registre national. (9)

Elle ne peut donc qu'être estimée : environ 20 000 personnes (tous âges confondus) seraient atteintes de syndrome drépanocytaire en France métropolitaine et dans les

Départements d'Outre-Mer (DOM), principalement aux Antilles et en Guyane. (10)

Le dépistage néonatal (DNN) permet le diagnostic de la maladie via le test de Guthrie réalisé à 3 jours de vie, en population ciblée en métropole depuis 1995 et de façon généralisée dans les DOM (Guyane depuis 1992, Guadeloupe, Martinique, Réunion et Mayotte).

Comme indiqué dans le tableau 1, en 2017, parmi les enfants dépistés à la naissance, 496 enfants drépanocytaires ont été détectés en France (70 % de drépanocytaires SS, 22 % de drépanocytaires SC), soit une incidence de 1 / 1 564 naissances. Cela en fait la maladie génétique la plus fréquente. Si on rapporte le nombre de malades à la population cible (donc au nombre de nouveaux-nés dépistés), l'incidence est de 1/639. Parmi ces enfants 51 % sont nés en Île-de-France et 15 % dans les DOM. (11)

| | Nombre | Fréquence |
|----------------------------------------|------------|------------------|
| Phénylcétonurie | 34 | 1 / 22 822 |
| Hypothyroïdie congénitale | 325 | 1 / 2 388 |
| Hyperplasie congénitale des surrénales | 28 | 1 / 27 713 |
| Mucoviscidose | 116 | 1 / 6 538 |
| Drépanocytose | 496 | 1 / 1 564 |

Source : données de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

La drépanocytose n'est donc plus une maladie rare à la naissance puisque le seuil de maladie rare adopté par l'Union Européenne est déterminé à 1/2 000. (11)

D'après le Journal Officiel du Sénat du 20 juin 2018, une évaluation de la pertinence de généraliser le dépistage de la drépanocytose à tous les nouveau-nés de France devrait être réalisée par l'HAS (Haute Autorité de Santé). (12)

D'après les dernières données de mortalité publiées dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de 2015, près de 1 000 décès de patients drépanocytaires ont été enregistrés en France entre 1980 et 2010. Au cours de cette période, le nombre de décès est passé de 10 à 50 par an et l'âge médian des décès lié à la drépanocytose est passé de 18 à 36 ans. (13)

Départements ultramarins – la Guyane

Dans les DOM, l'incidence est particulièrement élevée comme le montre le tableau 2 :

Tableau 2: Nombre et incidence des nouveau-nés présentant un syndrome drépanocytaire majeur dans les départements français d'outre-mer depuis le début du dépistage.

| Nombre de malades présentant un syndrome drépanocytaire majeur (SS, SC, SβThal, SOArab, SDPunjab, ASAntilles) | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------|------------|-----------|----------|------------|--------------------------|
| DOM | Nombre de nouveau-nés testés | SS | SC | SβThal | Autre | Total | Incidence à la naissance |
| Guyane 1992-2017 | 143811 | 388 | 235 | 13 | 0 | 636 | 1/226 |
| Guadeloupe 1985-2017 | 209659 | 551 | 132 | 25 | 1 | 709 | 1/296 |
| Martinique 1985-2017 | 150505 | 304 | 102 | 23 | 7 | 436 | 1/345 |
| La Réunion 1990-2017 | 330497 | 77 | 3 | 6 | 1 | 87 | 1/3799 |
| Mayotte 1992-2017 | 145571 | 211 | 0 | 10 | 0 | 221 | 1/659 |
| Sous-total | 980043 | 1531 | 472 | 77 | 9 | 2089 | 1/469 |
| France hexagonale | 4724828 | 4307 | 1237 | 463 | 28 | 6035 | 1/783 |

Source : données de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

A ce jour, on estime que la population de patients drépanocytaires en Guyane est de 2 000 personnes. (14)

3. Physiopathologie

En l'absence de pathologie, les globules rouges (GR) humains sont élastiques, ce qui leur permet de se déformer pour passer à travers les capillaires. Ils sont de forme discoïde et ne contiennent qu'une solution d'hémoglobine. L'hémoglobine est formée par l'association de la globine et d'un pigment porphyrique contenant du fer, l'hème. La globine est une protéine hétérotétramérique formée de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes α et deux chaînes non α (β , δ , γ), permettant de classer les différents types d'hémoglobine. Chez l'adulte sain, trois hémoglobines coexistent :

- l'hémoglobine A ou adulte ($\alpha_2\beta_2$) (97 % de l'hémoglobine totale) ;
- l'hémoglobine A2 ($\alpha_2\delta_2$) (moins de 3 %) ;
- l'hémoglobine F ou fœtale ($\alpha_2\gamma_2$) (moins de 1 %).

La drépanocytose résulte de la mutation du gène de la β -globine sur le chromosome 11 : l'acide glutamique, hydrophile, en position 6 de la chaîne de la globine est substitué par une valine, hydrophobe. Cela entraîne la formation d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (HbS). Sous basse pression d'oxygène, cette hémoglobine anormale se polymérise provoquant une déformation des GR, en forme de faucille (d'où son nom

d'anémie falciforme, Sickle cell disease en anglais).

À cette conception classique, s'ajoute les rôles du monoxyde d'azote et du tonus vasculaire, de l'augmentation de l'adhérence des GR à l'endothélium vasculaire, des lésions du GR induites par l'HbS et de la déshydratation.

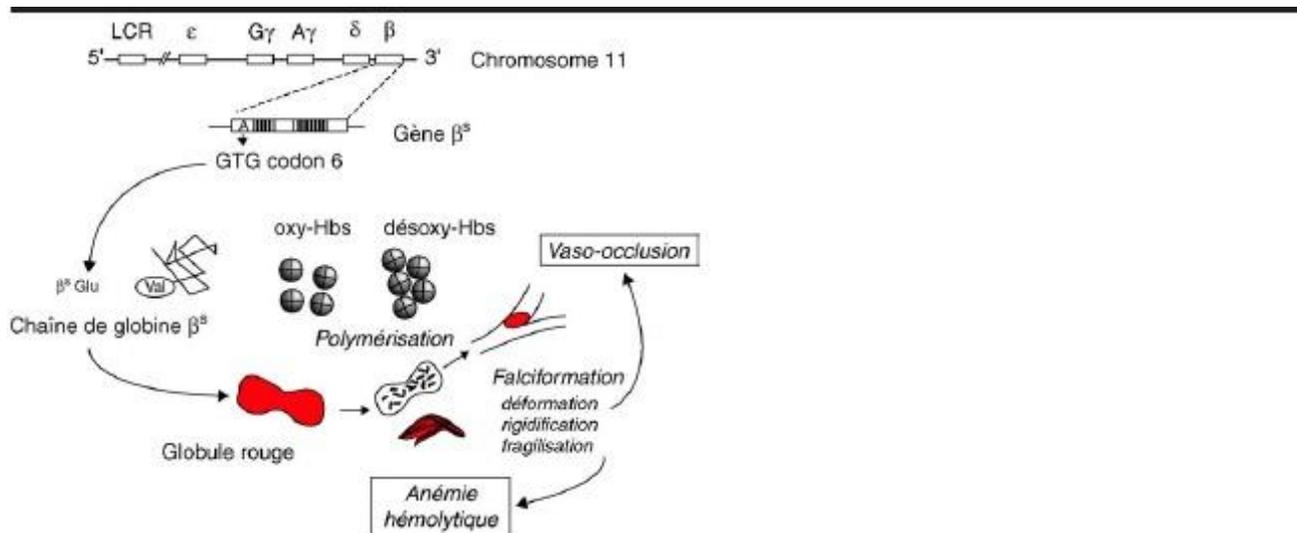


Figure 1: Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.

Les GR perdent alors leur souplesse, leur élasticité et deviennent rigides. Ils sont ainsi incapables de se déformer lors du passage à travers des capillaires étroits. Il en résulte une obstruction dans la microcirculation provoquant la vaso-occlusion. De plus les échanges ioniques transmembranaires sont perturbés provoquant une lyse intravasculaire des GR à l'origine d'une anémie aiguë. Dans un second temps les GR sont détruits par la rate provoquant une hémolyse chronique. La régénération par la moelle osseuse ne suffit pas à compenser ces destructions de GR.

À plus long terme, la répétition des événements vaso-occlusifs conduit à des lésions organiques multiples dont l'une des plus précoces est l'asplénie fonctionnelle, principale responsable de la grande susceptibilité aux infections.

La transmission génétique de la drépanocytose est autosomique récessive, c'est à dire indépendante du sexe et s'exprimant lorsque les deux chromosomes transmis par les parents sont porteurs de la mutation. (1,15,16)

Lorsqu'un seul des chromosomes est porteur du gène muté, le sujet est dit hétérozygote, il est alors porteur sain ; et si les deux chromosomes sont porteurs d'une mutation, le sujet est dit homozygote, il est alors malade.

Les SDM (Syndromes Drépanocytaires Majeurs) regroupent :

- les formes homozygotes SS,
- les formes hétérozygotes composites, telles que :
 - la forme SC qui entraîne surtout une hyperviscosité du sang ;
 - la forme S/ β^0 thalassémie, dont la symptomatologie est similaire à la forme SS ;
 - la forme S/ β^+ thalassémie ;
 - et plus rarement, les formes SD_{Punjab}, SO_{Arab}, S_{Antilles}C, et les hétérozygoties symptomatiques S_{Antilles}. (1)

4. Symptomatologie

L'expression clinique de la maladie est très variable d'un individu à l'autre et dans le temps. En effet, durant ses trois premiers mois de vie, le patient drépanocytaire n'a aucune manifestation clinique de sa maladie du fait de la protection que lui confère l'hémoglobine foétale (HbF, qui disparaîtra progressivement).

Ensuite, les symptômes évoluent selon un trépied : (1)

- Anémie hémolytique chronique avec épisodes d'aggravation aigus ;
- Douleurs dues aux phénomènes vaso-occlusifs ;
- Infections, susceptibilité extrême.

La drépanocytose évolue sur deux modes : les complications aiguës et les complications chroniques, que nous énumérons ci-dessous. (17,18)

- Complications aiguës
 - accidents vaso-occlusifs : crises vaso-occlusives (CVO) (l'atteinte osseuse est la plus fréquente), priapisme, infarctus rénal, syndrome thoracique aigu (STA), infarctus placentaire ;
 - risque infectieux secondaire à l'asplénie fonctionnelle (dysfonctionnement précoce de la rate par micro infarctus répétés), bactérien en majorité (pneumocoque, *Haemophilus spp*, mycoplasme, salmonelle) ;
 - AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ischémique, survenant à l'âge moyen de 7 ans, laissant des séquelles motrices dans 80% des cas. Risque de récurrence de 50 à 67% sans traitement ;

- complications de l'anémie hémolytique chronique : complication lithiasique des voies biliaires. L'hémolyse est responsable de l'ictère, représentant souvent le seul signe apparent de la maladie ;
- aggravation de l'anémie : anémie aiguë, hypersplénisme aigu - séquestration splénique ;
- iatrogénie ;
- décès.
- Complications chroniques
 - anémie hémolytique chronique et ses complications : trouble nutritionnel secondaire, hypersplénisme chronique, trouble du métabolisme du fer, effet secondaire des transfusions ;
 - atteinte vasculaire évolutive : rétinopathie, artériopathie cérébrale, hépato ou néphropathie ischémique, myocardopathie, ulcère de jambe ;
 - séquelles des nécroses antérieures : atteinte osseuse aseptique des fémurs et humérus, syndrome restrictif pulmonaire, surdité, impuissance, déficit moteur ;
 - souffrances psychologiques et sociales.
- Crises douloureuses

La douleur est le maître symptôme de cette pathologie, principalement retrouvée au cours des phénomènes vaso-occlusifs. Sur le plan neurologique, un abaissement du seuil de tolérance de la douleur a été constaté dans la drépanocytose. Cette « hypersensibilité » à la douleur serait en lien avec le système de mémoire de la douleur sous tendu par la plasticité nociceptive. Ainsi, lorsqu'une douleur est répétitive et durable, non seulement l'individu ne s'y habitue pas, mais sa résistance s'émousse et cette douleur lui apparaît plus intolérable.

5. Prise en charge

Elle repose sur 6 axes (19) :

- le traitement rapide et efficace de la douleur aiguë lors des crises vaso-occlusives osseuses ;
- le diagnostic et le traitement rapide des complications aiguës (syndrome thoracique aigu, priapisme, infection, accident vasculaire cérébral, etc.) ;
- la prévention, le dépistage et le traitement des complications chroniques ;

- la discussion d'un traitement de fond (Hydroxyurée, protocole d'échanges transfusionnels);
- l'accompagnement psychologique et social ;
- l'information et l'éducation des patients avec, en particulier, le conseil génétique et l'éducation thérapeutique.

Des stratégies préventives y sont associées telles qu'une bonne hydratation, un apport calorique et en macronutriments suffisant, la surveillance du bilan phospho-calcique et vitaminique (Vitamines A, C, E, Zinc, Folates), la pratique d'une activité physique modérée et adaptée, la prévention des infections pneumococciques, un programme vaccinal élargi. Un bilan annuel est organisé dès la première année de vie jusqu'à 18 ans. Ce bilan comprend notamment le doppler trans-crânien qui permet d'étudier la circulation du sang dans les artères cérébrales et prévoir les risques d'AVC. (1,20)

D. Place de la transfusion dans la drépanocytose-Indications

La transfusion sanguine tient une place majeure dans l'arsenal thérapeutique puisqu'elle permet d'augmenter la distribution de l'oxygène dans les tissus et remplace les globules rouges drépanocytaires rigides par des hématies déformables, capables de se rendre dans des sites ischémiés par les occlusions vasculaires. (21)

Plus de 60 % des patients homozygotes SS ont été transfusés au moins une fois avant l'âge de 18 ans, et respectivement 17 % et 45 % de ceux SC et S/ β -thalassémiques. (22) On estime que 90 % des patients adultes drépanocytaires bénéficieront d'une transfusion d'au moins un CGR (Concentré de Globules Rouges). (23)

Deux modalités transfusionnelles sont à distinguer :

- le geste transfusionnel ponctuel (transfusion simple ou échange transfusionnel) afin de stabiliser, prévenir ou traiter une complication aiguë ;
- le programme chronique utilisé dans la prévention de futures complications, aiguës comme chroniques.

La transfusion simple est indiquée dans le cas d'une anémie mal tolérée, notamment si un syndrome thoracique aigu y est associé, ou une érythroblastopénie.

Cette transfusion peut être associée à une saignée réalisant ainsi un échange transfusionnel manuel.

L'érythraphérèse est un échange transfusionnel automatisé à volume constant réalisé à l'aide d'un séparateur de cellules.

Les indications des échanges transfusionnels ponctuels urgents sont la survenue d'un AVC, d'un STA sévère, d'une CVO qui se prolonge (> 8 jours), d'un priapisme aigu pris en charge tardivement (plus de 3 heures d'évolution), d'une défaillance multiviscérale, d'une infection sévère intercurrente ou de toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.

Les indications d'un programme transfusionnel chronique chez l'adulte sont la prévention primaire de l'AVC (si le programme est débuté dans l'enfance dans le cadre d'une vasculopathie cérébrale) et la prévention secondaire de l'AVC, avec pour objectif une HbS inférieure à 30 %.

Un programme transfusionnel chronique peut être discuté en cas de récurrence de crises douloureuses fréquentes avec échec ou contre-indication d'un traitement par hydroxyurée, en cas de STA grave ou récidivant avec échec ou contre-indication d'un traitement par hydroxyurée, en cas d'hypertension artérielle pulmonaire confirmée au cathétérisme, en cas d'insuffisance d'organe (rénale, cardiaque ou hépatique), en cas d'ulcère de jambe rebelle, ou en cas de grossesse ; avec pour objectif une HbS inférieure à 50 %.

L'échange est programmé toutes les 3 à 6 semaines. (21,24,25)

E. Modalités transfusionnelles du patient drépanocytaire

1. Fondements immuno-hématologiques

Il existe 36 systèmes de groupes sanguins - définis selon les antigènes présents à la surface des GR (ou érythrocytes) - dont 6 majeurs pour la transfusion d'après la société internationale de transfusion sanguine (ISBT) : (26)

- Système ABO : il se caractérise par deux antigènes A et B permettant d'obtenir quatre groupes sanguins différents (A, B, AB ou O). Ces antigènes sont d'expression cellulaire, tissulaire et plasmatique.
- Système RH : il existe plus de cinquante antigènes dont les cinq antigènes majeurs : D (=RH1), C (=RH2), E (=RH3), c (=RH4) et e (=RH5). Le phénotype RH est la combinaison de plusieurs de ces 5 antigènes majeurs qui s'expriment sur le GR.
- Autres systèmes :
 - KEL : Antigènes Kell (toujours associé au système RH dans la recherche du phénotypage érythrocytaire, on parle alors du système « RH/KEL ») et Cellano
 - JK (Kidd) : Antigènes Jk^a (=JK1) et Jk^b (=JK2)
 - MNS : Antigènes M (=MNS1), N (=MNS2), S (=MNS3) et s (=MNS4)
 - FY (Duffy) : Antigènes Fy^a (=FY1) et Fy^b (=FY2)

évidence de mutations connues en biologie moléculaire. Le patient devrait alors être transfusé avec un CGR D- s'il présente un antigène D partiel.

- Les antigènes affaiblis : il s'agit d'antigènes présents en très faible quantité. Il n'y a pas de risque d'allo-immunisation dans cette situation.

En plus de ces variants, il existe un polymorphisme génétique secondaire à :

- la présence d'antigènes de basse fréquence en population générale : il s'agit par exemple du RH : 10 ou RH : 20 ; c'est un antigène peu retrouvé en population caucasienne, mais présent chez près de 50 % des Afro-Antillais ;

- l'absence d'antigènes de fréquence élevée en population générale : ce qui correspond par exemple aux phénotypes RH : -18, RH : -34 et RH : -46. D'autres phénotypes rares peuvent être trouvés, tels que le phénotype U négatif (absence d'expression des antigènes S et s du système MNS) ;

2. Constitution du dossier transfusionnel du patient drépanocytaire

Le phénotypage ABO, rhésus (RH) & Kell, ainsi qu'un phénotypage étendu des systèmes Kidd, Duffy et MNS doivent figurer dans le dossier du patient.

La mise en évidence d'un groupe sanguin rare impose de signaler le patient au Centre National de Référence des Groupes Sanguins (CNRGS) pour l'inscription dans le fichier des receveurs rares. Un phénotype rare est défini par une fréquence inférieure à 4 / 1 000 dans la population de référence. (30)

Une RAI doit également être réalisée même en dehors de toute transfusion immédiatement envisagée. Tous ces éléments permettront d'établir des consignes transfusionnelles. (31)

3. Préparation de la transfusion

Systématiquement avant chaque transfusion une RAI et une épreuve de compatibilité au laboratoire doivent être réalisées. Cela permet de ne pas méconnaître un anticorps dirigé contre un antigène de faible fréquence qui ne serait pas mis en évidence au cours de la RAI. En effet cette dernière technique utilise un panel d'hématies tests provenant exclusivement de phénotypes caucasiens, dépourvus de ces antigènes de faibles fréquence. Le contrôle ultime avant la transfusion a lieu au lit du malade. Une nouvelle RAI est à prévoir 3 à 6 semaines après. (28,31)

4. Suivi post-transfusionnel

Le rendement transfusionnel est apprécié sur la concentration en hémoglobine totale, les

pourcentages d'HbS (celle du patient) et d'HbA (celle transfusée). Si le taux d'HbS reste élevé après les échanges et, a fortiori, si le taux d'HbA chute rapidement avec aggravation de l'anémie, il faut répéter ces dosages dans les 12 à 24 heures afin de dépister un accident transfusionnel et réaliser une RAI, un test direct à l'antiglobuline (TDA), et une élution (même si le TDA est négatif). Ces examens devront être renouvelés avant toute nouvelle transfusion et 10 jours plus tard. Chez les polytransfusés chroniques, le bilan martial doit être contrôlé régulièrement afin de dépister suffisamment tôt une hémochromatose secondaire et de débiter un traitement chélateur du fer avant l'apparition des complications liées à la surcharge martiale. (31)

F. Complications transfusionnelles

Quatre types de complications sont à considérer chez les patients drépanocytaires. Tandis que la surcharge en fer (hémochromatose) en est la plus fréquente, l'allo-immunisation anti-érythrocytaire est la plus à redouter (du fait de la fréquente disparité de groupes sanguins avec les donneurs de sang). Cette dernière peut conduire à une HRPT, complication redoutable.

Les infections virales post-transfusionnelles (telles que le VIH, la syphilis, les hépatites) sont devenues exceptionnelles (32).

Enfin les voies d'abord peuvent être difficiles à ponctionner chez les patients très prélevés, ce qui rend nécessaire la pose de dispositifs intraveineux qui peuvent être sources d'iatrogénie surajoutée. (33)

On peut citer également les réactions fébriles non hémolytiques, les allergies, la surcharge volumique, les réactions hypo ou hypertensives, les TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury), etc.

G. Allo-immunisation anti-érythrocytaire

C'est une complication fréquente du patient drépanocytaire puisqu'elle apparaît dans 4 à 40 % des cas selon les études. (32)

Elle correspond à la réponse immunitaire d'un individu vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires (donc du GR) étrangers, c'est à dire non présents à la surface de ses propres GR.

Elle est parfois associée à l'apparition d'auto-anticorps.

L'allo-immunisation peut conduire à des impasses transfusionnelles et un accident qui peut être gravissime, l'hémolyse retardée post transfusionnelle (HRPT).

