



**HAL**  
open science

# Syndrome du lymphocyte passager : facteurs de risques et prévention en 2020

Maude Avias

► **To cite this version:**

Maude Avias. Syndrome du lymphocyte passager : facteurs de risques et prévention en 2020. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03684300

**HAL Id: dumas-03684300**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03684300v1>**

Submitted on 1 Jun 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NoDerivatives 4.0 International License

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Soutenu le vendredi 15 mai 2020.

Par M<sup>me</sup> Maude AVIAS  
Née le 30/11/1993 à Carpentras (84)

Conformément aux dispositions du décret n°2003-76  
du 23 janvier 2003, tenant lieu de

**THÈSE**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**Syndrome du Lymphocyte Passager :  
Facteurs de risques et Prévention en 2020.**

----oOo----

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Françoise DIGNAT-GEORGES

Membres : Monsieur le Professeur Jacques CHIARONI

Monsieur le Professeur Jean HARDWIGSEN

Monsieur le Docteur Christophe PICARD

Madame le Docteur Isabelle DETTORI

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation  
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs. »***

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

**A.H.U.**

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

**ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

**PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

# REMERCIEMENTS

J'adresse ici mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de  
ce mémoire de thèse ...

A commencer par ...

... le **Dr Christophe Picard**, chef de service du laboratoire HLA de Marseille, qui m'a  
accompagnée dans ce travail pendant près d'un an et demi. Il a su partager son savoir, rester  
disponible et patient jusqu'à l'aboutissement de mon projet.

Puis ...

... les **Dr Laurine Laget**, **Dr Caroline Izard** et **Dr Elisabeth Durieux-Roussel** qui m'ont  
proposée de travailler sur ce sujet passionnant et qui m'ont énormément appris au cours de  
mon stage au laboratoire d'Immuno-hématologie (IH) de l'EFS site Baille à Marseille.

... le **Dr Isabelle Dettori**, qui m'a permis de mieux appréhender les enjeux de mon sujet et de  
qui j'ai pu apprendre beaucoup également.

... le **Pr Jacques Chiaroni**, directeur de l'EFS PACA Corse et chef de service du laboratoire  
IH de Marseille, qui transmet ses nombreuses connaissances avec passion dès qu'il le peut.

... le **Dr Sophie Simon**, avec qui j'ai eu la chance de travailler au centre receveur de  
Marseille.

Mais encore ...

Le **Pr Jean Hardwigen**, chef de service de la transplantation hépatique et de la chirurgie générale au CHU de la Timone, qui a accepté de siéger dans mon jury de thèse afin d'apporter son point de vue sur le sujet, en tant que clinicien.

Le **Pr Françoise Dignat-Georges**, chef de service du laboratoire d'hématologie du CHU de la Conception et doyen de la Faculté de Pharmacie de Marseille, pour me faire l'honneur de présider la soutenance de ma thèse.

Et surtout ...

... **l'ensemble du personnel des laboratoires d'IH et HLA de Marseille**, grâce à qui j'ai passé une très bonne année, sur le plan professionnel comme personnel.

Cette expérience au sein de l'EFS m'a apportée épanouissement et enrichissement.

C'est pourquoi j'aimerais continuer dans cette voie.

# **TABLE DES MATIERES**

## TABLE DES MATIERES

INDEX DES TABLEAUX .....	15
TABLE DES FIGURES.....	17
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	19
INTRODUCTION .....	21
Le syndrome du lymphocyte passager .....	22
Cas d'un syndrome du lymphocyte passager à Marseille.....	26
MATERIELS ET METHODES .....	31
Stratégie de recherche.....	32
Critères de sélection .....	33
Analyse des données.....	34
Analyses statistiques.....	35
RESULTATS .....	36
Résultats de la recherche bibliographique.....	37
Facteurs de risques du PLS .....	38
Le type de transplantation.....	38
Le protocole immunosuppresseur .....	42
Les anticorps .....	48
Le donneur .....	55
La transfusion et les infections intercurrentes .....	63
Conséquences du PLS. ....	68
Sévérité et persistance de l'anémie hémolytique.....	68
Episodes de rejets aigus et chroniques.....	72
Prise en charge du PLS .....	73

DISCUSSION .....	75
A propos de l'étude .....	77
Quelques propositions .....	84
CONCLUSION.....	91
PERSPECTIVES .....	94
DOCUMENTS ANNEXES .....	97
Tableaux .....	98
Figures.....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	138
SERMENT DE GALIEN.....	148