1. Physiopathologie de la réponse immunitaire

Le système immunitaire est un système de défense visant à éliminer les substances étrangères d'un organisme qui opère de deux façons différentes :

- l'immunité innée : elle représente la première ligne de défense, rapidement mise en place contre les infections, mais elle est non spécifique et ne prévient pas des récurrences ;
- l'immunité adaptative : de mise en place lente, elle est hautement spécifique car capable de reconnaître et d'éliminer sélectivement des molécules étrangères. De plus, elle possède une mémoire immunitaire : en cas d'exposition ultérieure à la même molécule étrangère, une réponse mémoire plus rapide et plus intense sera mise en œuvre.

L'interaction entre l'anticorps membranaire d'un lymphocyte B et son antigène spécifique induit l'activation et la différenciation de ce lymphocyte B en plasmocyte capable de sécréter une grande quantité d'anticorps.

Les récepteurs des lymphocytes T ne reconnaissent l'antigène que lorsque ce dernier est lié à des protéines membranaires appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : c'est ce phénomène de présentation de l'antigène qui joue un rôle central dans le déclenchement et le maintien de la réponse immunitaire. (34,35)

2. Antigènes érythrocytaires – pouvoir immunogène

Le pouvoir immunogène des antigènes (c'est à dire la capacité qu'a un antigène de provoquer une réaction immunitaire) varie d'un système de groupe sanguin à l'autre et d'un antigène à l'autre au sein d'un même système. Par exemple, l'antigène RH1 (D) est le plus immunogène. Avant l'introduction de l'immunoprophylaxie anti-RH1 dans les années 1960, la fréquence de ces allo-anticorps chez les femmes enceintes caucasiennes était de 1 sur 170. Depuis cette fréquence a diminué jusqu'à 1 sur 1 600. (36)

L'immunogénicité des antigènes a été étudiée en comparant le rapport entre la fréquence des anticorps observés et celle des anticorps théoriquement attendus pour chaque antigène en cas de transfusion incompatible. Deux problèmes sont à prendre en compte dans la mesure où ils peuvent perturber les conclusions de ces études :

- l'existence d'anticorps naturels qui peuvent apparaître à la suite d'une transfusion alors que l'antigène cible n'était pas présent sur les globules rouges transfusés ;
- une hétérogénéité majeure au niveau de la population étudiée (donneurs et/ou receveurs), comme c'est le cas entre des patients drépanocytaires d'origine afro-caribéenne et des donneurs dits « caucasiens » pour lesquels la prévalence des antigènes érythrocytaires est

différente.

L'ensemble des données calculées ont été à l'origine d'une « règle établie » selon laquelle l'ordre d'immunogénicité relative au sein de la population générale est :

RH1 (D) > KEL1 (Kell) > RH4 (c) > RH3 (E) > KEL2 (k) > RH5 (e) > FY1 (Fy^a) > RH2 (C) > JK1 (Jk^a) > MNS3 (S) > JK2 (Jk^b) > MNS4 (s). (34,36)

3. Anticorps anti-érythrocytaires

➤ Les anticorps naturels

Ils représentent le premier obstacle à la transfusion de CGR. Ils sont réguliers (constamment observés dans le sérum des individus dont les GR n'expriment pas l'antigène correspondant). Il s'agit principalement des anticorps du système ABO. La présence ou l'absence de ces anticorps constitue la base fondamentale de la transfusion sanguine et des greffes.

Les anticorps naturels peuvent être irréguliers (observés de façon non constante dans le sérum) ; comme par exemple les anticorps dirigés contre les antigènes du système Lewis.

➤ Les anticorps immuns

Il s'agit d'anticorps associés à une stimulation par un allo-antigène érythrocytaire étranger.

La fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires dépend de la population testée, de son origine ethnique et de la voie d'immunisation. En effet, elle diffère selon que cette population se rapporte aux donneurs de sang, aux femmes enceintes ou aux patients avant/après transfusion. (34)

Une des difficultés rencontrées dans les allo-immunisations est le cas des anticorps évanescents : ils apparaissent à la suite d'une transfusion, puis disparaissent, devenant donc indétectables à la RAI pré-transfusionnelle suivante. Ces anticorps pourront alors être stimulés à nouveau en cas de récurrence de cette même incompatibilité et ainsi entraîner une hémolyse retardée.

➤ Les auto-anticorps

Plus fréquemment retrouvés au cours de la drépanocytose (8%), ils sont souvent associés à l'allo-immunisation. Le mécanisme en reste inconnu. Ils sont dirigés contre un antigène du patient. Ce qui complique l'interprétation de la RAI et la rend impossible en période post-transfusionnelle. Cela impose l'utilisation de techniques complémentaires d'auto-adsorption pour éliminer un allo-anticorps anti-public d'intérêt transfusionnel. Les auto-anticorps augmentent ainsi le délai de mise à disposition des produits. Ils peuvent de plus être

responsables d'authentiques anémies hémolytiques post-transfusionnelles. (29,37)

4. Facteurs de risque d'allo-immunisation

A ce jour, les facteurs qui conditionnent la survenue de l'allo-immunisation sont pour la plupart méconnus ; certaines études font état de facteurs de susceptibilité « génétiques » et « non génétiques ». (37)

- L'allo-immunisation est plus fréquente dans la population drépanocytaire qu'en population générale (où elle est de 2 à 8 % selon les études) ; ce qui est partiellement lié à un état inflammatoire chronique. (37)

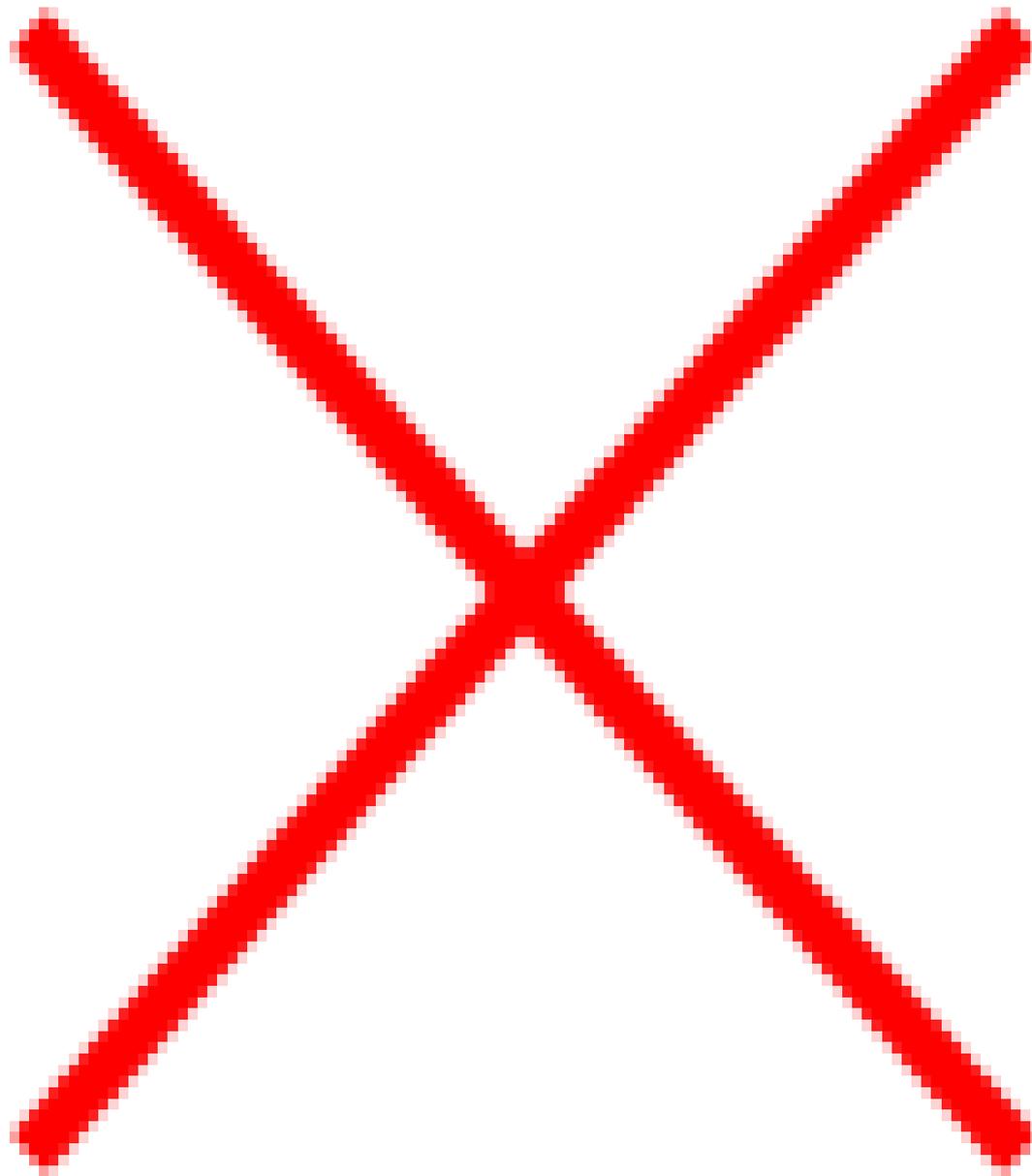
- Le polymorphisme des différents groupes sanguins et la non superposition de fréquence des phénotypes entre la population caucasienne des donneurs et la population majoritairement d'origine afro-antillaise des receveurs font également partie de ces facteurs. Par exemple, le phénotype D+C-E- est retrouvé chez 60 % de la population afro-antillaise contre 2 % de la population caucasienne. (4)

Le tableau 3 synthétise les différences de groupes sanguins entre donneurs et receveurs décrites par Yazdanbakhsh et al. (35)

- Les facteurs liés aux conditions de la transfusion : le risque augmente avec le volume, la fréquence des transfusions et l'immunogénicité relative des différents antigènes.

- Une fois immunisé, le patient développe un nouvel anticorps dans 45 % des cas après un autre épisode transfusionnel. (37)

Tableau 3: Différences des groupes sanguins entre donneurs et receveurs



H. Le cas de l'Hémolyse Retardée Post Transfusionnelle

C'est un événement indésirable grave et encore insuffisamment diagnostiqué dont l'ensemble des mécanismes sous-jacent n'a pas été élucidé. Son incidence serait de 4 à 5 %. (38)

Tout événement inattendu post-transfusionnel chez un patient drépanocytaire doit faire évoquer une HRPT.

1. Présentation clinique et biologique

Il s'agit d'une majoration d'une hémolyse et d'une anémie survenant 7 à 15 jours après un épisode transfusionnel, associée à des symptômes pouvant s'apparenter à une CVO ou un

STA, ce qui rend son diagnostic difficile.

Les principaux signes cliniques sont l'ictère, l'hémoglobinurie (urines de couleur porto), une fièvre et des douleurs. Le tableau clinique peut passer inaperçu si le patient présente une hémolyse à bas bruit avec une absence de rendement transfusionnel, et peut aller jusqu'à la défaillance multi-viscérale voire au décès.

Les signes biologiques d'hémolyse sont retrouvés tels que la diminution du taux d'hémoglobine - signant à la fois la destruction des GR transfusés et ceux du patient - et l'augmentation de la bilirubine et des Lactates Deshydrogénases (LDH). Une réticulopénie fréquente aggrave cette hyper-hémolyse.

Le taux d'Hb A retrouvé sur l'électrophorèse de l'hémoglobine est fréquemment à 0 % dans les formes graves, témoignant de la destruction prématurée (et totale dans les cas les plus graves) des GR transfusés.

Cette hémolyse peut être exacerbée par une nouvelle transfusion y compris avec des CGR phénocompatibles et compatibles au laboratoire.

La recherche d'une cause d'origine immunologique implique la réalisation d'une RAI, d'un TDA, d'une élution directe même en cas de TDA négatif et d'une identification de l'anticorps.(39)

2. Situations immuno-hématologiques

Deux cas de figures sont à distinguer : (39)

- Le classique conflit antigène-anticorps lors de l'allo-immunisation.

Cela représente environ 70 % des cas. Les principaux anticorps impliqués sont les anti-C, anti-K, anti-Fya, anti-Jkb et anti-S.

De plus, plusieurs particularités peuvent être retrouvées :

- l'implication d'anticorps classiquement connus pour être sans intérêt clinique en transfusion (anti-M, anti-Lea) ;
- l'immunisation en cas de variants antigéniques (notamment les antigènes partiels du système rhésus chez le sujet d'origine afro-caribéenne) ;
- la présence d'antigènes de faible fréquence chez le patient et de fréquence élevée en population générale (comme le RH : 18, RH : 34, RH : 46, K: 7, MNS : 5). (28)

Des auto-anticorps sont fréquemment associés à l'allo-immunisation mais parfois, seuls les auto-anticorps sont impliqués.

➤ Aucun anticorps n'est détecté.

Cela représente environ 30 % des cas.

Dans certains cas, un défaut de sensibilité des techniques ou l'absence de suivi immuno-hématologique du patient explique qu'aucun anticorps ne soit retrouvé.

L'état inflammatoire propre à la maladie drépanocytaire joue un rôle favorisant : l'exposition de la phosphatidyl sérine sur la membrane globulaire est augmentée après incubation de GR de donneurs sains dans le sérum de patients drépanocytaires en cours de complication aiguë ; cette sur-exposition conduit à l'élimination prématurée des GR par les macrophages.

Le mécanisme de « bystander hemolysis » proposé par King et al., décrit un phénomène d'hémolyse des cellules pourtant négatives vis-à-vis de l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé. Il s'agirait d'anticorps dirigés contre des antigènes autres que ceux érythrocytaires (HLA, protéines plasmatiques), provoquant l'activation du complément et menant à l'hémolyse des GR autologues par phénomène d'entraînement. (40)

3. Pronostic et traitements

L'HRPT est un accident souvent sévère mettant en jeu le pronostic vital. Cet événement complique l'avenir transfusionnel du patient en raison du risque élevé de récurrence et du risque léthal. Le décès surviendrait dans 6 à 10 % des cas. (39)

Plusieurs thérapeutiques ont été utilisées pour tenter de prévenir ou d'enrayer le phénomène d'hémolyse.

L'hydroxyurée, traitement de fond de la drépanocytose (stimule la synthèse d'hémoglobine foétale (HbF) et a une action suppressive sur la lignée leucocytaire) diminuerait le recours aux transfusions.

En cas d'HRPT, il semblerait que les corticoïdes à haute dose et les immunoglobulines intraveineuses soient efficaces (seuls ou combinés) tout en sachant que ces traitements sont à manier avec prudence en raison du risque d'augmentation de la viscosité sanguine. Des études sont en cours pour évaluer le schéma thérapeutique le plus adapté à cette situation. (39,41)

Selon l'expérience acquise dans le traitement des anémies auto-immunes, le rituximab est utilisé pour prévenir l'immunisation chez les patients à risque mais son efficacité demande à être évaluée. (39)

I. Contexte guyanais : une filière à part

1. Géographie

La Guyane est un département-région d'outre-mer français ; en janvier 2016 elle est devenue la Collectivité Territoriale de Guyane (CTG). Située à près de 7 000 km de la France métropolitaine, sur le continent sud-américain, sur le plateau des Guyanes, elle est bordée au nord par l'océan Atlantique et au sud par les monts Tumuc-Humac. Elle est frontalière avec le Brésil à l'est par le fleuve Oyapock et avec le Surinam à l'ouest par le fleuve Maroni (figure 3). Avec une superficie de près de 85 000 km², c'est la deuxième plus vaste région de France derrière la Nouvelle-Aquitaine. (42)



Figure 3: Carte géographique de la Guyane

2. Démographie

Au 1^{er} janvier 2015, la Guyane comptait 259 865 habitants civilement déclarés. (43)

A ce jour, on estime que la population de patients drépanocytaires en Guyane est de 2 000 personnes, avec une incidence à 1/226 naissances. (14)

La réalité dépasse largement ces chiffres officiels compte tenu des nombreuses personnes non déclarées à l'état civil.

Cette population guyanaise est à risque de contracter de nombreuses infections tropicales telles que les arboviroses ou les maladies parasitaires comme le paludisme ou la maladie de chagas.

3. Maladie de Chagas - Arrêt des dons de sang en Guyane

La maladie de Chagas est une zoonose parasitaire due à *Trypanosoma cruzi*. Les vecteurs sont des punaises hématophages de la famille des Triatomines (« réduves »).

Son incidence est passée de 700 000 cas annuels à moins de 30 000 et sa prévalence a baissé d'environ des deux tiers en moins de 25 ans grâce aux différents programmes de lutte mis en place dans les 21 pays d'endémie. L'OMS estime que 6 à 7 millions de personnes sont infectées dans le monde, principalement en Amérique latine. (44)

Après contamination, le parasite se multiplie et gagne par voie sanguine les organes cibles, principalement les plexus nerveux cardiaques et digestifs.

La phase aiguë est asymptomatique dans la grande majorité des cas, mais peut provoquer des complications mettant en jeu le pronostic vital, tel que la myocardiopathie aiguë et la méningo-encéphalite, causes de décès chez 5 à 10 % des enfants de moins de 2 ans.

La phase chronique est asymptomatique avec un risque de transmission, elle dure 10 à 30 ans.

Dans 30 % des cas surviennent ensuite des complications redoutables : atteinte cardiaque (avec risque de mort subite / d'insuffisance cardiaque) ; atteinte digestive (méga-oesophage, méga-colon) ; atteinte neurologique (avec risque d'AVC, encéphalite).

Les modes de transmission sont variés :

- cutanée (déjection de la réduve lors d'une piqûre, avec pénétration du parasite par les muqueuses ou par des excoriations cutanées) ;
 - orale après ingestion de jus de fruits ou de canne à sucre, souillés par des vecteurs ou leurs déjections, se manifestant par micro-épidémies ;
 - verticale, responsable de mort néonatale et de prématurité ;
 - transfusionnelle : en cas de contamination du CGR par le parasite, le risque de transmission au receveur peut atteindre jusqu'à 20 % par unité de 500ml de sang contaminé.
- (2,45)

Suite à quatre décès liés à cette infection, une enquête sérologique conduite en 2004 révélait une prévalence de 0,5 % chez les donneurs de sang de Guyane. L'incertitude sur la sécurité des produits sanguins a amené à cesser en avril 2005 les collectes de sang en Guyane. (46)

Les autres freins au don du sang en Guyane sont certaines infections fréquemment retrouvées ayant un risque de transmission transfusionnelle comme les arboviroses (émergente et circulante), la leptospirose, la fièvre Q, le paludisme, le VIH, et le HTLV (Human T-Lymphotropic Virus). (3) (45)

4. Approvisionnement en sang

L'approvisionnement en CGR en Guyane provient au 2/3 de la métropole (plus précisément de l'EFS Alsace-Champagne-Ardenne-Lorraine) et 1/3 de la Guadeloupe. Les CGR prélevés sont transportés par avion et réceptionnés par l'EFS à Cayenne. Ce dernier délivre les CGR au Centre Hospitalier Andrée Rosemond (CHAR) et à la clinique Véronique, et assure la délivrance au Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) et au Centre Médico-Chirurgical de Kourou (CMCK), ainsi que la distribution vers leur dépôt d'Urgence-Relais. (47)

Lors de la 5^e conférence caribéenne de la drépanocytose qui a eu lieu en octobre 2018 à Cayenne, la directrice de l'EFS Guadeloupe-Guyane a expliqué que 60 % des CGR délivrés au CID proviennent de la Guadeloupe.

Dans la population afro-caribéenne, il existe un certain nombre de spécificités rares pour lesquelles la transfusion est complexe. En effet elles sont totalement absentes du pool des donneurs d'origine européenne. Pour pallier à cette problématique, l'EFS conserve plus de 5 000 CGR rares congelés à -80°C au niveau de la Banque nationale de sang de phénotypes rares de l'EFS de l'Hôpital Henri Mondor, à Créteil. Cette activité est le fruit d'une collaboration entre l'EFS qui gère les CGR (congélation, décongélation, stockage), et le Centre National de Référence des Groupes Sanguins (CNRGS), qui gère le fichier des individus de sang rare. Pour les patients drépanocytaires, cette banque de sang congelé présente un intérêt majeur puisque près de la moitié des CGR congelés correspondent à des sangs rares de la population afro-caribéenne. (21)

Il existe une deuxième banque de CGR poly-phénotypés congelés en Île-de-France, c'est à dire dont les phénotypes étendus sont connus et proviennent de donneurs d'origine afro-caribéenne. Mais cette banque est régionale, ce qui permet aux structures de soins locales d'accéder à ce type de CGR.

PARTIE II : ÉTUDE DESCRIPTIVE

J. Matériel et méthode

1. Objectifs

- Objectif principal

Dans cette étude, nous avons réalisé un état des lieux de l'allo-immunisation de toute la population drépanocytaire du CID.

- Objectifs secondaires

Nous avons réalisé une première description du statut immuno-hématologique des patients drépanocytaires du CID et avons comparé le profil des patients transfusés par rapport aux patients non transfusés.

Nous avons recherché les facteurs de risque d'allo-immunisation relatifs aux patients ainsi qu'aux caractéristiques transfusionnelles tels que le nombre de CGR transfusés, le phénotype des CGR, le contexte transfusionnel.

Nous avons évalué l'adéquation immuno-hématologique entre les patients drépanocytaires et les CGR qu'ils ont reçus au cours de leur vie.

La prise en charge transfusionnelle avant et après l'événement d'allo-immunisation a été comparée.

L'HRPT a également été étudiée puisqu'elle représente la complication grave de l'allo-immunisation.

2. Population étudiée

Cette étude portait sur tous les cas confirmés de drépanocytose suivis au CID, ayant ou non

été transfusés avec des CGR.

➤ Critères d'inclusion : étaient inclus tous les patients qui faisaient partie de la file active du CID, c'est à dire les patients drépanocytaires suivis au CID, hommes, femmes et enfants, non décédés au 1^{er} octobre 2016. Cette file active mise à jour régulièrement recensait les patients venus au moins une fois dans le service depuis son ouverture, en 2014.

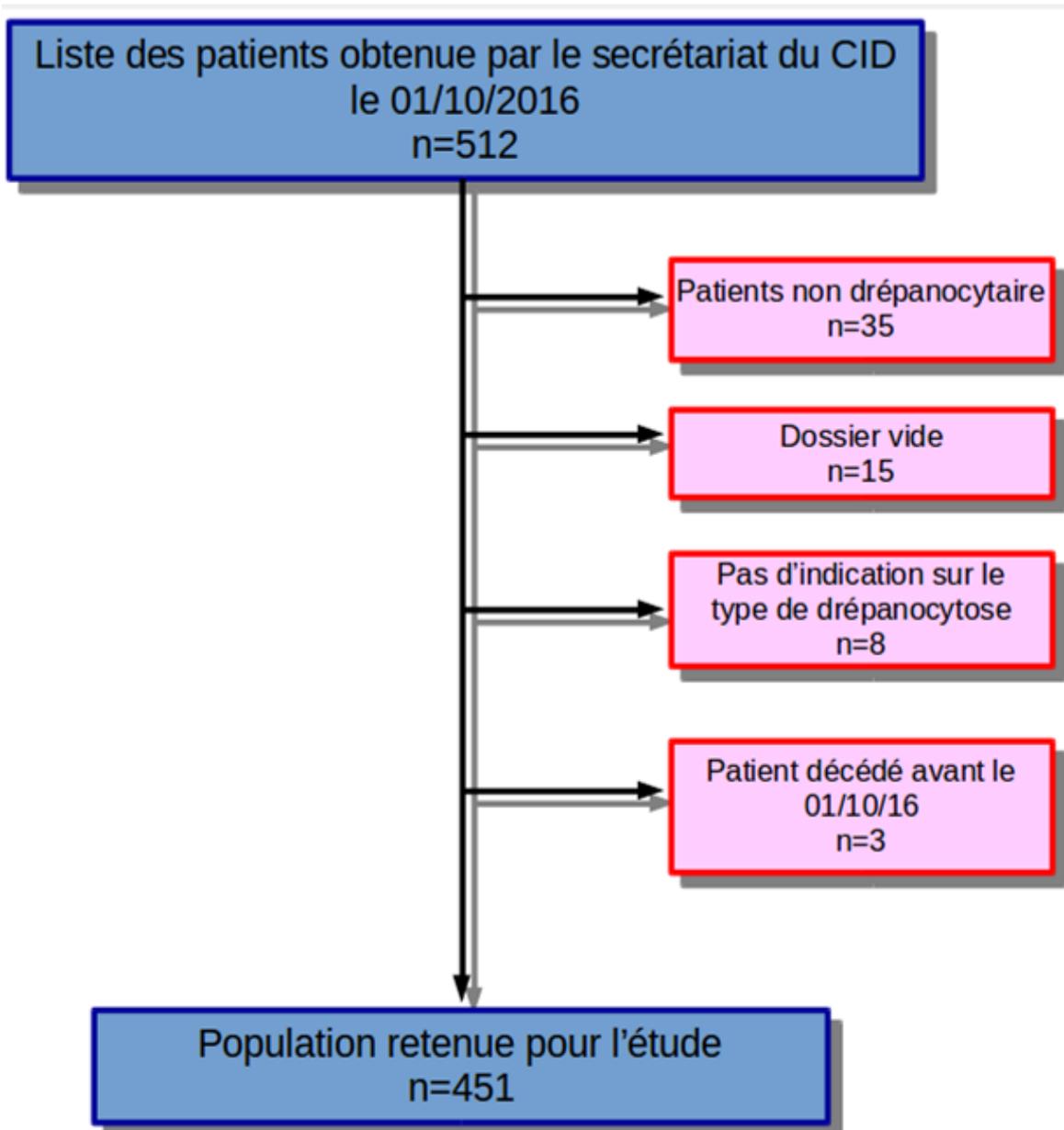
➤ Critères d'exclusion

- Nous avons exclu de notre étude les patients non drépanocytaires suivis au CID pour une autre hémoglobinopathie ou les patients simplement porteurs du trait drépanocytaire.

- En raison d'un risque de manque d'exhaustivité, nous avons exclu les patients décédés. En effet, même si certains noms de patients décédés figuraient sur la liste, il est probable que le nom d'autres décédés ait été retiré de cette liste file-active. Nous avons également exclus les patients dont le dossier informatique/papier était vide.

3. Type d'étude et déroulement

Le déroulement de l'étude est détaillé dans la figure 4.



Figure

4: Flowchart

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive, rétrospective au CID du CHAR.

4. Recueil des données

La liste de la file active des patients drépanocytaires suivis au CID a été obtenue via le secrétariat du service. Cette liste est mise à jour régulièrement, elle répertorie tous les patients venus au moins une fois au CID, adultes et enfants compris.

Les principales données ont été recueillies dans les dossiers « papiers » du service ainsi que dans le logiciel CORA, à partir des différents comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation dans les différents services du CHAR (Pédiatrie, CID, hôpital de jour adultes

(HDJ), Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales (UMIT), les services de médecines et chirurgies, réanimation). Certaines informations manquantes ont été retrouvées via le logiciel des urgences du CHAR, et enfin le recueil des données biologiques a été réalisé via le serveur du laboratoire de l'hôpital, SRI.

La recherche de données concernant les événements transfusionnels a également été réalisée au sein de l'EFS pour permettre une meilleure exhaustivité de l'historique transfusionnel de chaque patient, via le logiciel médico-technique de l'EFS, à savoir le logiciel Labo - serveur pour toutes les données concernant le phénotype des patients, les données d'immuno-hématologie et de biologie moléculaire ; et le logiciel CTS - serveur pour toutes les données concernant l'historique transfusionnel propre à chaque patient.

Un fichier LibreOffice Calc version 5.1.6.2 a été créé permettant le relevé de ces données. Ces données cliniques et biologiques ont ensuite été anonymisées afin de garantir la confidentialité des données des patients. Seuls persistaient dans le fichier leur date de naissance et leur numéro d'anonymat.

Les données recueillies portaient sur différentes thématiques.

- Les données socio-démographiques : le sexe, l'âge, le lieu de naissance ainsi que le lieu de résidence.
- Les données cliniques : le type de drépanocytose, l'historique transfusionnel avec pour chaque transfusion, la date, le mode et les circonstances.
- Les données biologiques : à savoir le phénotype des patients, celui des CGR transfusés, la survenue d'une réaction immunologique (allo-immunisation ou auto-immunisation) avec la date de découverte de la première allo-immunisation. En ce qui concerne les CGR, nous n'avons pas pu les regrouper en épisodes transfusionnels.
- Les données liées à une HRPT : la date de survenue, le délai d'apparition des symptômes, le contexte précis, la notion d'allo-immunisation associée avec les différents anticorps retrouvés.

Toute transfusion ou échange anticipés était regroupés dans l'item « programmé ». Toute transfusion ou échange non prévus suite à une complication aiguë était regroupés dans l'item « urgence ». De plus, toutes les transfusions isolées étaient regroupées dans l'item « transfusion simple » et les transfusions associées aux saignées (échanges manuels) et érythrophérèse dans l'item « échange ».

La distinction entre échange manuel et érythrophérèse n'a pas pu être prise en compte. A

savoir qu'au CHAR, l'érythrophérèse a débuté en septembre 2014.

Nous avons également recueilli les noms des services dans lesquels ont eu lieu les transfusions. Avant l'ouverture du CID, les patients étaient suivis en HDJ adulte ou pédiatrique selon leur âge. Depuis l'ouverture du CID, les patients sont pris en charge autant que possible par ce service de jour dans le cadre du suivi ainsi qu'au cours des complications aiguës comme chroniques. En cas de prise en charge urgente en dehors des heures d'ouverture du CID, les patients sont pris en charge aux urgences. Les transfusions se font autant que possible au CID, par une équipe formée pour cette prise en charge spécifique. Si une hospitalisation s'avère nécessaire, les patients sont orientés en Pédiatrie ou à l'UMIT.

5. Analyse statistique

Le logiciel utilisé pour la réalisation des analyses statistiques descriptives était LibreOffice calc version 5.1.6.2.

En ce qui concerne la réalisation des analyses statistiques, le logiciel Stata version 2012 a été utilisé. Ces statistiques ont été réalisées avec l'aide du Pr ELENGA.

L'analyse univariée des données quantitatives a été réalisée par le test de Student lorsque la variable était normalement distribuée, et par le test de Wilcoxon (autrement appelé Mann Whitney) lorsque la variable n'était pas normalement distribuée. Les données qualitatives ont pu être analysées par le test de Chi-2 avec le calcul de l'Odds Ratio (OR), ou par le test exact de Fisher en cas d'effectifs inférieurs à cinq.

Les variables ressortant avec une p-value inférieure ou égale à 0,05 ont été incluses dans une analyse multivariée par régression logistique.

Concernant l'analyse des données de deux groupes appariés, nous avons également utilisé le test de Student ou le test de Wilcoxon adaptés.

Les résultats étaient exprimés sous la forme de moyennes et écart types, de pourcentages, d'Odds Ratio (OR) avec leur écart type en cas d'analyse univariée ou Odds Ratio ajusté (ORa) avec leur écart type en cas d'analyse multivariée, et un seuil de significativité défini par une p-value inférieure à 0,05. L'indication d'un intervalle de confiance n'est pas justifiée dans cette étude puisque qu'il ne s'agit pas d'un échantillon de population mais bien de toute la population drépanocytaire suivie au CID.

6. Éthique

Conformément à la législation en vigueur en France sur les études non interventionnelles,

nous n'avons pas soumis de protocole à un comité d'éthique mais simplement fait un engagement de conformité auprès de la CNIL. Le récépissé se trouve en annexe 1.

En effet, la CNIL a publié à ce jour plusieurs méthodologies de référence, dont la MR-004 qui vise les projets ne nécessitant pas réglementairement le recueil du consentement écrit de la personne concernée. Les projets qui respectent le cadre de référence ainsi établi sont dispensés d'une autorisation et peuvent être lancés après obtention d'un simple récépissé de la CNIL qui intervient 48h après avoir réalisé en ligne un engagement de conformité à l'une des méthodologies de référence.

Par ailleurs les bases de données hospitalières nous ayant permis de recueillir les comptes-rendus d'hospitalisations sont toutes notifiées à la CNIL, et les données biologiques au CHAR sont soumises à une non-opposition d'utilisation selon les habitudes de l'hôpital.

K. Résultats

1. Caractéristiques épidémiologiques de la population drépanocytaire

Au 1^{er} octobre 2016, 451 patients drépanocytaires étaient suivis au CID du centre hospitalier de Cayenne.

➤ Phénotype de l'hémoglobine

Parmi la population drépanocytaire du CID, 413 d'entre-eux, soit 91 % de la population drépanocytaire avait une drépanocytose SS ou SC, comme le montre la figure 5.

Phénotype de l'hémoglobine des patients drépanocytaires

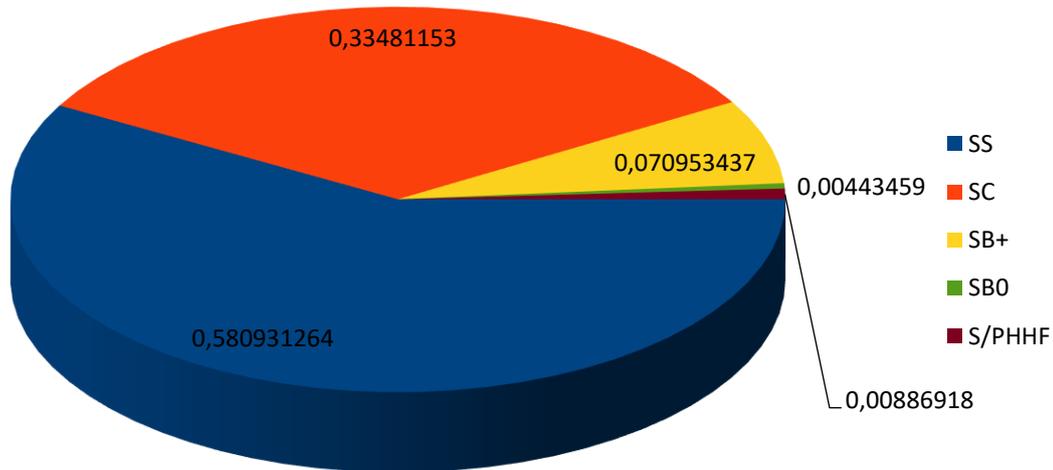


Figure : Répartition des patients selon le phénotype de l'hémoglobine (n = 451)

Le ratio SS/SC était de 1,76.

Pour la suite de l'analyse statistique, nous avons regroupé les phénotypes, à savoir le phénotype SS et SB° qui sont retrouvés chez 264 patients, et les autres phénotypes retrouvés chez 187 patients.

➤ Âge

La répartition des patients selon leur âge et leur sexe est détaillée dans la figure 6.

L'âge moyen de la population drépanocytaire était de 23,09 ans (avec un minimum à 6 mois et 21 jours et un maximum à 68 ans, un écart type de +/- 15,1).

194 patients (soit 43 %) étaient mineurs, dont 15 avaient moins de 2 ans (3%). 257 patients (soit 57%) étaient majeurs.

Pyramide des âges de la population drépanocytaire

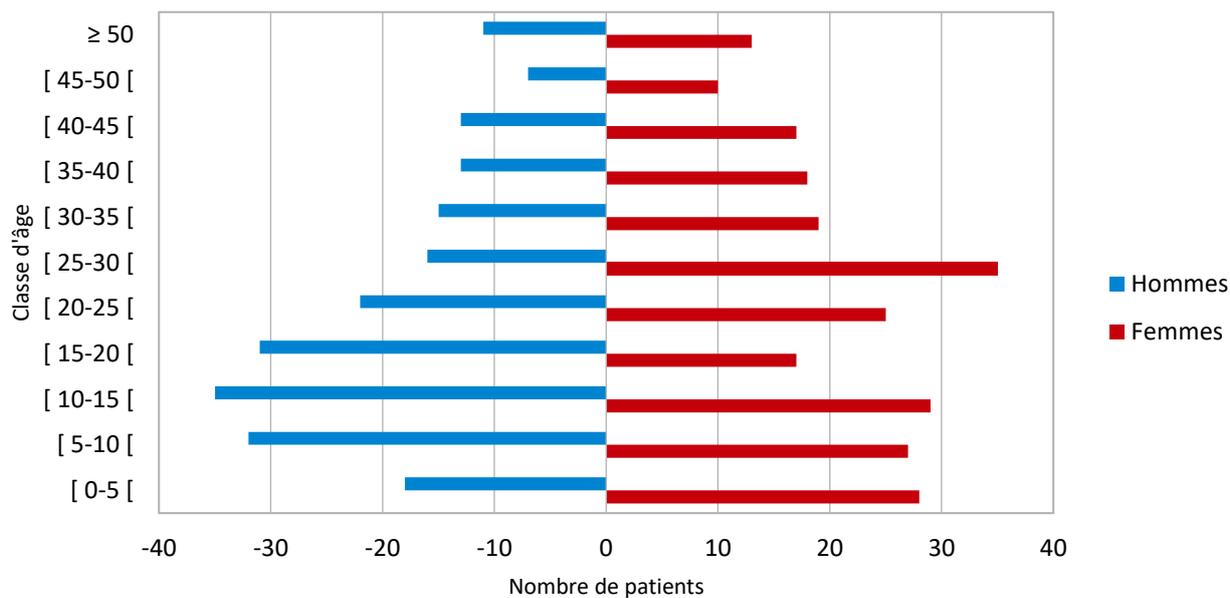
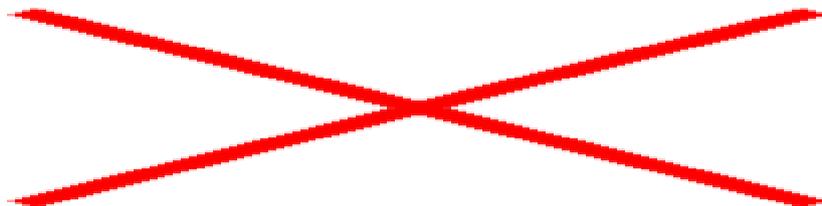


Figure : Répartition de la population drépanocytaire selon leur âge et leur sexe

➤ Sexe

La répartition des patients selon leur sexe est décrite dans le tableau 4.

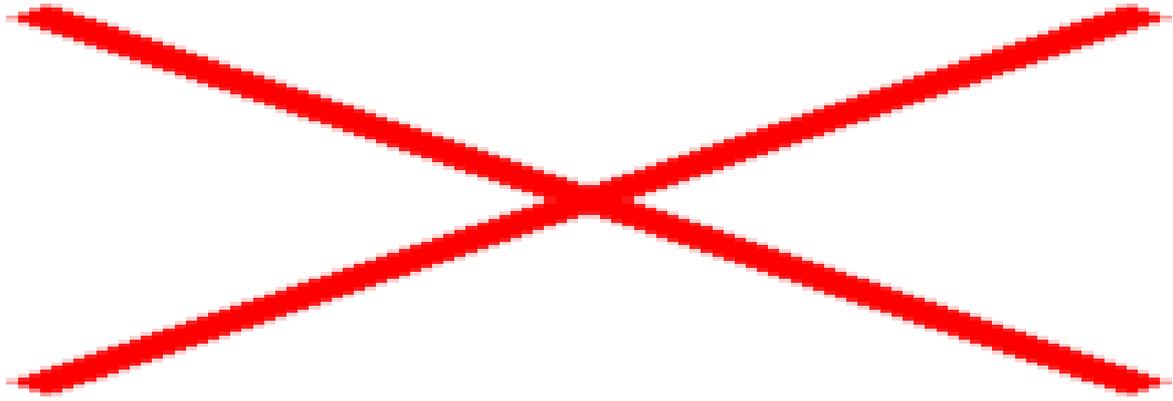
Tableau : Répartition des patients selon leur sexe



➤ Lieu de naissance – de vie

La répartition des patients drépanocytaires selon leur lieu de naissance et de vie est détaillée dans le tableau 5.

Au total, 91 % de la population drépanocytaire vit sur le Littoral et 9 % aux abords des Centres Délocalisés de Prévention et des Soins (CDPS).



➤ Phénotype des patients

La figure 7 décrit la répartition des patients selon leur groupe sanguin ABO. Pour 23 patients, le groupe sanguin n'avait pas été réalisé. Il s'agissait de patients exclusivement non-transfusés.

Groupes ABO des patients drépanocytaires

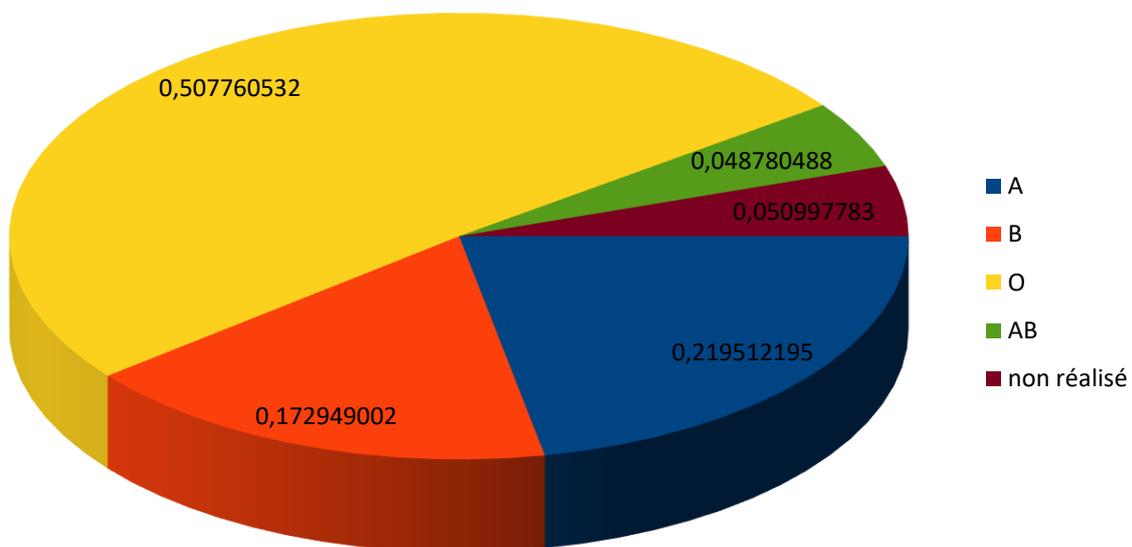
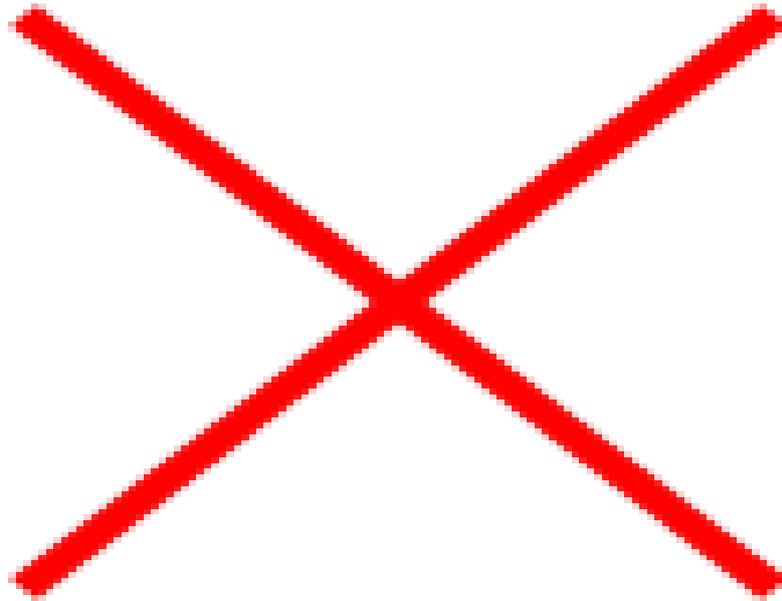


Figure : Répartition des patients drépanocytaires selon leur groupe sanguin ABO (n = 451)

Comme le montre le tableau 6, 69 % des patients étaient de groupe O+ ou A+. Plus de 50 % des patients avaient un phénotype RH/KEL D+C-E-c+e+K-.