## **INDEX DES TABLEAUX**

# **Index des tableaux**

<i>Tableau 1 : Les différentes étiologies d'une hémolyse en contexte de GCSH. (Petz 2005).....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 2 : Les différentes étiologies d'une hémolyse en contexte de TO. (Smith et al, 2010)</i> .....	<i>101</i>
<i>Tableau 3 : Résultats de l'exploration de l'anémie hémolytique de la patiente. ....</i>	<i>102</i>
<i>Tableau 4 : Articles retenus lors de la recherche bibliographique. ....</i>	<i>103</i>
<i>Tableau 5 : Caractéristiques des receveurs dans les GCSH. ....</i>	<i>108</i>
<i>Tableau 6 : Caractéristiques des receveurs dans les TO. ....</i>	<i>110</i>
<i>Tableau 7 : Caractéristiques des donneurs dans les GCSH.....</i>	<i>112</i>
<i>Tableau 8 : Caractéristiques des donneurs dans les TO. ....</i>	<i>114</i>
<i>Tableau 9 : Facteurs de risques ou de prévention du PLS retrouvés dans la littérature. ....</i>	<i>116</i>
<i>Tableau 10 : Études de fréquence de la survenue du PLS en fonction des organes transplantés.</i> .....	<i>119</i>
<i>Tableau 11 : Caractéristiques immunologiques des AAC dans le cadre du PLS. ....</i>	<i>122</i>
<i>Tableau 12 : Protocoles transfusionnels des CGR dans les greffes de CSH. ....</i>	<i>125</i>
<i>Tableau 13 : Évolution clinique des patients après la survenue du PLS. ....</i>	<i>126</i>

## **TABLE DES FIGURES**

# Index des figures

<i>Figure 1 : Suivi et prise en charge de l'anémie hémolytique de la patiente.....</i>	128
<i>Figure 2 : Méthodologie de la recherche bibliographique. ....</i>	129
<i>Figure 3 : Données qualitatives concernant les receveurs dans les greffes de CSH. ....</i>	130
<i>Figure 4 : Données qualitatives concernant les receveurs dans les TO. ....</i>	131
<i>Figure 5 : Données qualitatives concernant les donneurs dans les greffes de CSH.....</i>	132
<i>Figure 6 : Données qualitatives concernant les donneurs dans les TO.....</i>	134
<i>Figure 7 : AAC impliqués dans la survenue de PLS. ....</i>	136
<i>Figure 8 : Proposition d'algorithme pour le diagnostic et la prise en charge du PLS en transplantation rénale (Nadarajah et al, 2013). ....</i>	137

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

AAC : allo-anticorps

ATG : *anti-thymocyte globulin*

CGR : concentrés de globules rouges

CMV : cytomégalovirus

CSH : cellules souches hématopoïétiques

EDA : examen direct à l'antiglobuline ou test de Coombs direct

EFS : Etablissement français du sang

GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

GVH : *gratf versus host disease* ou réaction du greffon contre l'hôte

HLA : *human leukocyte antigens*

IgG : immunoglobuline de type G

IgM : immunoglobuline de type M

J : jour

LB : lymphocytes B

MMA : *monocyte monolayer assay*

PCR : *polymerase chain reaction*

PFC : plasma frais congelé

PHB : ponction biopsie hépatique

PLS : *passenger lymphocyte syndrom* ou syndrome du lymphocyte passager

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières

RQ-PCR : PCR en temps réel

SNP : *single nucleotide polymorphism*

STR : *short tandem repeat*

TO : transplantation d'organe(s)

TRALI : syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel

# **INTRODUCTION**

## LE SYNDROME DU LYMPHOCYTE PASSAGER

De nombreuses étiologies peuvent expliquer la survenue d'une anémie hémolytique en contexte de greffes de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou de transplantations d'organe(s) (TO). (*Smith, 2010 ; Petz, 2005*)

### *Tableau 1 et tableau 2*

Le syndrome du lymphocyte passager, abrégé PLS pour *Passenger Lymphocyte Syndrom*, représente l'une de ces rares causes d'anémie hémolytique mais s'avère relativement méconnu, probablement de par la rareté de sa survenue.