Au total, pour 362 patients (soit 80%), un phénotype groupe RH/KEL ainsi qu'un phénotype élargi complet avaient été réalisés (sur les systèmes Duffy, Kidd, MNS et Lewis). Certains patients avaient des phénotypes incomplets ou non réalisés.

En ce qui concerne le phénotype élargi, nous avons mis en évidence différents profils :

- dans le système Duffy, le profil Fya- Fyb- a été retrouvé chez 299 patients (soit 66% des patients) ;
- en ce qui concerne le système Kidd, c'est le profil Jka+ Jkb- qui était le plus représenté : 213 patients (47%). A savoir que l'antigène Jka était présent chez 355 patients ;
- dans le système MNS, c'est le profil S- s+ qui a été retrouvé chez 297 patients (66%) ;
- et pour finir, l'antigène Lea du système Lewis était absent chez 319 patients.

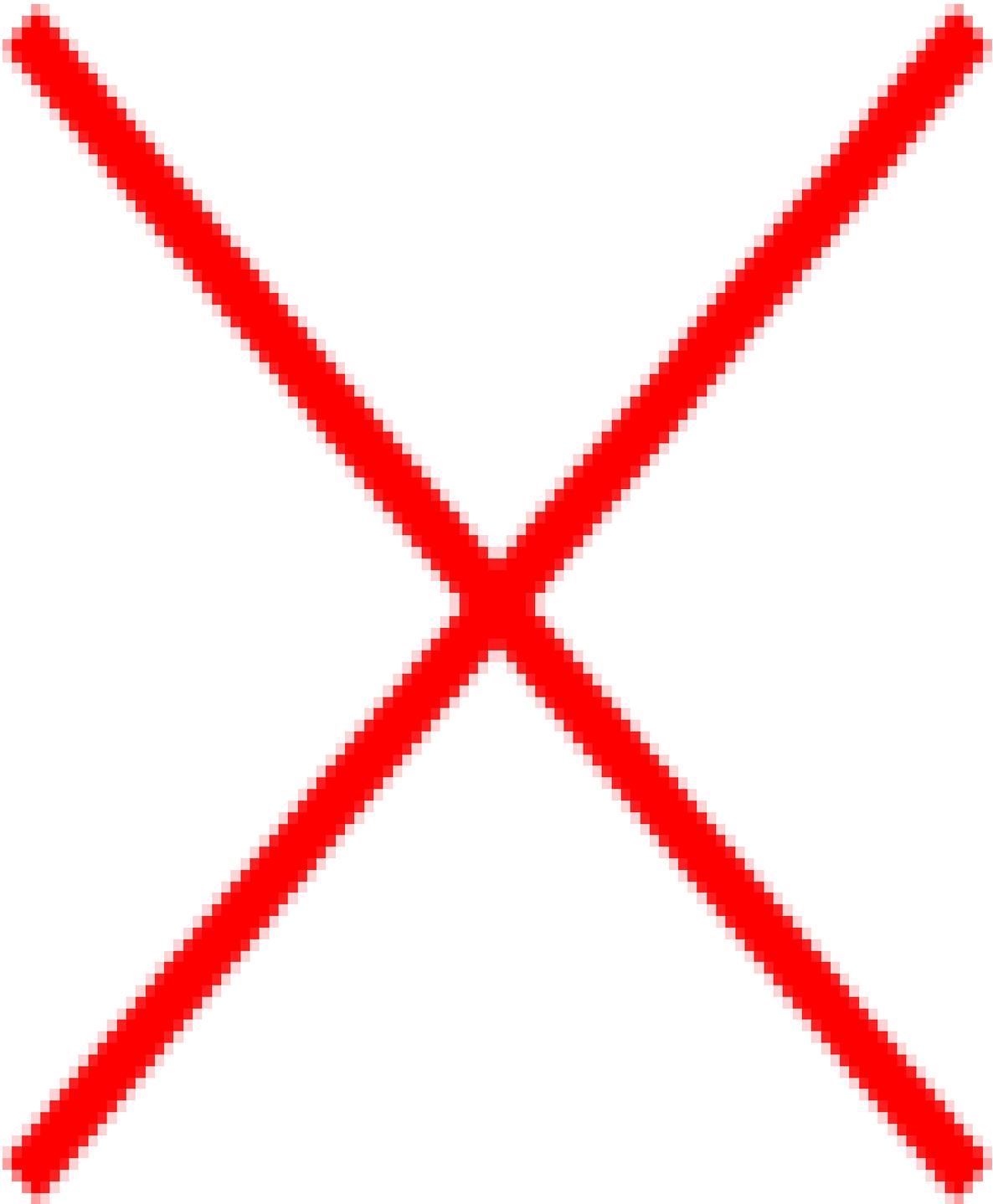
Seuls 148 patients ont bénéficié d'une recherche d'un antigène variant ou d'un phénotype rare par biologie moléculaire, soit 33 %. Ce taux est retrouvé à 40 % chez les patients drépanocytaires transfusés. Chez les patients non transfusés ou peu transfusés (<30 CGR), seuls 132 d'entre-eux (soit 33%) ont eu cette recherche. Rapporté aux seuls patients peu transfusés, ils étaient 103 (soit 42%).

➤ Transfusion

66 % de la population drépanocytaire (soit 298 patients) était transfusée avec au moins un CGR, alors que 34 % de la population n'avait jamais été transfusée (soit 153 patients).

➤ Réaction immunologique

Parmi les patients drépanocytaires, 21 avaient au moins un auto-anticorps dans leur historique (4,66 % de la population) et 74 patients avaient au moins un allo-anticorps (16,4% de la population). Les types d'anticorps retrouvés lors de réactions immunologiques sont détaillés dans le tableau 7.



Au total :

- 37 patients n'ont développé qu'un seul allo-anticorps ;

- 14 patients ont développé deux anticorps différents dont au moins un allo-anticorps ;
- 23 patients ont développé trois anticorps différents ou plus, dont au moins un allo-anticorps.

L'évolution du nombre d'allo-immunisations dans le temps est marquée par une hausse de ces événements comme le montre la figure 8.

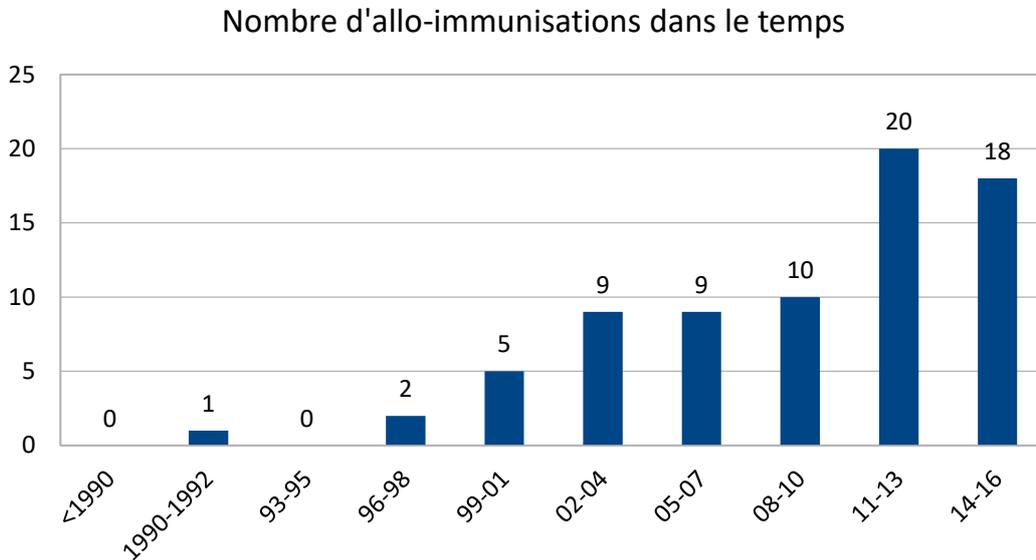


Figure : Répartition des allo-immunisations dans le temps

En parallèle, la consommation de CGR augmentait dans le temps au sein de la population drépanocytaire, comme le montre la figure 9.

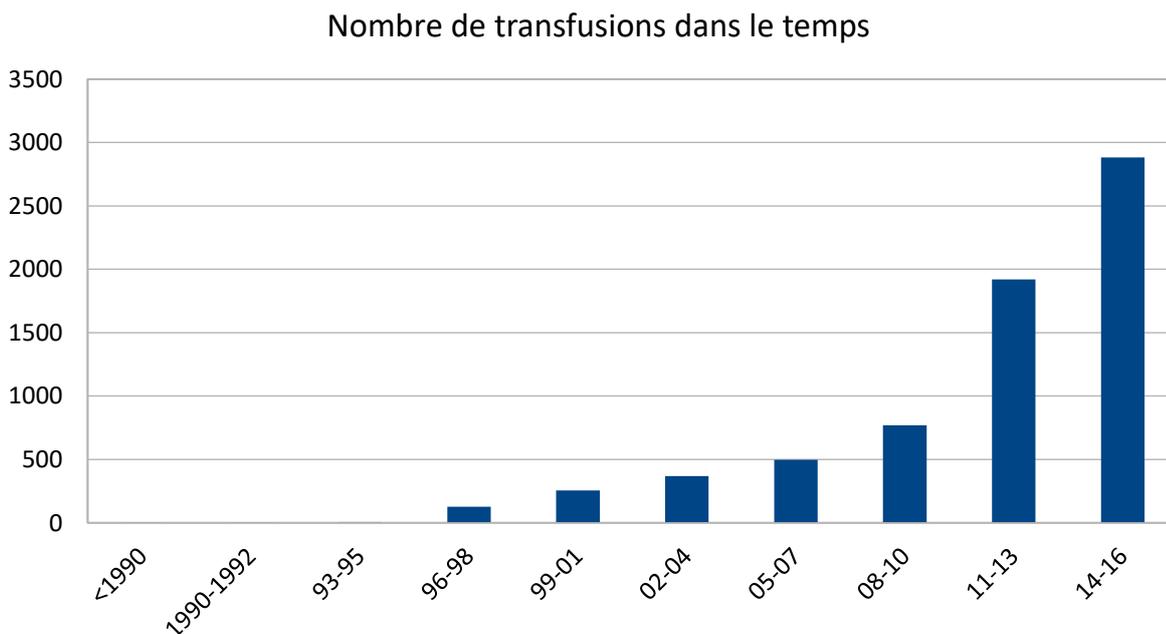


Figure : Répartition du nombre de CGR transfusés dans le temps

2. Profil des patients transfusés - comparaison avec non transfusés

Le nombre de patients drépanocytaires ayant eu au moins une transfusion était de 298.

26 patients ont été transfusés d'un seul CGR, soit 8,7 % de la population transfusée.

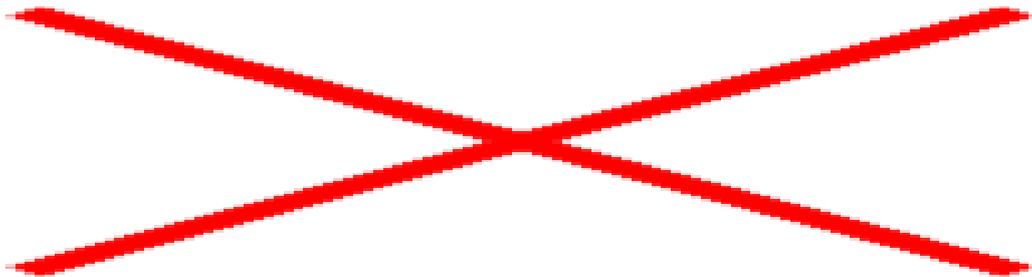
Au total, 161 patients ont reçu moins de 10 CGR, soit 54 % de la population transfusée.

137 patients ont reçu 10 CGR ou plus, soit 46 % de cette même population.

Le nombre de CGR moyen reçu par patient transfusé était de 23 CGR, avec un minimum de 1 CGR et un maximum de 461 CGR, un écart type de 40,77.

Le nombre de patients en programme d'échanges transfusionnels était de 59, soit 19,8 % de la population drépanocytaire transfusée.

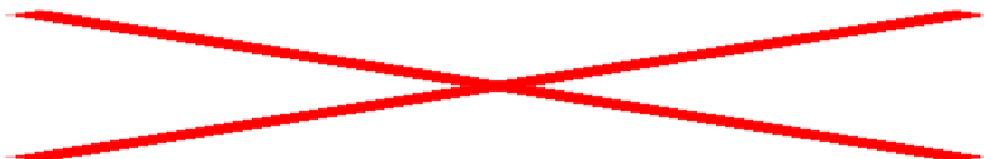
Le tableau 8 montre un nombre moyen de CGR transfusés qui était plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Cependant le test statistique utilisé ne retrouvait pas de différence significative puisque la p-value était de 0,75.



Comme le montre la figure 10, la répartition des types de drépanocytose était significativement différente selon que les patients étaient transfusés ou non, avec une p-value inférieure à 0,001 (tableau 9).

82 % des patients drépanocytaires SS étaient transfusés.

Figure : Répartition des phénotypes de l'hémoglobine



Comme le montre le tableau 10, la proportion des patients transfusés vivants en communes n'était pas statistiquement différente de celle des patients vivants sur le littoral.

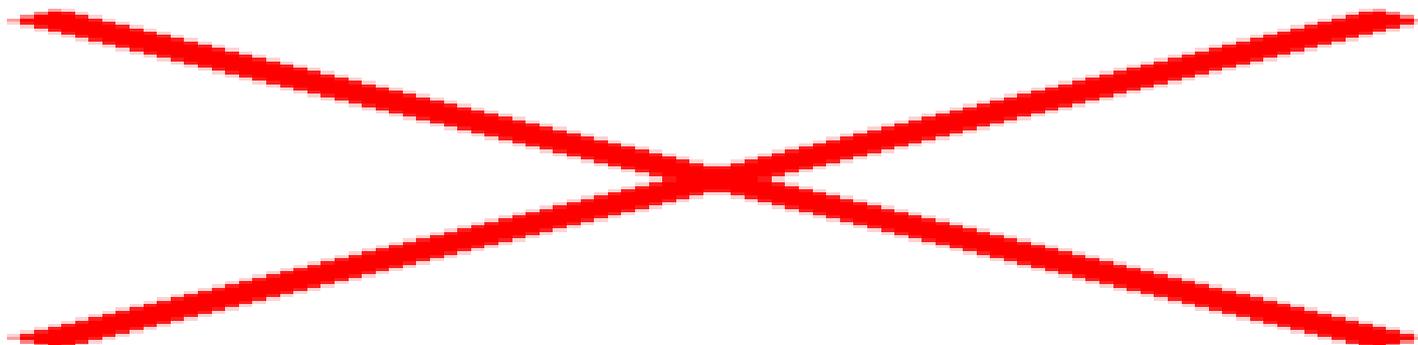
Tableau : Comparaison des patients transfusés ou non selon leur lieu de vie



Nous avons également comparé les patients transfusés ou non selon leur groupe sanguin ABO, aucune différence significative n'a été retrouvée (p-value = 0,3). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre ces deux groupes sur la fréquence du phénotype le plus répandu (D+C-E-c+e+K-), la p-value était de 0,165.

Le Tableau 11 compare les patients transfusés et non transfusés selon leur âge et leur sexe. Il décompte également le nombre d'allo-immunisation.

Tableau : Comparaison des patients transfusés et non transfusés



51 % des patients mineurs étaient transfusés contre 77 % pour les majeurs.

Au total, 16,4 % des patients drépanocytaires étaient allo-immunisés et plus précisément, 23 % de la population drépanocytaire transfusée était allo-immunisée.

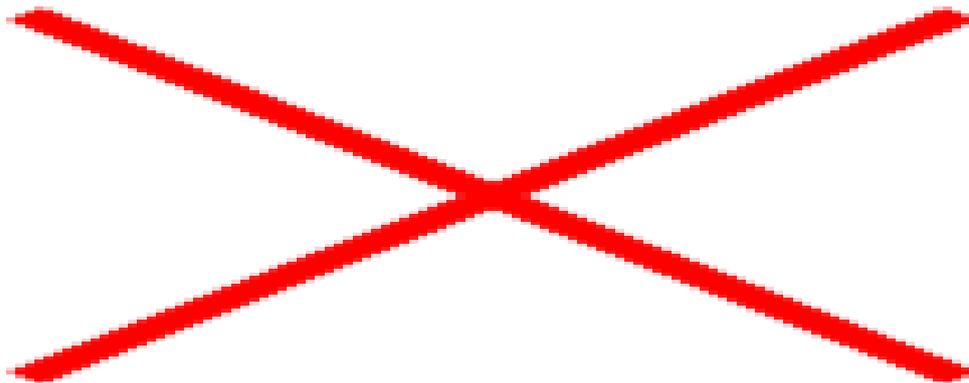
3. Étude des CGR transfusés

Nous avons comptabilisé un total de 6834 CGR transfusés.

La figure 11 permet de comparer l'utilisation des CGR selon le groupe sanguin ABO en fonction de celui des patients, le test statistique utilisé retrouvait une différence significative avec une p-value inférieure à 0,001. Le tableau 12 compare de façon plus précise le groupe sanguin associé au rhésus.

Figure : Comparaison des groupes sanguins ABO entre les patients transfusés et les CGR

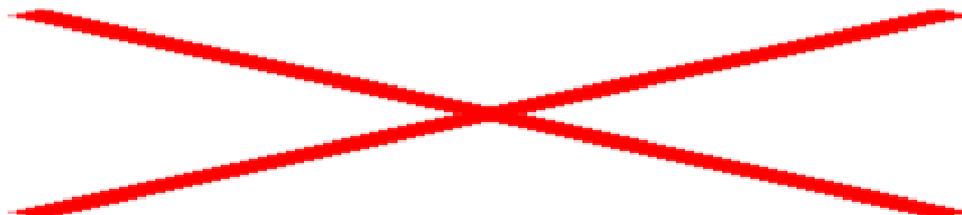
Tableau : Comparaison du groupe sanguin - RHD entre patients transfusés et CGR



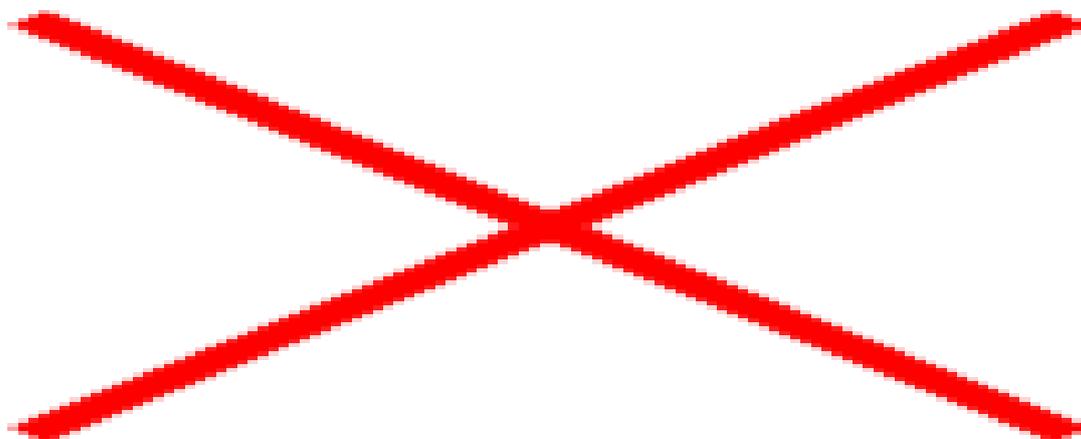
Aucune incompatibilité ABO n'a été retrouvée.

76 incompatibilités ont été retrouvées au sein du système RH/KEL.

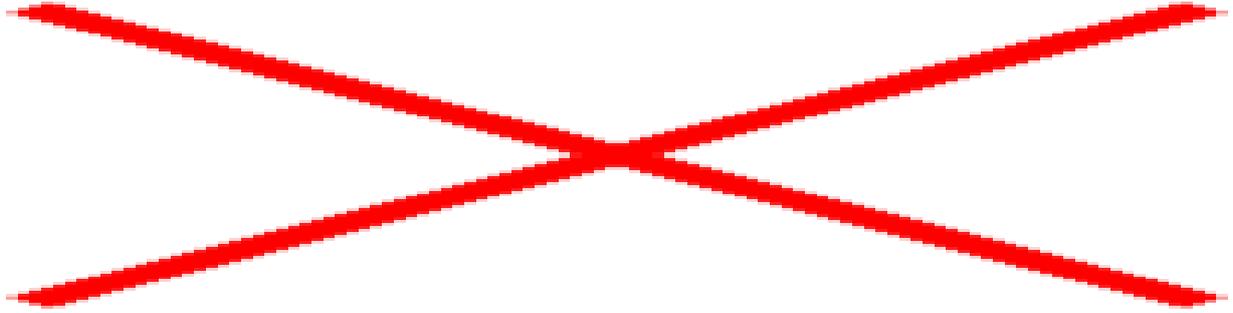
Le tableau 13 compare le phénotype RH/KEL le plus retrouvé au sein de la population drépanocytaire par rapport à l'utilisation des CGR.



Le tableau 14 détaille les types de transfusions réalisées, en échange transfusionnel ou en transfusion simple, et informe sur le mode de transfusion, en urgence ou de façon programmée. Un peu plus de 8 % (565 CGR) des CGR transfusés l'ont été dans un contexte de grossesse.

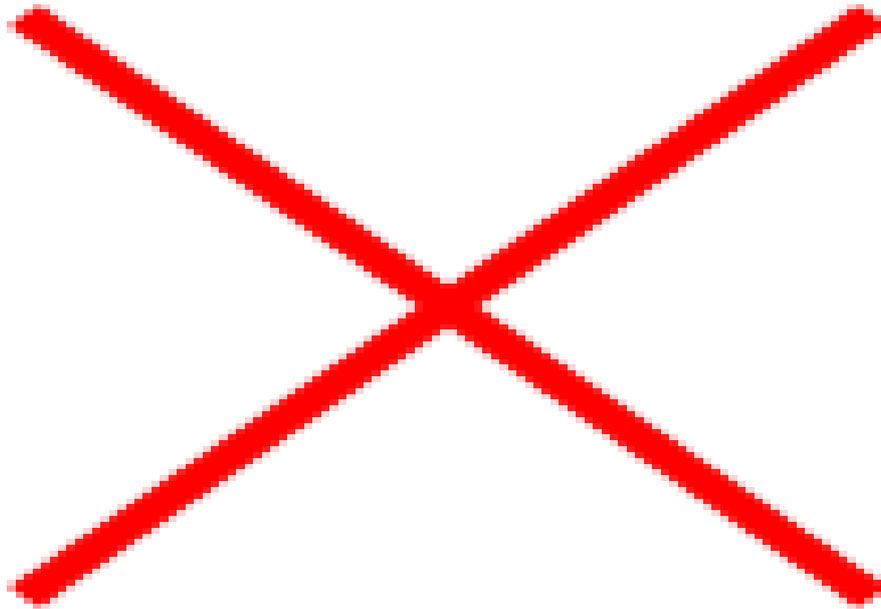


Le tableau 15 détaille le contexte transfusionnel. Un même CGR pouvait être transfusé dans un contexte infectieux associé à une CVO par exemple.



Au total, 365 CGR ont été transfusés au cours ou dans les suites immédiates d'une grossesse, soit 11 % des CGR transfusés. Plus précisément, 7 % (soit 307 CGR) ont été transfusés dans le cadre du suivi de la grossesse, et 4 % (soit 58 CGR) dans le cadre de complications au cours d'une grossesse ou dans les suites immédiates.

Les différents services du CHAR où ont eu lieu les transfusions sont répertoriés dans le tableau 16. Le service de pédiatrie, d'HDJ adultes et du CID sont les services les plus gros pourvoyeurs de transfusions.



544 CGR ont été transfusés en dehors du CHAR, et aucune information n'a été retrouvée quant au lieu de transfusion pour 361 CGR.

4. Profil des patients allo-immunisés

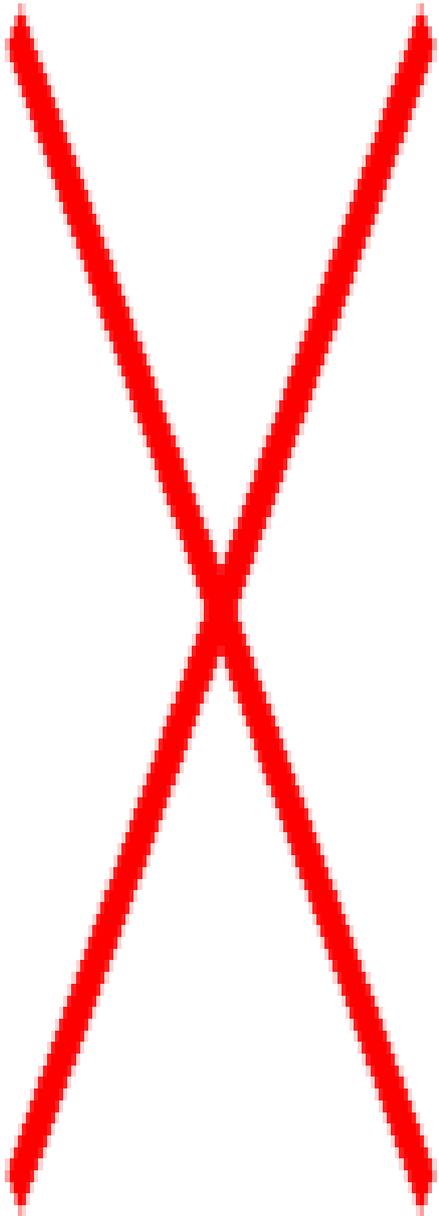
Nous n'avons décrit ici que la population de patients allo-immunisés et transfusés. Sur les 298 patients transfusés, 68 étaient allo-immunisés, soit 23 % des patients transfusés.

➤ Types d'anticorps retrouvés :

Au total 134 allo-anticorps ont été retrouvés au cours d'une allo-immunisation, ils sont détaillés dans le tableau 17. Les anticorps du système Lewis étaient souvent retrouvés ensemble (LE1, LE2, LE3).

21 patients (soit 7% des patients transfusés - 31 % des patients allo-immunisés) avaient au moins un allo-anticorps réputé dangereux, à savoir les anticorps anti-Jk^b (JK2), anti-S (MNS3) et anti-Fy^a (FY1).

Tableau : Type d'anticorps retrouvés lors d'une allo-immunisation



Parmi les 68 patients allo-immunisés, 10 d'entre-eux avaient au moins un auto-anticorps associé.

- Phénotype de l'hémoglobine

Aucune différence significative en terme de phénotype de l'hémoglobine n'a été retrouvée entre les patients allo-immunisés ou non, comme le montre le tableau 18.



➤ Phénotype des groupes sanguins

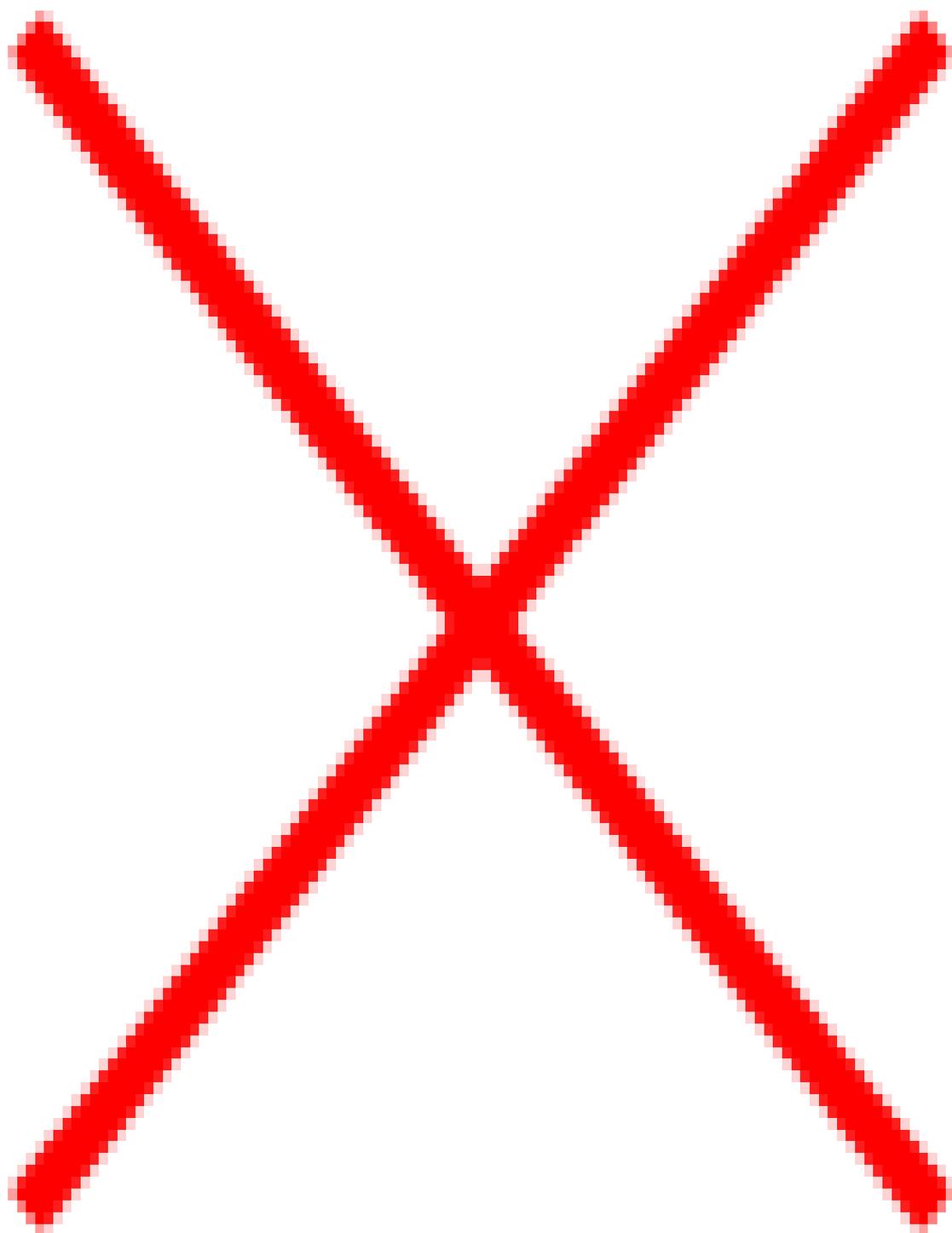
Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients en terme de groupe ABO (p-value = 0,17) ; il n'y avait pas non plus de différence significative par rapport au phénotype le plus fréquemment rencontré : D+C-E-c+e+K- (p-value = 0,59).

La recherche par biologie moléculaire d'antigènes variants et de phénotype rare a été réalisée chez 37 des patients allo-immunisés, soit 54 %. Parmi les patients allo-immunisés peu transfusés (<30CGR), cette recherche par biologie moléculaire a été réalisée chez 28 patients (soit 51 %).

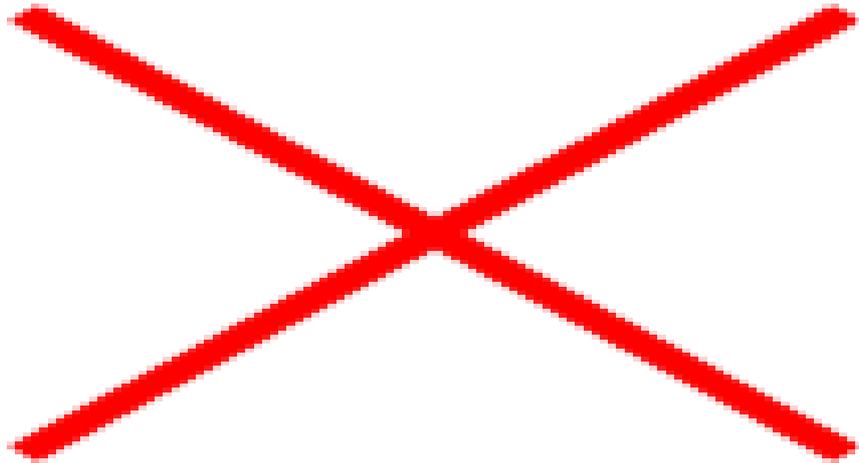
➤ Autres caractéristiques épidémiologiques et contextes transfusionnels

Nous avons comparé la population immunisée à celle non immunisée comme le montre le tableau 19. Les patients allo-immunisés étaient statistiquement transfusés avec plus de CGR et en contexte d'urgence, sous forme de transfusion simple (par opposition à l'échange transfusionnel).

25 % des patients allo-immunisés étaient en programme d'échanges transfusionnels versus 18 % chez les patients non allo-immunisés, mais cette différence n'était pas significative d'après le test statistique utilisé.



Nous avons comparé en analyse multivariée par régression logistique les caractéristiques qui étaient statistiquement différentes d'un groupe à l'autre. Seul le nombre moyen de transfusions simples était statistiquement différent entre les groupes comme le montre le tableau 20.

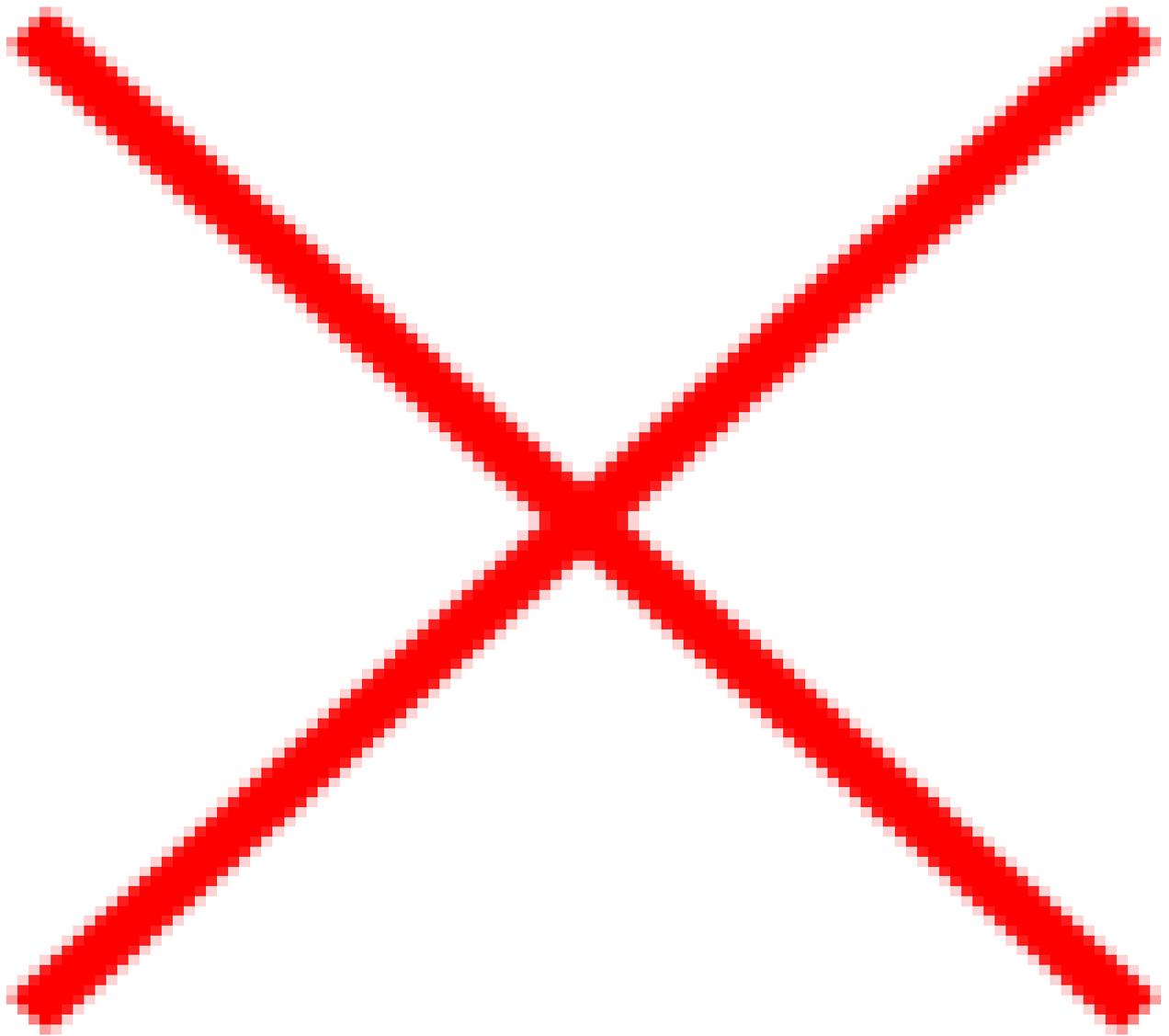


- Comparaison de la prise en charge transfusionnelle avant et après l'événement d'allo-immunisation.

Lors du 1^{er} épisode d'allo-immunisation, les patients avaient une moyenne d'âge de 20 ans (min : 1an, max : 61ans, écart type 1,71).

Ils avaient reçu 7,15 CGR en moyenne avant l'allo-immunisation, puis 18,65 CGR en moyenne après l'allo-immunisation.

Après l'épisode d'allo-immunisation, les patients étaient statistiquement plus transfusés en nombre de CGR dans le cadre d'échange transfusionnel, et de façon programmée, mais aussi dans le cadre de transfusion simple, comme le montre le tableau 21.



5. Profil des patients ayant eu une HRPT

Parmi notre population de patients drépanocytaires, 13 d'entre-eux ont développé une HRPT, soit 4,4 % de la population transfusée.

- Phénotype de l'hémoglobine : dix d'entre-eux avaient une drépanocytose SS et trois d'entre-eux avaient une drépanocytose SC. Ces derniers patients SC étaient exclusivement des femmes enceintes.
- Âge lors de l'HRPT : les patients avaient en moyenne 29 ans lors de l'épisode d'HRPT (minimum : 12 ans ; maximum : 52 ans)
- Sexe ratio : nous avons retrouvé une fréquence élevée de femmes chez ces patients. En effet 9 femmes ont développé une HRPT contre 4 hommes.

- Contexte de grossesse : parmi ces 9 femmes, cinq d'entre-elles étaient enceintes ou venaient d'accoucher. Deux de ces femmes enceintes étaient en programme d'échanges transfusionnels, l'une d'elles n'a développé aucun anticorps. Pour les autres femmes, les transfusions n'étaient pas programmées.
- Lieu de vie : au total, onze patients vivaient sur le littoral, contre deux en CDPS. Il est à noter que cinq de ces patients sont nés sur le littoral, contre un seul en CDPS. Six autres patients sont nés à l'étranger (Amérique du Sud et Haïti). Le lieu de naissance n'a pas été retrouvé dans les dossiers pour un patient.
- Groupe sanguin : La répartition des groupes sanguins ABO est détaillée dans la figure 12. Au total, onze patients avaient un rhésus négatif, contre deux qui avaient un rhésus positif. Le phénotype le plus retrouvé était : D+C-E-c+e+K- (chez 6 d'entre-eux).

Répartition des patients ayant eu une HRPT selon leur groupe ABO

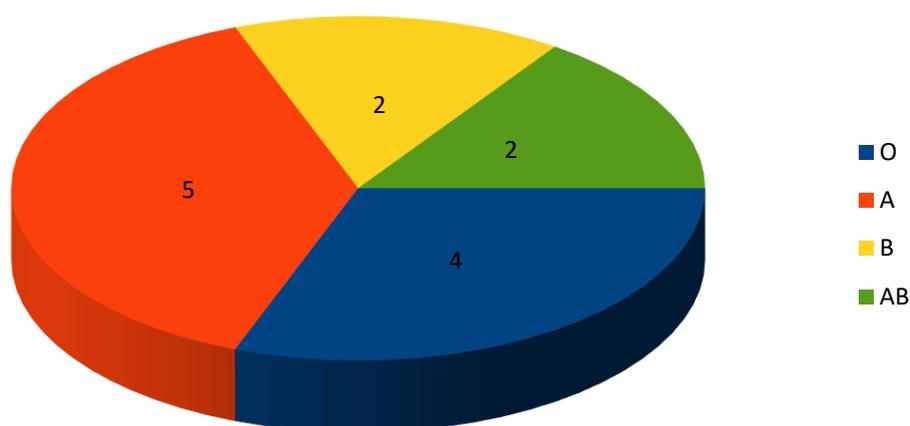


Figure : Groupes sanguins ABO des patients ayant eu une HRPT

- Programme d'échanges transfusionnels : trois patients ayant développé une HRPT ont eu un programme d'échanges transfusionnels.
- Année de survenue de l'HRPT : la figure 13 illustre l'évolution des événements d'HRPT dans le temps.

Année de survenue de l'HRPT

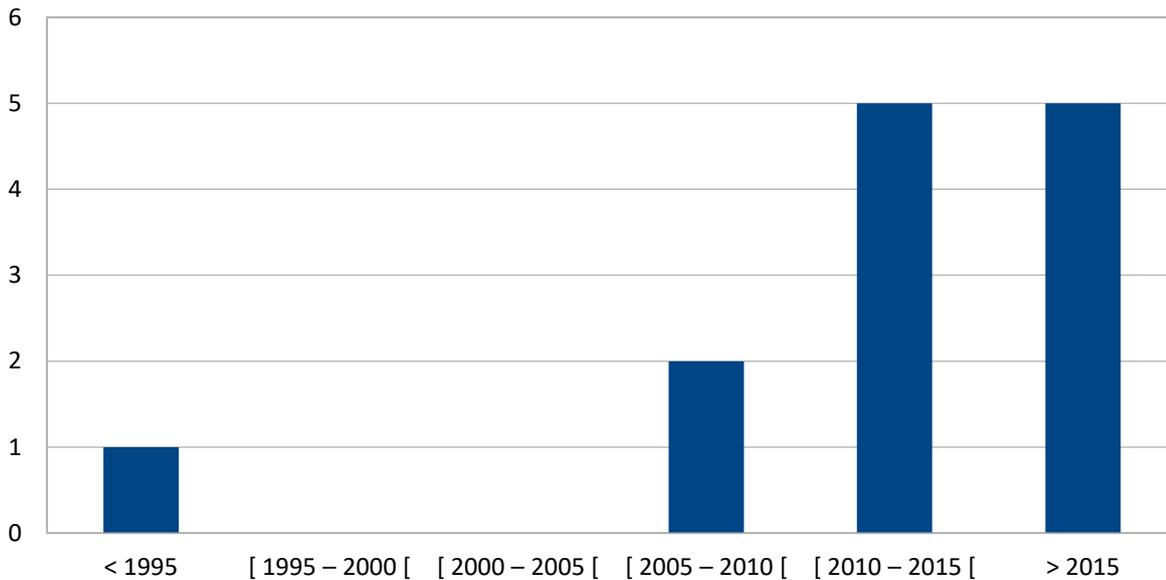


Figure : Répartition des HRPT selon leur année d'apparition

- Nombre de CGR transfusés avant la survenue d'une HRPT : la figure 14 illustre le nombre de CGR transfusés par patients avant l'épisode d'HRPT. À noter que pour un des patients cette information n'a pas été retrouvée.