Pourtant, ce syndrome est à évoquer devant l'apparition d'une anémie hémolytique chez tout patient dans un contexte de TO ou de GCSH comportant une ou plusieurs incompatibilités portant sur les antigènes érythrocytaires entre le receveur et son donneur.

(*Watz et al, 2014*)

En effet, le PLS est secondaire à la présence chez le receveur, de lymphocytes B (LB) mémoires du donneur dans le greffon, qui produisent des allo-anticorps (AAC) dirigés contre un ou plusieurs antigène(s) porté(s) à la surface des globules rouges du receveur, et non exprimé(s) sur les globules rouges du donneur.

Ce phénomène nécessite que le donneur soit préalablement allo-immunisé contre les antigènes érythrocytaires, lors de grossesses, transfusions ou encore de façon naturelle pour les isoagglutinines, immunoglobulines de type G (IgG) dirigées contre les antigènes du système érythrocytaires ABO.

Les AAC produits par les LB du donneur peuvent être à l'origine de la destruction des globules rouges du receveur. (*Alsughayyira et al, 2017*)

Parfois, le PLS est cliniquement silencieux. Si ce n'est pas le cas, il se manifeste par une anémie hémolytique régénérative survenant quelques jours à plusieurs semaines après la TO ou la GCSH. La sévérité de cette anémie est décrite comme variable en fonction des patients.

Elle perdure sur une durée limitée pendant laquelle les LB vivants du donneur peuvent proliférer. Ainsi, sa persistance est variable d'un patient à l'autre, se mesurant de jours en années. (*Montfort et al, 2015*)

Généralement, l'anémie cesse spontanément au bout de plusieurs mois.

Si cette anémie est souvent bénigne, des décès ont été rapportés.

(*Cserti-Gazdewich et al, 2009*)

Le point d'appel biologique du diagnostic est la positivité de l'examen direct à l'antiglobuline (EDA), ou anciennement test de Coombs direct, peu de temps après l'événement de transplantation ou de greffe. L'identification des anticorps impliqués, après technique d'élution permettant de les défixer de la surface des globules rouges du receveur, révèle la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires du receveur.

Ces mêmes anticorps peuvent également être retrouvés dans le sérum du receveur lors de la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). (*Squires et al, 2014*)

Toute la difficulté diagnostique à ce stade est de distinguer ce phénomène d'un processus auto-immun avec production d'auto-anticorps par le receveur.

A ce jour, plusieurs techniques existent dans le but d'orienter vers le caractère allo-immun des anticorps détectés ; elles seront développées ultérieurement.

Le premier cas de PLS a été décrit en 1964 par Marchioro.

Un donneur de phénotype O produisait un AAC anti-A dirigé contre les globules rouges de phénotype A du receveur lors d'une homotransplantation de rate. (*Marchioro et al, 1964*)

De même, le premier cas de PLS impliquant un AAC anti-RH1(D) a été rapporté en 1986 par Ramsey suite à une transplantation rénale. (*Ramsey, 1986*)

Bien d'autres cas ont été décrits depuis, impliquant de nombreux systèmes érythrocytaires et différents types de transplantations.

Les facteurs de risques jusqu'alors identifiés sont (*Pomper et al, 2005*) :

- la taille des tissus lymphoïdes de l'organe transplanté ; plus ces derniers sont importants, plus il y a de lymphocytes appartenant au donneur apportés par le greffon
- le protocole immunosuppresseur à base d'agents anti-calcineurine puisque ces derniers agissent sur l'immunité lymphocytaire T sans modifier l'immunité B
- une TO ou une GCSH en contexte d'incompatibilité érythrocytaire avec un donneur connu comme préalablement allo-immunisé

La prise en charge du PLS est avant tout symptomatique.

Elle repose sur un support transfusionnel excluant le ou les antigène(s) concerné(s) par les AAC du donneur afin que les concentrés de globules rouges (CGR) transfusés corrigent l'anémie sans être détruits par les AAC du donneur. (*Gniadek et al, 2017*)

Régulièrement, l'introduction d'une corticothérapie constitue le traitement étiologique afin de réprimer la production d'AAC par les LB du donneur. (*Hurtarte-Sandoval et al, 2015*)

Certains cas sévères de PLS ont nécessité le recours au Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 spécifique des LB (*Grosskreutz et al, 2008*), ou à des séances de plasmaphérèse visant à épurer l'AAC à l'origine de l'hémolyse des globules rouges du patient. (*Foell et al, 2017*)

## **CAS D'UN SYNDROME DU LYMPHOCYTE PASSAGER A MARSEILLE**

En octobre 2017, une jeune femme de vingt-deux ans est hospitalisée en réanimation pour insuffisance hépato-cellulaire sévère (taux de prothrombine TP à 14%, facteur V de la coagulation à 10%, bilirubine à 70 µmol/L, albumine à 17,2 g/L) avec décompensation oedémato-ascitique fébrile révélant une maladie de Wilson congénitale.