Nombre de CGR transfusés par patient avant l'HRPT

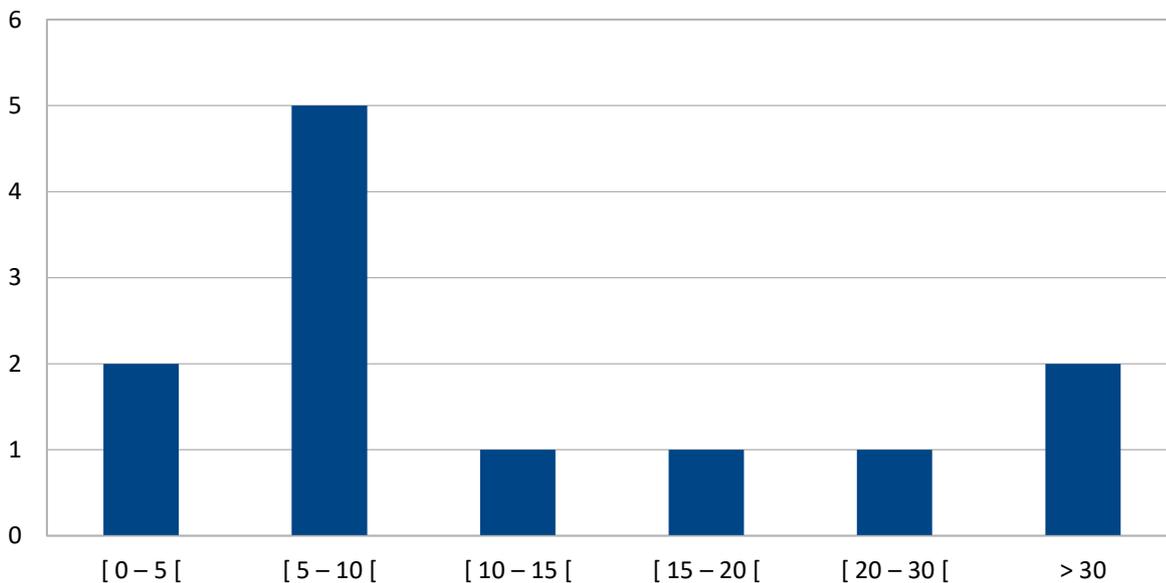


Figure : Nombre de CGR transfusés par patient avant la survenue d'une HRPT

- Contexte d'allo-immunisation : onze patients ont développé des anticorps, les deux autres n'ont pas été allo-immunisés. Parmi ces onze patients, tous avaient un allo-anticorps et deux d'entre-eux avaient un auto-anticorps associé. Ces auto-anticorps

étaient un anti-RH5 (e), associé pour l'un des deux à un autre auto-anticorps en quantité insuffisante pour être identifié.

La figure 15 illustre la répartition des patients selon le nombre d'allo-anticorps développés.

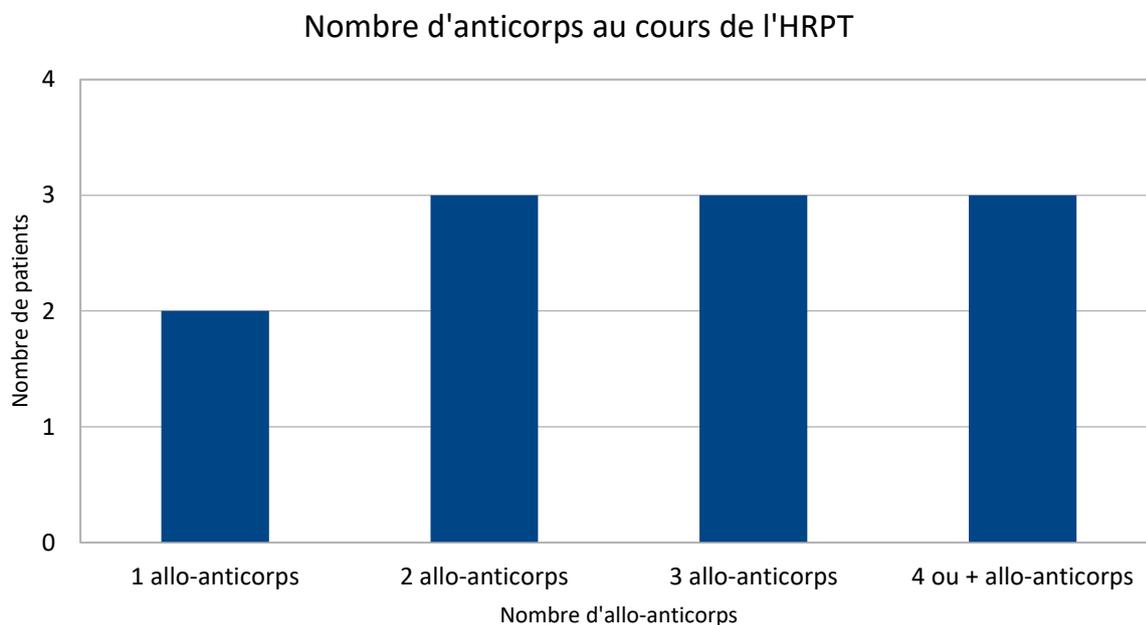
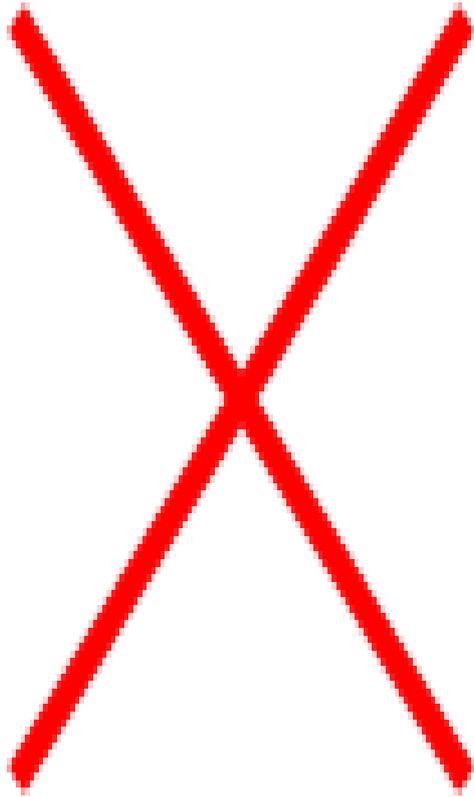


Figure : Répartition des patients ayant eu une HRPT selon le nombre d'allo-anticorps

Le tableau 22 détaille les différents allo-anticorps retrouvés. On remarque que les anticorps réputés dangereux étaient un peu plus présents que les autres. Parmi les patients hémolysés, 6 avaient un allo-anticorps réputés dangereux.



- Récidive de l'HRPT après un 1^{er} épisode : c'est le cas pour deux patients. Cette récurrence a eu lieu au cours de la même année, dans les suites immédiates du 1^{er} épisode pour l'un, 2 mois plus tard pour l'autre. Ce dernier a dû être transfusé de deux CGR dans la prise en charge d'un STA. Cette transfusion s'est réalisée sous immunosuppresseur, mais le patient a présenté une réaction allergique au rituximab, il a donc été mis sous polaramine et corticoïdes.

Nous avons comparé le groupe de patients ayant présenté une HRPT par rapport aux autres patients transfusés en terme de phénotype de l'hémoglobine, de phénotype érythrocytaire, de sexe, d'âge et de nombre de CGR transfusés. Seule la moyenne d'âge au jour du recueil de données était significativement plus élevée ($p = 0,017$) chez les patients ayant eu une HRPT : 34,5 ans (écart type : 13,6 ans) pour les patients hémolysés versus 24,8 ans (écart type : 14,1 ans) pour les autres.

PARTIE III : DISCUSSION

L. Caractéristiques de la population drépanocytaire

1. Caractéristiques épidémiologiques

Notre population de patients drépanocytaires semble similaire avec la population des patients drépanocytaires habituelle; l'âge correspond à la jeunesse habituelle des patients drépanocytaires ; la forme homozygote SS est la plus représentée. On remarque tout de même une proportion plus élevée de la forme SC dans notre étude comparée à celle retrouvée dans la littérature portant sur la France, les Antilles et les pays d'Amérique du Sud et centrale. (18,48)

En effet, dans notre étude, le ratio SS/SC était de 1,76, versus un ratio entre 2,7 et 3,2. Mais cette proportion est retrouvée dans les résultats du dépistage néonatal en Guyane donnés par l'AFDPHE de 2017 et depuis l'origine du dépistage en 1992. (9,11,49,50)

De plus, cette proportion est sensiblement la même que celle retrouvée en Guadeloupe d'après l'étude de Turdu et al. (32)

Cette fréquence plus élevée de drépanocytose SC aux Antilles françaises et en Guyane pourrait être expliquée par une origine différente des populations (l'hémoglobine C est plus fréquente en Afrique de l'Ouest notamment au Ghana) (51)

Nous pouvons aussi envisager que cette proportion pourrait être expliquée par le design de notre étude. En nous appuyant sur la file active du CID et non sur les consultations sur une durée limitée, nous avons également inclus des patients consultant très peu le service du fait d'une symptomatologie peu marquée, ne venant ainsi qu'en cas de nécessité. Des patients probablement moins pris en compte dans les autres études.

Nous avons pris le parti de regrouper d'une part les phénotypes de l'hémoglobine SS et SB° ensemble, et d'autre part les phénotypes SC, SB+ et S/PHHF du fait des mêmes manifestations cliniques de ces phénotypes, et du peu d'effectifs retrouvés chez les patients S-béta thalassémiques ou avec persistance de l'hémoglobine foétale. (52)

2. Caractéristiques phénotypiques

Les caractéristiques de la population drépanocytaire en terme de phénotype RH/KEL étaient comparables à celles décrites dans différentes études. (4,35)

La répartition des groupes sanguins ABO était la même que celle observée chez les patients drépanocytaires suivis à l'hôpital Henri-Mondor ; le phénotype RH le plus fréquemment retrouvé chez les patients drépanocytaires est D+ C- E- c+ e+ K-. (4,5,35)

Et tout comme décrits dans les données de la littérature, les antigènes Fya, Jkb et S étaient peu exprimés dans notre population. Ces antigènes seraient bien plus exprimés dans la population caucasienne. (4,35)

3. Proportion de patients drépanocytaires transfusés

Dans notre étude, 60 % de la population drépanocytaire était transfusée. Ce pourcentage est souvent plus élevé dans la littérature, mais identique à celui annoncé par Turdu et al. en Guadeloupe. (23,32,33)

Selon Chou et al, pas loin de 90 % des patients drépanocytaires adultes ont été transfusés au moins une fois, versus 77 % dans notre étude. (23)

Ce résultat laisse à penser que le nombre de patients transfusés est sous évalué. Nous pouvons supposer que du fait des mouvements de population, de la barrière de la langue et de l'absence de base de données nationale concernant les transfusions, il y ait une perte d'information concernant les épisodes transfusionnels.

Une autre donnée pourrait expliquer ce taux de patients transfusés : la proportion de patients SC plus importante que dans la littérature. En effet le recours à la transfusion dans la prise en charge du patient drépanocytaire SC est moins fréquent que dans la prise en charge des patients drépanocytaires SS.

Le recours et l'efficacité de l'Hydroxyurée pourrait également expliquer ce taux, facteur qui n'a pas été étudié dans notre étude.

4. Réaction immunologique au sein de la population drépanocytaire

Lors du recueil de données, nous avons constaté que quelques patients étaient allo-immunisés alors que nous n'avions retrouvé aucun antécédent transfusionnel dans leur dossier. De plus l'étude de l'allo-immunisation nous a permis de détecter certaines allo-immunisations antérieures aux épisodes transfusionnels. C'est pour cette raison que nous avons étudié l'allo-immunisation et l'auto-immunisation au sein de toute la population drépanocytaire.

Nous avons supposé qu'il y avait une perte d'information concernant l'événement transfusionnel, du fait des mouvements de la population dans les autres régions françaises ou à l'étranger.

5. Evolution du nombre de transfusions dans le temps

Nous avons constaté que le nombre de CGR transfusés augmentait dans le temps, ce qui

s'expliquerait par l'augmentation du nombre d'épisodes transfusionnels avec l'âge, puisque plus la pathologie évolue, plus elle risque de se compliquer et donc de nécessiter un recours à la transfusion. De plus, le nombre de CGR par épisode transfusionnel devrait augmenter avec l'âge puisque les besoins augmentent avec le poids.

Il est à noter également que la prise en charge des patients drépanocytaires a évolué ces dernières années avec un recours plus fréquent à la transfusion, et notamment dans le cadre d'échanges transfusionnels, ce qui serait également un des facteurs d'augmentation de la consommation en CGR dans le temps. (21)

M. Profil des patients transfusés - Comparaison avec les patients non-transfusés

Dans notre étude, les patients drépanocytaires SS étaient plus souvent transfusés que les patients drépanocytaires SC. Cette proportion est similaire à celle retrouvée dans la littérature, tout comme la moyenne d'âge, le phénotype de l'hémoglobine, le phénotype érythrocytaire ainsi que le sexe ratio.(22,32)

N. Études des CGR transfusés

Comme expliqué plus haut, il n'existe pas de base de données nationale pour les receveurs, actuellement la base de données est régionale ce qui implique une perte des données lors des déplacements des patients en métropole. Il en va de même pour les transfusions réalisées dans les pays d'origine des patients immigrés.

Pour certains CGR transfusés, aucune information n'a été retrouvée quant au lieu de transfusion. Il s'agit probablement de CGR transfusés dans les autres hôpitaux de Guyane ou aux Antilles avant que le dossier transfusionnel des patients de l'EFS ne se régionalise.

Les résultats de notre étude montrent que beaucoup de CGR de groupe O sont utilisés (65%), soit 12 % de plus que le taux de patients de groupe sanguin O dans notre population drépanocytaire. Cela pourrait être expliqué par la logistique transfusionnelle particulière à la Guyane impliquant un recours trop fréquent à des concentrés de groupe O. D'après une évaluation réalisée à l'EFS de Cayenne en 2016, la surreprésentation des CGR de groupe O avait également été décrite. Il semblerait que l'hypothèse d'une imputabilité à l'usage du dépôt de sang d'urgences du CHOG ait été formulée, de par son utilisation comme dépôt de délivrance. (données non publiées)

Les CGR de phénotype O- étaient utilisés dans près de 20 % des cas, ce qui conforte cette hypothèse.

Il est à noter que la faible fréquence du phénotype D+ C- E- chez les donneurs caucasiens

entraîne un détournement fréquent de CGR de phénotype D-, eux-même peu disponibles en raison de leur stockage et de leur utilisation dans les dépôts d'urgence pour des patients d'autres groupes et phénotypes. Par exemple, en Île-de-France, dans près de 20 % des cas les patients drépanocytaires de phénotype D+ C- E- reçoivent des CGR D- C- E-. (4,29,35)

Il semblerait qu'il n'y ait pas de difficultés d'approvisionnement en produits sanguins labiles (PSL) en Guyane d'après l'EFS, mis à part un délai supplémentaire pour leur acheminement. En revanche, la provenance des PSL est modulable selon les besoins immunologiques, ce qui permet une adéquation phénotypique optimisée.

Dans notre étude les services les plus grands pourvoyeurs de transfusions étaient le service du CID, celui de l'HDJ Adultes et celui de pédiatrie, contrairement au service d'urgences. Ceci est expliqué par la politique de l'établissement à savoir une prise en charge de ces patients par le service spécialisé autant que possible et donc un recours moindre au service des urgences, uniquement aux horaires de fermeture du CID.

Les besoins en CGR sont en augmentation constante en raison du nombre croissant de la population suivie mais aussi de l'augmentation des besoins individuels par patients par la mise en place de programmes transfusionnels au long cours. Comme nous pouvons nous y attendre, la proportion de CGR transfusés dans le cadre d'un échange transfusionnel et de façon programmée était importante. Il est recommandé de transfuser des CGR peu conservés chez ces patients

dépendants de leur support transfusionnel, moins de 15 jours en règle générale. Les GR « frais » permettent une meilleure efficacité transfusionnelle et ainsi d'augmenter le délai entre les épisodes transfusionnels. De plus, une étude chez la souris a montré un impact de l'âge des GR sur l'allo-immunisation. (29,53)

O. Profil des patients allo-immunisés

➤ Le taux d'allo-immunisation

Dans notre étude, le taux d'allo-immunisation de notre population de patients drépanocytaires transfusés était de 23 %. Nous supposons que ce taux pourrait être plus faible si la recherche des variants antigéniques par biologie moléculaire avait été réalisée chez tous les patients transfusés.

Le taux d'allo-immunisation rapporté dans la littérature varie selon les études entre 4 et 47 % avec une médiane de 25 %. (4,34,54)

Une méta-analyse évoque un taux d'allo-immunisation variant de 4,4 à 76 %. (55)

Notre proportion est bien plus élevée qu'en Guadeloupe, où le taux d'allo-immunisation était de 10,8 % au cours d'une étude rétrospective réalisée entre 1990 et 1999. (32)

À l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, centre de référence de la drépanocytose en France, le taux d'allo-immunisation est de 47 %, taux très élevé sûrement expliqué en partie par la qualité de « centre de référence » du service qui suit en particulier les patients de France avec une prise en charge complexe. (4)

Au Brésil, ce taux chute à 9,9 % d'après Murao et al. (56)

De manière générale, les auteurs expliquent ces résultats par la disparité des fréquences antigéniques entre les donneurs de sang plutôt d'origine caucasienne et les receveurs de CGR, plutôt afro-caribéens pour ce qui est de la drépanocytose. Ce qui explique un taux d'allo-immunisation moindre dans les pays où les donneurs et receveurs sont de même origine. (35)

Aux États-Unis, l'allo-immunisation concerne 30 % des drépanocytaires transfusés, contre seulement 2 à 5 % pour les autres patients transfusés non drépanocytaires. Cela serait

expliqué par l'immunocompétence des drépanocytaires par rapport aux autres patients transfusés dont la pathologie sous-jacente induit une immunodépression. (57)

Selon T. Chou, l'allo-immunisation touche 18 à 76 % des patients drépanocytaires transfusés avec des CGR compatibilisés sur le système ABO et rhésus D, versus 5 à 14,5 % si les CGR sont compatibilisés sur le système ABO et RH D, C, E et K. (23) D'autres études confortent cette hypothèse, en précisant qu'une compatibilité étendue sur les antigènes Jkb, Fya et S diminuerait encore le risque d'allo-immunisation. (58,59)

Les patients drépanocytaires sont une des populations transfusées les plus allo-immunisées, probablement à cause des différences phénotypiques entre donneurs (caucasiens de façon prédominante) et receveurs (d'origine afro-caribéenne). (35)

En effet, le phénotype RH chez les patients drépanocytaires le plus fréquemment retrouvé est D+C-E-c+e+K-. Ce dernier est ainsi présent chez 50 à 75 % des individus d'origine afro-caribéenne, alors que sa fréquence est de moins de 2 % chez les individus d'origine européenne. (4,5)

Les patients drépanocytaires en Ouganda et en Jamaïque, où donneurs et receveurs sont issus d'une même population ethnique, ont des taux d'allo-immunisation plus bas, respectivement de 6,1 % et 2,6 %. À noter tout de même que le faible recours à la transfusion dans ces pays dans la prise en charge de la drépanocytose (résultant de la sécurité transfusionnelle moindre et de la disponibilité des produits) contribue à ces taux plus bas d'allo-immunisation comme le montre l'étude en Jamaïque comparativement au Royaume-Uni où ce taux était retrouvé à 76 %. (35,60,61)

Dans notre population de patients drépanocytaires suivis au CID de Cayenne, du fait de l'origine métropolitaine des CGR, nous pensions avoir un taux d'allo-immunisation encore plus élevé. Ce taux aurait pu être plus élevé de par l'isolement géographique de la Guyane vis-à-vis de la métropole, du fait également de la perte d'informations concernant l'historique transfusionnel de ces patients, de l'absence de base de données nationale des receveurs et des mouvements de la population à l'étranger.

Nous pouvons imaginer que le taux d'allo-immunisation était moins élevé lors des dons de sang effectués sur place par l'EFS de Cayenne avant l'année 2006, ce qui pourrait expliquer le taux d'allo-immunisation retrouvé dans notre étude. De plus, lors de la 5^e conférence caribéenne de la drépanocytose qui a eu lieu en octobre 2018 à Cayenne, la directrice de l'EFS Guadeloupe-

Guyane a expliqué que 60 % des PSL délivrés au CID provenaient des Antilles. Cet effort de transfusion intra-ethnique peut expliquer que le taux d'allo-immunisation soit moins élevé qu'en métropole.

Dans la littérature, certaines études avancent l'hypothèse que les transfusions intra-ethniques ne préviendraient pas totalement le risque d'allo-immunisation du fait de l'existence de variants antigéniques trouvés au sein de population d'origine africaine. (35,54)

➤ Les types d'anticorps retrouvés

Dans notre étude, les anticorps les plus fréquemment retrouvés étaient les anticorps anti-LE1, anti-MNS1 et anti-LE2. Les anticorps du système RH étaient retrouvés moins souvent.

Dans la littérature, on retrouve surtout les anticorps du système RH (anticorps anti-RH2 et anti-RH3 surtout) et du système Kell. (34,55)

C'est le cas pour la Guadeloupe où les anticorps prédominants étaient les anti-RH2 et anti-RH3. (32)

En plus de ces deux anticorps, l'anti-RH1 était également fréquemment retrouvé aux Etats-Unis et au Brésil. (54,56,62,63)

La fréquence des types d'anticorps retrouvée dans notre étude semble comparable à celle décrite au Royaume-Uni par Olujohungbe et al. (60)

Nous pouvons évoquer la présence d'anticorps naturels dans notre étude. En effet, les anticorps naturels sont dits irréguliers lorsqu'ils sont observés de façon non constante dans le sérum des individus dont les hématies n'expriment pas l'antigène correspondant. C'est le cas des anticorps dirigés contre les antigènes du système Lewis. (34,64)

De plus, il semblerait que la technique d'identification des anticorps utilisée par l'EFS Cayenne avec systématiquement de la papaïne, augmente la détection d'anticorps naturels du système Lewis. (information non publiée).

De plus certains auteurs expliquent que l'allo-immunisation anti-Lewis peut parfois se voir au cours d'une grossesse, du fait d'une perte de l'expression du système Lewis. Le mécanisme reste à ce jour méconnu. Sont évoquées les hypothèses d'une origine bactérienne ou d'une interaction placentaire. (64)

➤ Caractéristiques des patients allo-immunisés

Dans notre étude, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients allo-immunisés et non immunisés en terme de moyenne d'âge, de sexe ou de phénotype de l'hémoglobine.

Les données de la littérature à ce sujet sont contradictoires. (34)

Certaines études ne retrouvent pas non plus de différences des patients allo-immunisés ou non. (34,60)

Tandis que d'autres auteurs ont montré que l'allo-immunisation était plus souvent retrouvée chez les femmes, ce qui serait partiellement expliqué par l'exposition lors des grossesses pour certains, ou de façon indépendante des grossesses pour d'autres. Cette allo-immunisation augmenterait avec l'âge, et de façon indépendante du nombre de transfusions.(36,55,56)

Dans l'étude de Murao et al., l'allo-immunisation serait plus fréquemment retrouvée chez les patients drépanocytaires de phénotype SC. (56)

Ces facteurs d'âge et de sexe sont retrouvés dans la grande méta-analyse de Da Cunha Gomes et al. (55)

➤ Caractéristiques du contexte transfusionnel chez les patients allo-immunisés

Dans notre étude, l'âge moyen des patients lors de la survenue de l'allo-immunisation était de 20 ans et ils avaient reçu en moyenne 7,15 CGR, ce qui est concordant avec les données de la littérature. (60,63)

De multiples études ont montré que le risque d'allo-immunisation apparaissait assez tôt dans l'historique transfusionnel et croissait avec l'augmentation du nombre de transfusions. (35,38,55,56,63)

Nous avons également retrouvé cette différence sur le nombre total de transfusions en analyse univariée, qui s'est finalement révélée non significative en analyse multivariée. De plus, il existait une différence significative sur le nombre de transfusions réalisées en urgence ainsi que sur celui de transfusions épisodiques. De ces différences significatives, seules les transfusions épisodiques se sont révélées être significativement différentes en analyse multivariée. Ce qui corrobore les résultats d'une méta-analyse qui retrouvait également un risque d'allo-immunisation augmenté dans le cadre de transfusions épisodiques. (55)

De plus, dans l'étude de Wahl et al., il semblerait que les transfusions épisodiques programmées soient d'avantage pourvoyeuses d'allo-immunisations que les échanges transfusionnels programmés. (65)

Au cours de cette étude, nous avons constaté que l'épisode d'allo-immunisation n'a pas été un frein à la poursuite de la prise en charge transfusionnelle des patients. Ces derniers ont été d'avantage transfusés dans le cadre d'échanges transfusionnels programmés ou avec une transfusion simple, qu'avant l'épisode d'allo-immunisation. Nous supposons que cet épisode survient tôt dans la vie des patients et que la maladie poursuit son évolution, ses complications, nécessitant d'avantage de transfusions. Les patients sont donc transfusés de façon programmée le plus possible ce qui pourrait diminuer le recours aux transfusions dans le cadre de l'urgence.

P. Profil des patients ayant eu une HRPT

➤ Proportion des patients ayant eu une HRPT

Dans notre étude, nous avons un taux de patients ayant développé une hémolyse de 4,4 % ce qui est classiquement retrouvé dans la littérature. (38–40,66–69)

Selon plusieurs auteurs, cet épisode d'hémolyse retardée post transfusionnelle serait sous-diagnostiqué, cette complication étant à ce jour encore mal connue et pouvant passer inaperçue. (35,38,39,67–69)

Il apparaît également possible qu'elle soit sous déclarée. D'après RIEUX et al., il n'y a pas d'item dédié à l'HRPT dans la déclaration des Effets Indésirables Receveurs (EIR) publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (Annexe 2). Les HRPT sont donc déclarées dans d'autres items, comme « Hémolyse drépanocytaire », « Hémolyse autre », « Incompatibilité immunologique », « inefficacité transfusionnelle », « diagnostics non listés/non précisés ». De plus, il n'y a pas de codage de la pathologie sous-jacente. (67,70)

Dans notre étude comme dans la littérature, l'HRPT survenait 4 à 15 jours après la transfusion. (35,68)

➤ Type d'anticorps

Dans notre étude, il n'y avait pas d'anticorps prédominant au cours des HRPT. Les anticorps anti-Fya (FY1), anti-Jkb (JK2) et anti-MNS3 (anti-S) sont les plus retrouvés dans la littérature. (35,69)

Parmi les patients ayant développé une HRPT, 2 n'ont pas développé d'anticorps, phénomène également décrit dans la littérature et dont le mécanisme n'est à ce jour pas compris : dans presque un tiers des cas aucun anticorps pouvant expliquer l'hémolyse n'est retrouvé. Une nouvelle transfusion pourrait exacerber cette hémolyse, ce qui a également été constaté dans notre étude. (29,69)

➤ Profil des patients ayant développé une HRPT

Dans l'étude rétrospective de Rieux et al. présentée au 12^e congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle à Lyon le 24 novembre 2016 qui portait sur 82 patients drépanocytaires ayant développé une HRPT, la moyenne d'âge était de 27 ans. 10 % de la population avait moins de 15 ans et un sexe ratio était retrouvé à 2,8 en faveur des femmes. Le taux d'allo-immunisation était de 53 %. Le taux de décès était de 8 %, ce qui correspond au taux retrouvé dans la littérature. (30,39,67)

Dans notre étude, pour 5 des patients l'épisode d'hémolyse retardée est survenue dans le cadre d'une grossesse et parmi elles, 3 étaient drépanocytaires SC. Ce constat n'est pas retrouvé de façon aussi marqué dans la littérature : le taux de femmes enceintes chez les patients ayant développé une HRPT était décrite à 23 % dans l'étude de Habibi et al. (41,71)

Se pose la question de la prise en charge transfusionnelle des femmes enceintes drépanocytaires ainsi que des indications du programme d'échanges transfusionnels en Guyane dans ce contexte, bien que pour la plupart des femmes enceintes, l'HRPT apparaissait secondairement à une transfusion non programmée au cours d'une complication.

➤ Evolution dans le temps des HRPT

Dans notre étude, les épisodes d'HRPT étaient en hausse. Cela pourrait être expliqué par le recours plus fréquent aux transfusions. Nous avons constaté une évolution similaire à celle du nombre de transfusions dans le temps ainsi qu'à celle du nombre d'allo-immunisations dans le temps, ce qui est cohérent.

Les HRPT sont plus fréquentes dans le cadre de transfusions simples que dans le cadre d'échanges transfusionnels, indépendamment du contexte transfusionnel ainsi que du degré d'urgence. (69,71)

Q. Limites de l'étude

Au cours du recueil de données, nous avons objectivé une perte d'informations non négligeable concernant l'historique transfusionnel de nos patients.

L'objectif était de prendre en compte tous les CGR reçus afin d'être le plus exhaustif possible, cependant pour les transfusions réalisées dans d'autres hôpitaux que celui du CHAR, le contexte transfusionnel n'a pas pu être retrouvé. Seules les dates des transfusions ainsi que les phénotypes érythrocytaires des CGR transfusés apparaissaient dans le logiciel médico-technique de l'EFS. Plus précisément les informations concernant le degré d'urgence, le mode transfusionnel et le motif transfusionnel n'ont pu être retrouvées.

De par le schéma de l'étude, les patients décédés n'ont pas été pris en compte. Cela biaise les résultats, puisque le décès peut être une des complications de l'HRPT. Et nous pouvons imaginer que certains patients parmi les plus à risque ont déménagé vers la métropole afin de se rapprocher du centre de référence de drépanocytose, et donc ont été retirés de cette file active.

De par le schéma de l'étude, les taux d'allo-immunisation avant et après l'arrêt des dons de sang en Guyane en 2006 ne peuvent être comparés.

Malgré ces limites identifiées dès la constitution du recueil de données, cette étude nous a tout de même paru importante à mener de par le peu d'articles publiés à ce sujet en Guyane et de par l'exhaustivité du recueil.

R. Forces de l'étude

Il n'existe pas d'études antérieures sur l'épidémiologie des allo-immunisations et des HRPT de tous les patients drépanocytaires suivis au CID de Cayenne. Cette étude de grande ampleur s'inscrit donc comme une première évaluation de ces données.

Le nombre de patients était important : nous avons recueilli les données de 451 patients, ce qui permet une grande fiabilité des résultats statistiques.

Elle est originale du fait de son schéma : il s'agit d'une étude transversale de prévalence puisqu'elle portait sur la file active des patients suivis au CID à un instant t.

S. Perspectives

Afin de diminuer le risque d'allo-immunisation en Guyane, quelques pistes de réflexion s'offrent à nous.

1. Dépistage anténatal de la drépanocytose

Ce dépistage permettrait un diagnostic précoce qui pourrait aboutir à une interruption médicale de grossesse selon le choix des parents.

À Cuba, l'approche de la prise en charge de la drépanocytose est totalement différente des autres pays. Les politiques locales ont fait le choix d'un recours au dépistage anténatal depuis 1982, proposé aux couples à risque, nécessitant un dépistage de toutes les femmes enceintes au 1^{er} trimestre de grossesse. Ce dépistage couplé à la possibilité d'interruption médicale de grossesse a conduit à une prévalence de la drépanocytose de 1/5000, taux le plus faible d'Amérique centrale et du sud. (50)

Cette approche de la prise en charge de la maladie mérite réflexion et soulève des

problématiques d'ordre éthique.

2. Amélioration du circuit transfusionnel actuel

Outre l'importance de pouvoir disposer d'un stock de CGR D+ C- E- c+ e+ adapté aux besoins, cette étude soulève différentes problématiques relatives à la sécurité transfusionnelle immunologique des patients drépanocytaires.

Nous avons constaté qu'il y avait une méconnaissance de l'historique transfusionnel de nos patients. Certains patients avaient probablement été transfusés par le passé alors que ces données n'apparaissaient pas dans leurs dossiers. Hypothèse corroborée par la présence d'authentiques allo-anticorps chez des patients non-transfusés. Dans l'étude de Meunier et al. portant sur 206 drépanocytaires transfusés à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil, près de la moitié des patients étaient immunisés et plus de 30 % avaient une RAI positive connue dans l'historique local, mais n'avaient aucun anticorps décelable dans le sérum le jour de l'inclusion et de la transfusion. Ces anticorps disparus étaient pour la plupart réputés dangereux (anti-Jkb, anti-S, anti-Fya). (4,28)

Dans notre étude nous avons constaté que peu de patients transfusés avaient bénéficié d'une recherche de variants antigéniques ou de phénotypes rares en biologie moléculaire.

La connaissance de ces éléments et de l'historique transfusionnel et immunologique permettrait de délivrer des CGR phénocompatibles avec tous les anticorps connus, de prendre en compte d'éventuels variants et de prévenir ainsi l'HRPT. La régionalisation du logiciel médico-technique de l'EFS depuis juin 2007 est un progrès incontestable pour la visibilité du statut immuno-hématologique des patients. Il n'en reste pas moins qu'une politique nationale est indispensable et qu'un dossier transfusionnel unique du patient drépanocytaire porté à la connaissance de tous les acteurs de son suivi serait une grande avancée.

D'après Noizat-Pirenne et al., l'EFS s'investit dans la compréhension des réactions immuno-hématologiques via 3 axes : (21)

- la mise en évidence et la caractérisation des variants d'antigènes de groupes sanguins ;
- les mécanismes de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire ;
- l'étude des mécanismes des hémolyses pour permettre la mise en œuvre des traitements adaptés. Des développements sont aussi réalisés au niveau de l'expansion ex vivo de progéniteurs de GR, pour permettre à plus long terme de pallier l'absence de certains sangs très rares, indispensables pour la transfusion de

certains patients drépanocytaires.

Un des axes de travail de l'EFS est la promotion du don de sang au sein de la population afro-caribéenne afin d'améliorer la compatibilité phénotypique pour le patient drépanocytaire. (21)

Une autre avancée en terme de prise en charge transfusionnelle des patients drépanocytaires de Guyane est en cours : une banque de sangs rares congelés devrait voir le jour courant 2019 en Guadeloupe d'après l'EFS.

3. Ouverture des dons du sang en Guyane

Pour diminuer l'incidence de l'allo-immunisation et ses conséquences, il serait important de pouvoir transfuser à ces patients des CGR provenant de donneurs de même origine géographique, car c'est parmi leurs dons que se trouveront les unités de sang les plus compatibles.

- Et le risque de maladie de Chagas ?

La crainte actuelle quant à la reprise des dons du sang en Guyane repose entre autres sur le risque de transmission de la maladie de Chagas, raison pour laquelle les dons du sang avaient été arrêtés en Guyane en 2006.

L'expérience du Brésil à ce niveau est plutôt rassurante : (72–74)

le mode de transmission de cette maladie est principalement oral via la consommation de jus d'açaï contaminé. Depuis les années 50, grâce à la lutte anti-vectorielle, la prévalence des sérologies positives à *T.cruzi* chez les donneurs de sang aurait diminué passant de 8,29 à 0,21 en 2005, et le taux de transmission annuelle par transfusion sanguine de 20 000 à 13 en quatre décennies.

Actuellement, le dépistage sérologique réalisé semble fiable de par sa bonne sensibilité et sa bonne spécificité.

- Problématiques de la transfusion intra-ethnique
 - Risque d'allo-immunisation

Certains auteurs ont montré que les transfusions réalisées avec une même origine ethnique entre donneurs et receveurs apportent également un risque d'allo-immunisation. (4,28,35,54)

En effet la population afro-caribéenne est plus porteuse de certains variants antigéniques que la population caucasienne, variants non recherchés chez les donneurs en pratique courante, ce qui pourrait entraîner des allo-immunisations. Toutefois, ces variants devraient

être détectés lors du test de compatibilité pré-transfusionnel.

- Caractéristiques de la population afro-antillaise

Par ailleurs, il semblerait qu'une anémie soit plus fréquemment retrouvée chez les personnes d'origine afro-américaine que chez les caucasiens. (75)

- Problématiques du trait drépanocytaire

Le trait drépanocytaire ne représente pas une contre-indication au don de sang car la fonctionnalité des GR de ces donneurs est quasi identique, en terme de transport de l'oxygène, à celle de GR de donneurs ne portant pas le trait drépanocytaire. Cependant ces CGR issus de donneurs hétérozygotes posent deux problèmes. (21,76)

Le premier concerne les difficultés à déleucocyter les CGR. La déleucocytation des PSL est obligatoire en France depuis 1998. Cette technique consiste à réduire les globules blancs présents dans les produits, vecteurs de certains agents infectieux (entre autres le cytomégalovirus). L'étape de filtration peut être incomplète ou ne pas aboutir avec des CGR issus de donneurs hétérozygotes du fait d'une adhérence des GR aux filtres et d'un bouchage complet ou partiel de ceux-ci. Cette difficulté a été retrouvée pour près de 30% des filtrations lors d'une étude réalisée en Île-de-France. (21)

Le second problème concerne l'évaluation du rendement transfusionnel. Il est classiquement déterminé par le pourcentage d'hémoglobine A apporté par le CGR et le pourcentage d'hémoglobine S du patient. Dans le cas de CGR issus de patients hétérozygotes, de l'hémoglobine S est transfusée, sachant que ces CGR en contiennent jusqu'à 40 % cela peut réduire significativement le rendement.

En l'état actuel des pratiques transfusionnelles, le trait drépanocytaire n'est pas un obstacle au don de sang. En revanche, il faut se poser la question de sa recherche sur les dons de sujets originaires d'un groupe ethnique à forte prévalence du trait, afin d'éviter la perte du CGR lors du processus de préparation. Il conviendra alors de ne pas prélever en GR les donneurs hétérozygotes, ceux-ci pouvant être dirigés vers le don de plaquettes ou de plasma. L'EFS a engagé une réflexion sur ce sujet. (21)

- Expérience passée

Selon les données de l'EFS Guyane, à l'époque des dons de sang en Guyane, notre territoire n'était pas pour autant auto-suffisant en PSL : seuls 20 à 30 % des besoins étaient couverts, le reste provenait des Antilles et de la métropole (données de l'EFS non publiées).

4. Prise en charge du risque d'HRPT au cours d'une transfusion

Quel que soit le circuit transfusionnel, le risque d'allo-immunisation existe, et avec lui le risque d'hémolyse retardée post transfusionnelle.

Dans une étude récente, Pirenne et al. proposent un score prédictif à utiliser pour chaque épisode transfusionnel ou avant tout début de programme d'échanges transfusionnels chez les patients drépanocytaires (Annexe 3). (69,71)

Les facteurs pris en compte dans le calcul de ce score sont la présence d'anticorps, le type d'anticorps identifiés, le nombre de CGR déjà transfusés au patient, et l'antécédent d'HRPT.

Par ailleurs, Mekontso Dessap et al. ont mis en place un outil diagnostique, un nomogramme, permettant de diagnostiquer une HRPT (Annexe 4), disponible à cette adresse : <http://www.reamondor.aphp.fr/nomogram-2/> (77)

Cet outil prend en compte le taux d'hémoglobine juste après la transfusion et celui du jour de la suspicion d'une HRPT, le délai entre ces deux dates ainsi que le pourcentage d'HbA aux mêmes dates.

Afin de réduire le risque d'HRPT et d'en améliorer la prise en charge, les médecins devraient être mieux formés à l'évaluation du risque transfusionnel et au diagnostic de cette complication.

CONCLUSION

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire est une complication transfusionnelle fréquente chez les patients drépanocytaires, majorée par l'augmentation de la longévité des patients et l'augmentation des indications transfusionnelles dans leur prise en charge. Le taux d'allo-immunisation retrouvé dans notre étude est expliqué par la logistique transfusionnelle inhérente à la localisation de notre territoire avec des CGR provenant de France métropolitaine et de Guadeloupe, ainsi que des mouvements de populations depuis les autres territoires français ou depuis l'étranger. Une centralisation des données transfusionnelles de cette population à risque avec un dossier patient unique au sein de l'EFS serait une grande avancée dans leur prise en charge transfusionnelle et réduirait ce taux.

Notre étude a également montré une consommation de CGR de groupe O plus importante que nécessaire, possiblement expliquée par les habitudes hospitalières.

Les complications les plus à craindre de l'allo-immunisation sont la situation d'impasse transfusionnelle et l'hémolyse retardée post-transfusionnelle. Cette dernière est méconnue, probablement sous diagnostiquée. Bien que notre population de patients ayant développé une HRPT soit faible, nous avons tout de même constaté que les femmes enceintes étaient surreprésentées au cours de cette complication, ce qui mériterait réflexion sur les indications transfusionnelles des patientes drépanocytaires au cours de leur grossesse.