Un mois plus tard, la patiente, de phénotype A RH:1,2,3,4,5 et KEL:-1 (D+CcEeK-) (QUALYS), bénéficie d'une transplantation hépatique avec un donneur décédé de phénotype A RH:-1-2-3,4,5 et KEL:-1 (D-cceeK-) (QUALYS).

La prise en charge péri-opératoire nécessite la transfusion de nombreux CGR et plasma frais congelé (PFC) phénotypés RHKEL.

Le protocole immunosuppresseur introduit est à base de Tacrolimus seul.

A deux jours (J) de la chirurgie, la RAI de la receveuse est retrouvée positive (QUALYS) dans le cadre d'un bilan péri-transfusionnel. La RAI était négative deux jours auparavant et avait toujours été négative chez la patiente.

L'EDA est aussi retrouvé positif (kit manuel en gel Bio Rad).

Un anticorps anti-RH1(D) est mis en évidence dans l'éluat et le plasma de la patiente avec technique enzymatique à la papaïne.

Quatre jours plus tard (J6), on note l'apparition d'un ictère accompagné d'une anémie régénérative à 6,2 g/dL. Cette fois-ci, l'anticorps anti-RH1(D) est retrouvé dans l'éluat et le plasma de la patiente sans avoir recours à la technique enzymatique. Un titrage (en tube) est réalisé et retrouve un titre à 1/16.

Dix jours après la transplantation hépatique (J10), un anticorps anti-RH3(E) est également identifié au niveau de l'éluat et du plasma de la patiente.

### ***Tableau 3***

A ce stade, ces anticorps sont initialement caractérisés comme auto-anticorps devant une apparition très rapide des anticorps dans un contexte transfusionnel multiple.

Au total, six CGR phénotypés RHKEL sont transfusés entre J6 et J10.

Le caractère auto-immun des anticorps identifiés motive l'introduction d'un traitement par corticothérapie et le remplacement du Tacrolimus, connu pour être impliqué dans la survenue d'anémies hémolytiques auto-immunes, par une association de Ciclosporine et d'Évérolimus.

Pourtant, l'anémie s'aggrave dans les jours qui suivent avec à J12 une hémoglobine à 5,5 g/dL. L'échographie hépatique est normale. La ponction biopsie hépatique (PBH) retrouve un rejet cellulaire modéré.

Devant un mauvais rendement transfusionnel et la prise en compte du contexte récent de greffe chez cette patiente, l'hypothèse du syndrome du lymphocyte passager est finalement envisagée.

Un génotypage *RHD* et *RHCE* ne révèle pas d'antigène variant qui puisse justifier l'allo-immunisation anti-RH1(D) et RH3(E).

Par prudence, la consigne transfusionnelle de la receveuse est modifiée, recommandant la transfusion de CGR RH-1 et RH-3.

### *Figure 1*

La recherche d'un chimérisme donneur dans le sang total et les sous-populations lymphocytaires T et B par technique de PCR quantitative en temps réel (RQ-PCR) nous permet d'identifier la persistance d'un contingent circulant de LB (0,3%) appartenant à la donneuse.

Après investigations, la donneuse est une femme de quarante-sept ans, connue pour être allo-immunisée contre les antigènes RH1(D) et RH3(E) au cours de grossesses précédentes.

La connaissance d'une allo-immunisation préalable, chez la donneuse, contre des antigènes érythrocytaires de la receveuse, ainsi que la détection, chez la receveuse, d'un contingent circulant de LB de la donneuse, constituent deux arguments en faveur du PLS.

Un support transfusionnel de trois CGR ne portant pas les antigènes RH1(D) et RH3(E) corrige l'anémie.

A J25, la patiente rentre à domicile. Son anémie persiste avec une hémoglobine autour de 10 g/dL durant le mois qui suit mais s'avère bien tolérée. Son état clinique est bon.