Des améliorations peuvent être apportées afin de réduire d'avantage le taux d'allo-immunisation via des modifications du circuit transfusionnel actuel avec une promotion du don de sang chez la population afro-caribéenne, ou encore la reprise des dons de sang en Guyane, tout au moins pour les phénotypes rares. Afin de réduire le risque d'HRPT et d'en améliorer la prise en charge, les médecins devraient être mieux formés à l'évaluation du risque transfusionnel et au diagnostic de cette complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Syndrome Drépanocytaire Majeure de l'adulte. Programme national de dépistage et de soins pour une maladie rare . 2010. [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf
2. chagas.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: <http://medecinotropical.free.fr/cours/chagas.pdf>
3. La-Croix.com. La collecte de sang est suspendue en Guyane [Internet]. La Croix. 2006 [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: /Archives/2006-01-03/La-collecte-de-sang-est-suspendue-en-Guyane-_NP_-2006-01-03-253101
4. Meunier N et al. Study of 206 transfused sickle cell disease patients: immunization, transfusion safety and red blood cell supply. *Transfus Clin Biol*. 2008;15(6):377-82.
5. Noizat-Pirenne F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus Clin Biol*. 2003;10(3):185-91.
6. Tchernia G. La longue histoire de la drépanocytose. *La Revue du praticien*. 2004 ; 54 : 1618-21.
7. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Aide mémoire. 2011; 308.
8. Origines et statistiques [Internet]. APIPD. 2013 [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.apipd.fr/drepanocytose/origines-et-statistiques/>
9. Agnès D. Haute Autorité de santé-Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveaux-nés. 2013. :130.
10. Arlet DJ-B. Parcours de soins. Drépanocytose. Dossier coordonné par Brigitte Némirovsky. *Le concours médical*, Tome 138, N°4. 2016. 2016;30.
11. bilan_afdphe_2017.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_afdphe_2017.pdf
12. Dépistage néonatal de la drépanocytose - JO Sénat du 20/06/2018-p 6200 [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ18040337S.html>
13. Gomes E et al. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979- 2010) . *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*; 2015. [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/8/2015_8_2.html
14. M. Etienne-Julan et al. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, no. 27-28, 2012. "La drépanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte): données descriptives et organisation de la prise en charge,".
15. Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfus Clin Biol*. 2014;21(4-5):178-81.
16. Labie D et al. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC - Hématologie*. 2005;2(4):220-39.
17. Etienne-Julan M et al. La Drépanocytose Aux Antilles Françaises. *Rev Francoph Lab*. 2005;2005(374):61-6.
18. Mattioni S et al. La drépanocytose en France. *Rev Francoph Lab*. 2016;2016(481):61-6.

19. Habibi A et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Médecine Interne*. 2015;36(5, Supplement 1):5S3-84.
20. HAS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. 2010.
21. Noizat-Pirenne F et al. Drépanocytose et transfusion sanguine: la politique de l'Etablissement français du sang-BEH 2012 [Internet]. Google Docs. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/0ByvkEe96hIN2UVR6M283aHBmR28/view?usp=embed_facebook
22. Montalembert M et al. Epidemiological and clinical study of sickle cell disease in France, French Guiana and Algeria. *Eur J Haematol*. 2009;51(3):136-40.
23. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology*. 2013;2013(1):439-46.
24. Recommandations HAS Novembre 2014_transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
25. Recommandations des indications et des modalités transfusionnelles chez le patient drépanocytaire adulte. Centre de Référence labellisé Maladies rares « Syndromes Drépanocytaires Majeurs ». 2007.
26. Table_of_blood_group_systems_v6_180621.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Red_Cell_Terminology_and_Immunogenetics/Table_of_blood_group_systems_v6_180621.pdf
27. Besiers C et al. Place du génotypage des systèmes de groupes sanguins en immunohématologie donneur et receveur. *Transfus Clin Biol*. 2017;24(3, Supplement):314-5.
28. Floch A et al. High immunogenicity of red blood cell antigens restricted to the population of African descent in a cohort of sickle cell disease patients: ALLOANTIBODIES AGAINST LOW-FREQUENCY ANTIGENS IN SCD PATIENTS. *Transfusion (Paris)*. 2018;58(6):1527-35.
29. Boulat C. La transfusion du drépanocytaire. *Transfus Clin Biol*. 2013;20(2):68-71.
30. Noizat-Pirenne F. Transfusion et drépanocytose : axes d'optimisation de la sécurité transfusionnelle. *Transfus Clin Biol*. 2014;21(2):77-84.
31. Lefrère J-J et al. Transfusion dans la drépanocytose. In: *Transfusion en hématologie*. John Libbey Eurotext; 2010. p. 258-62.
32. Le Turdu-Chicot C et al. Séroprévalence virale, transfusion et allo-immunisation chez des adultes drépanocytaires guadeloupéens. *Transfus Clin Biol*. 2002;9(2):115-20.
33. Montalembert M de. Transfusion management of hemoglobinopathies. *Hématologie*. 2004;10(6):470-8.
34. Pham B-N et al. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. *Transfus Clin Biol*. 2012;19(6):321-32.
35. Yazdanbakhsh K et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 2012;120(3):528-37.

36. Schonewille H et al. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion (Paris)*. 2006;46(2):250-6.
37. Chiaroni J. Allo immunisation transfusionnelle Jusqu'ou faut-il aller dans le phénotypage des CGR ? :21.
38. Cox JV. Risk of Alloimmunization and Delayed Hemolytic Transfusion Reactions in Patients With Sickle Cell Disease. *Arch Intern Med*. 1988;148(11):2485.
39. Rieux C et al. Les hémolyses retardées post-transfusionnelles chez les patients drépanocytaires : un nouveau défi pour le réseau d'hémovigilance. /data/revues/12467820/v22i1/S1246782014002146/ [Internet]. 2015 [cité 19 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/960588>
40. King KE et al. Delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease: simultaneous destruction of recipients' red cells. *Transfusion (Paris)*. 1997;37(4):376-81.
41. Habibi A et al. Hémolyse post-transfusionnelle retardée chez des patients drépanocytaires adultes ; caractéristiques, évolutions et traitements de 99 épisodes. *Rev Médecine Interne*. 2016;37:A83-4.
42. Géographie de la Guyane. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9ographie_de_la_Guyane&oldid=149049433
43. La démographie guyanaise toujours aussi dynamique - Insee Analyses Guyane - 27 [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3309060>
44. Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine) [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
45. Pillonel J et al. Estimation quantitative du risque de contamination d'un don de sang par des agents infectieux. *Transfus Clin Biol*. 2009;16(2):138-45.
46. Develoux M et al. Maladie de Chagas. *Rev Médecine Interne*. 2009;30(8):686-95.
47. Rapport_annuel_2016_hemovigilance_GUYANE.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: http://www.hemovigilance-cnrh.fr/www2/votre_region/guyane/documents/Rapport_annuel_2016_hemovigilance_GUYANE.pdf
48. (PDF) CAREST-Multilingual Regional Integration for Health Promotion and Research on Sickle Cell Disease and Thalassemia [Internet]. ResearchGate. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/299341955_CAREST-Multilingual_Regional_Integration_for_Health_Promotion_and_Research_on_Sickle_Cell_Disease_and_Thalassemia
49. MAIER-REDELSPERGER M et al. Diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires. In: *La drépanocytose*. John Libbey Eurotext; 2003. p. 13-29.
50. Romana M. Focus On The Caribbean [Internet]. calameo.com. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0054916333e22d8e4877a>
51. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 29 janv 2019].

Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/89-principales-autres-hemoglobinoses>

52. Sokal A et al. Caractérisation clinique et biologique des patients drépanocytaire de phénotype S bêta-thalassémique 0 : comparaison avec le phénotype SS en Afrique subsaharienne. *Rev Médecine Interne*. 2014;35:A32.
53. Hendrickson JE et al. Transfusion of fresh murine red blood cells reverses adverse effects of older stored red blood cells. *Transfusion (Paris)*. 2011;51(12):2695-702.
54. Chou ST et al. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood*. 2013;122(6):1062-71.
55. da Cunha Gomes EG et al. The erythrocyte alloimmunisation in patients with sickle cell anaemia: a systematic review. *Transfus Med Oxf Engl*. 2018;
56. Murao M et al. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(5):675-82.
57. Campbell-Lee SA et al. Red Blood Cell Alloimmunization in Sickle Cell Disease: Listen to Your Ancestors. *Transfus Med Hemotherapy*. 2014;41(6):6-6.
58. Castro O et al. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion (Paris)*. 2002;42(6):684-90.
59. Vichinsky EP et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion (Paris)*. 2001;41(9):1086-92.
60. Olujohungbe A et al. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2001;113(3):661-5.
61. Natukunda B et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(1):20-5.
62. Moreira Júnior G et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol*. 1996;52(3):197-200.
63. Vichinsky EP et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med*. 1990;322(23):1617-21.
64. Bailly P et al. Etablissement français du sang. Les groupes sanguins érythrocytaires. Montrouge; [La Plaine Saint-Denis: J. Libbey ; Établissement Français du Sang; 2015.
65. Wahl SK et al. Lower alloimmunization rates in pediatric sickle cell patients on chronic erythrocytapheresis compared to chronic simple transfusions: ALLOIMMUNIZATION WITH RBC EXCHANGE. *Transfusion (Paris)*. 2012;52(12):2671-6.
66. Vidler J et al. Delayed haemolytic transfusion reaction in adults with sickle cell disease: A 5-year experience. *Br J Haematol*. 2015;169.
67. 4-RIEUX_Claire_20161124_1100_Salle_St_Clair_3_-_Niveau_2.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: http://www.sfvtt.org/wp-content/uploads/2017/05/4-RIEUX_Claire_20161124_1100_Salle_St_Clair_3_-_Niveau_2.pdf

68. de Montalembert M et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2011;96(6):801-7.
69. Pirenne F et al. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131(25):2773-81.
70. Informations récentes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Mediatheque/Publications/Informations-recentes>
71. Narbey D et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2017;92(12):1340-8.
72. Garraud O et al. The infectious risks in blood transfusion as of today – A no black and white situation. *Presse Médicale*. 2016;45(7-8):e303-11.
73. Moraes-Souza H et al. Control of transfusional transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:64-7.
74. 3 Transfusion Safety, Brazil Experience L Amorim [Internet]. *calameo.com*. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/005491633eda4cea7cb47>
75. Beutler E et al. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and α -thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. *Blood*. 2005;106(2):740-5.
76. Amar KO et al. Assessment of leucoreduction of sickle cell trait blood: quality of the filtered product. *Blood Transfus*. 2014;12(Suppl 1):s193-8.
77. Mekontso Dessap A et al. A diagnostic nomogram for delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1181-4.

ANNEXES

T. Annexe 1 :



3 Place de Fontenoy - 75334 PARIS Cedex 07
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

RÉCÉPISSÉ

Madame CONRATH Salomé
23 LOT HÉLICONIAS, ROUTE DE BADUEL
97300 CAYENNE

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À
UNE MÉTHODOLOGIE DE
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration
2211197 v 0
du 29 janvier 2019

A LIRE IMPÉRATIVEMENT
La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.
La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr.

Organisme déclarant

| | |
|----------------------------------------------|---------------------|
| Nom : Madame CONRATH Salomé | N° SIREN ou SIRET : |
| Service : | Code NAF ou APE : |
| Adresse : 23 LOT HÉLICONIAS, ROUTE DE BADUEL | Tél. : 0696271814 |
| Code postal : 97300 | Fax. : |
| Ville : CAYENNE | |

Traitement déclaré

Finalité : MR4 - Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 29 janvier 2019
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

U. Annexe 2 :

Rapport d'activité hémovigilance de l'ANSM de 2017 - Déclaration des EIR

Tableau 14 : Diagnostic des EIR d'imputabilité possible, probable ou certaine, enquête terminée, 2017

| Diagnostic | Imputabilité 1 | | Imputabilité 2 | | Imputabilité 3 | | Imputabilité 2+3 | | Total | |
|-----------------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|------------------|--------------|-------------|--------------|
| | N | % ligne | N | % ligne | N | % ligne | N | % col | N | % col |
| Allo-immunisation isolée | 128 | 4,0 % | 983 | 30,5 % | 2109 | 65,5 % | 3092 | 59,9 % | 3220 | 44,3 % |
| Réaction fébrile non hémolytique (RFNH) | 1132 | 63,7 % | 637 | 35,8 % | 9 | 0,5 % | 646 | 12,5 % | 1778 | 24,4 % |
| Allergie | 354 | 34,0 % | 590 | 56,7 % | 96 | 9,2 % | 686 | 13,3 % | 1040 | 14,3 % |
| Œdème pulmonaire de surcharge (TACO) | 78 | 24,9 % | 165 | 52,7 % | 70 | 22,4 % | 235 | 4,6 % | 313 | 4,3 % |
| Incompatibilité immunologique | 73 | 24,7 % | 170 | 57,4 % | 53 | 17,9 % | 223 | 4,3 % | 296 | 4,1 % |
| Réaction hypertensive | 92 | 43,6 % | 89 | 42,2 % | 30 | 14,2 % | 119 | 2,3 % | 211 | 2,9 % |
| Diagnostic non précisé | 92 | 88,5 % | 10 | 9,6 % | 2 | 1,9 % | 12 | 0,2 % | 104 | 1,4 % |
| Réaction hypotensive | 52 | 67,5 % | 22 | 28,6 % | 3 | 3,9 % | 25 | 0,5 % | 77 | 1,1 % |
| Diagnostic non listé | 38 | 66,7 % | 16 | 28,1 % | 3 | 5,3 % | 19 | 0,4 % | 57 | 0,8 % |
| Hémosidérose | 2 | 4,2 % | 21 | 43,8 % | 25 | 52,1 % | 46 | 0,9 % | 48 | 0,7 % |
| Inefficacité transfusionnelle | 22 | 61,1 % | 11 | 30,6 % | 3 | 8,3 % | 14 | 0,3 % | 36 | 0,5 % |
| Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI) | 17 | 65,4 % | 7 | 26,9 % | 2 | 7,7 % | 9 | 0,2 % | 26 | 0,4 % |
| Hémolyse autre | 13 | 65,0 % | 6 | 30,0 % | 1 | 5,0 % | 7 | 0,1 % | 20 | 0,3 % |
| Dyspnée non liée à un œdème pulmonaire | 15 | 78,9 % | 4 | 21,1 % | 0 | 0 % | 4 | 0,1 % | 19 | 0,3 % |
| Hémolyse drépanocytaire | 0 | 0 % | 6 | 54,5 % | 5 | 45,5 % | 11 | 0,2 % | 11 | 0,2 % |
| Infection virale | 2 | 22,2 % | 2 | 22,2 % | 5 | 55,6 % | 7 | 0,1 % | 9 | 0,1 % |
| Crise comitiale | 2 | 50,0 % | 2 | 50,0 % | 0 | 0 % | 2 | < 0,1 % | 4 | 0,1 % |
| Crise tétanique | 2 | 66,7 % | 1 | 33,3 % | 0 | 0 % | 1 | < 0,1 % | 3 | < 0,1 % |
| Infection bactérienne (IBTT) | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 2 | 100 % | 2 | < 0,1 % | 2 | < 0,1 % |
| Accidents métaboliques | 1 | 100 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 1 | < 0,1 % |
| Embolie par migration d'un caillot | 1 | 100 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 1 | < 0,1 % |
| Total | 2116 | 29,1 % | 2742 | 37,7 % | 2418 | 33,2 % | 5160 | 100 % | 7276 | 100 % |

V.

W. Annexe 3 :

Évaluation du risque d'HRPT



Patient avec **programme transfusionnel**, sans antécédent d'HPTR

Patient avec **transfusions épisodiques**

Pour toute transfusion de CGR:
 -Leucoréduction
 -Epreuve directe de compatibilité
 -Surveillance : RAI, TDA, douleur, couleur des urines, signes d'anémie; si risque élevé, Hb totale et % d'HbA

Score prédictif

- Historique d'immunisation**
 - ≥ 1 Ac réputé dangereux 6
 - Uniquement des Ac anti-RH/K ou réputés non dangereux 5
- Nombre de CGR transfusés ≤ 12** 8
- Antécédent d'HPTR** 5

Score < 8

Score [8-14]

Score > 14

Statut immunitaire du patient avant transfusion

Faible risque d'HPTR

Risque intermédiaire d'HPTR

Risque élevé d'HPTR

Absence d'historique d'immunisation ou uniquement Ac anti-RH/K et/ou Ac réputés non dangereux (AutoAc, Ac sans spécificité, Ac anti-privé)

CGR phéno-compatibles **RH-KEL1**

Décision au cas par cas (selon l'existence d'antécédent d'HPTR et l'historique transfusionnel)

CGR phéno-compatibles **RH-KEL1** et respectant le phénotype étendu **FY, JK, MNS3/4**

≥ 1 Ac réputé dangereux (FY, JK, MNS, DO, anti-public, autres)

CGR phéno-compatibles **RH-KEL1** et respectant les Ac + si possible phénotype étendu **FY, JK, MNS3/4**

Décision au cas par cas
F Pirene Blood 2018

CGR phéno-compatibles **RH-KEL1** et respectant le phénotype étendu **FY, JK, MNS3/4** + Rituximab (Ac et antécédent d'HPTR sévère)

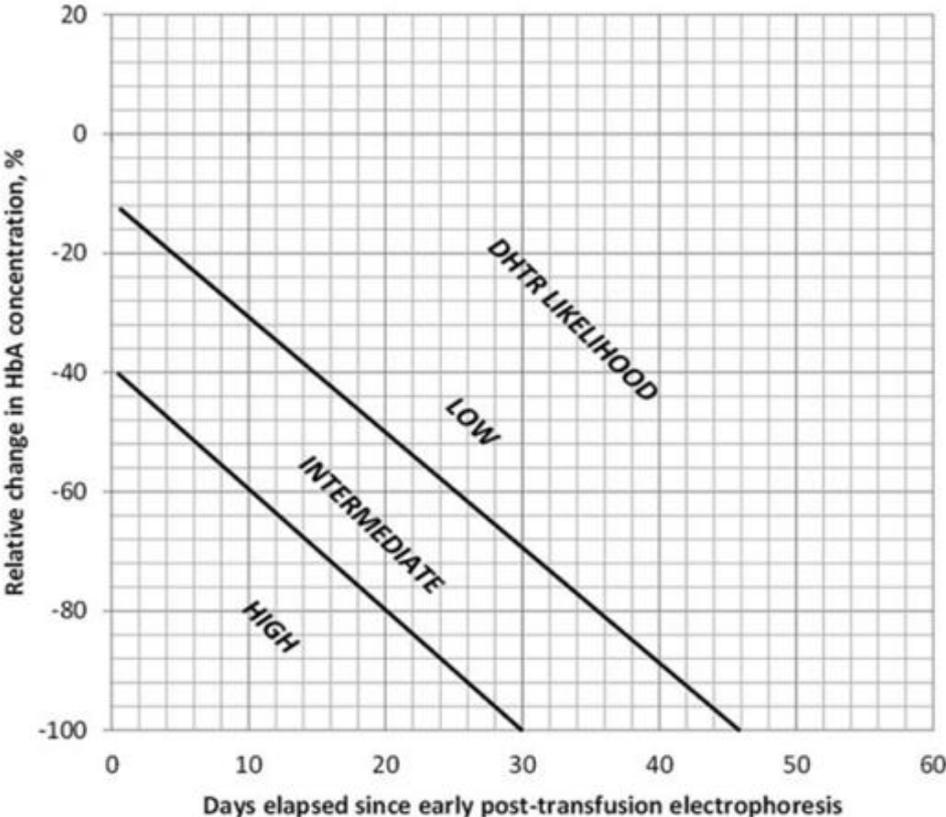
X.

Y.

Z.

AA. Annexe 4 :

Nomogramme HRPT : faire diagnostic de HRPT



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.

AUTORISATION D'IMPRIMATUR

NOM ET PRÉNOM : CONRATH Salomé

SUJET DE LA THÈSE : Problématiques immuno-hématologiques transfusionnelles des patients drépanocytaires de Guyane

THÈSE : Médecine – Université des Antilles

Qualification : Médecine Générale

ANNÉE : 2019

NUMÉRO D'IDENTIFICATION : 2019ANTI0381

MOTS-CLES : Drépanocytose, transfusion, allo-immunisation, hémolyse retardée post transfusionnelle

INTRODUCTION :

La transfusion fait partie de l'arsenal thérapeutique au cours de la drépanocytose. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire en représente une complication majeure, pouvant elle-même entraîner une hémolyse retardée post-transfusionnelle mettant en jeu le pronostic vital du patient. Notre étude tente de caractériser le risque d'allo-immunisation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Cette étude transversale portait sur la file active des patients, adultes et enfants, du centre intégré de drépanocytose du centre hospitalier de Cayenne suivis au 1^{er} octobre 2016. Les données clinico-biologiques provenaient des dossiers du service et les données d'immuno-hématologie provenaient du logiciel médico-technique de l'EFS de Cayenne. Les culots globulaires reçus ont également été étudiés.

RÉSULTATS :

451 patients ont été inclus dont 58 % étaient des drépanocytaires SS. 298 patients (66%) ont été transfusés avec un total de 6834 CGR. Le taux d'allo-immunisation de ces patients transfusés était de 23 %, avec une représentation élevée des anticorps du système Lewis. 21 patients (soit 7 % des patients transfusés) avaient un anticorps réputé dangereux, à savoir les anti-Jk^b (JK2), anti-S (MNS3) et anti-Fy^a (FY1). Il n'y avait pas de différences significatives entre les patients allo-immunisés ou non en terme de sexe, d'âge à la date du recueil, de phénotype de l'hémoglobine. Le nombre moyen de CGR était statistiquement plus élevé chez les patients allo-immunisés ($p=0,02$), tout comme le nombre de CGR transfusés en urgence ($p=0,01$) et au cours d'une transfusion simple ($p=0,01$). Une analyse multivariée de ces facteurs a retrouvé que seul le nombre moyen de transfusions simples restait significatif ($p=0,04$). 13 patients transfusés ont développé une HRPT (soit 4,4%), 9 étaient des femmes dont 5 étaient enceintes lors de l'épisode.

CONCLUSION :

Il ressort de notre étude un taux d'allo-immunisation en Guyane plus faible qu'en métropole. Cela s'explique partiellement par la provenance en partie métropolitaine mais surtout guadeloupéenne des CGR. Une surreprésentation des anti-Lewis pourrait être due aux techniques d'identification utilisées. Enfin, la proportion de femmes enceintes au cours de l'HRPT impose une réflexion sur notre prise en charge de cette situation à risque.

JURY : Président : Pr Mathieu NACHER
Juges : Pr Félix DJOSSOU
Dr Pierre SELLES
Dr Vincent VANTILCKE
Directeur : Pr Narcisse ELENGA