Un suivi biologique régulier de la patiente met en évidence la persistance des AAC jusqu'à J173. Le chimérisme donneur des LB disparaît au bout de cent cinquante jours.

Parallèlement, le cœur de la donneuse a été transplanté chez un receveur A RH:1,-2,3,4,5 et KEL-1 (A D+ccEe K-). Ce receveur n'a pas développé de PLS.

Ainsi, nous rapportons un cas de PLS qui semble singulier de par la précocité de la positivité de la RAI dès J2 puis de l'hémolyse dès J6, induisant une erreur de diagnostic. Ce dernier est finalement étayé par la détection d'une sous-population B du donneur persistante chez le receveur.

Le travail qui suit est un travail bibliographique sur le PLS.

Ce travail s'est imposé suite à la survenue, pour la première fois dans notre établissement de soins, d'un cas de PLS, et pour lequel des difficultés dans le diagnostic ont été à l'origine d'une prise en charge thérapeutique tardive.

Pour rappel, ce PLS impliquait des allo-anticorps anti-RH1(D) et RH3(E) de survenue très rapide après une transplantation hépatique.

Ainsi, une revue de la littérature a été réalisée dans le but d'identifier, à travers l'étude des cas cliniques rapportés, des facteurs de susceptibilité au PLS pour permettre un diagnostic de ce dernier plus précoce voire déterminer une conduite à tenir afin de prévenir sa survenue.

## **MATERIELS ET METHODES**

## **STRATEGIE DE RECHERCHE**

Nous avons effectué une recherche à partir de la base de données PubMed de tous les articles publiés entre janvier 1976 et juin 2019 en utilisant les termes de *passenger lymphocyte syndrom*, *immune hemolytic anemia post transplantation*, *immune hemolytic anemia post transplantation ABO mismatched*, *donor anti erythrocyte alloantibodies after transplantation* et *donor alloantibodies anti D post transplantation*.

Pour enrichir notre base de données, nous avons aussi consulté les références des articles précédemment sélectionnés.

Tous les articles choisis sont rédigés en langue anglaise à l'exception d'un article écrit en espagnol que nous avons étudié avec l'aide d'un traducteur informatique.

### ***Figure 2***

## CRITERES DE SELECTION

Nous avons sélectionné les articles de type case report, études cliniques prospectives et rétrospectives, revues, lettres et éditoriaux qui rapportent un ou plusieurs cas de PLS avérés ou suspectés suite à des TO ou des GCSH.

Nous avons inclus les articles indépendamment des méthodes mises en œuvre pour le diagnostic du PLS et du niveau de preuve de ce diagnostic.

Nous avons également inclus les articles apportant des études de fréquence et les études cliniques sur les protocoles immunosuppresseurs.

Nous avons exclu les articles décrivant des PLS :

- portant sur des anticorps anti-HLA (*human leukocyte antigen*)
- survenant suite à une injection de lymphocytes NK
- dont le délai d'apparition est supérieur à un an après transplantation
- dont aucun anticorps anti-érythrocytaire spécifique n'a été mis en évidence

## ANALYSE DES DONNEES

Chacun des articles identifiés par le moteur de recherche PubMed a été étudié par deux reviewers différents avant d'être inclus ou exclus de l'étude.

A partir des articles retenus, les reviewers ont ensuite complété deux databases sur fichier Excel (Excel Microsoft).

La première database Excel recense tous les cas de PLS rapportés par les articles selon les caractéristiques suivantes :

- pour le receveur : âge, sexe, phénotype érythrocytaire, type de greffe, traitement immunosuppresseur, spécificité de l'anticorps provenant du donneur, délai d'apparition et de disparition de l'anticorps, présence d'hémolyse, délai d'apparition de l'hémolyse, profondeur de l'anémie, diagnostic biologique de l'anémie hémolytique et du PLS, transfusions reçues, épisodes de rejet, infections post-opératoires, traitements spécifiques du PLS, pronostic.
- pour le donneur : âge, sexe, statut vivant ou décédé, lien avec le receveur, phénotype érythrocytaire, compatibilité HLA avec le receveur, allo-immunisation connue.

La deuxième database Excel renseigne les facteurs de risques de développer un PLS retrouvés dans les articles étudiés sous forme de données bibliographiques ou de propositions des auteurs afin de faire un état des lieux des connaissances actuelles et des idées reçues sur le sujet.

## **ANALYSES STATISTIQUES**

A partir des données de la littérature actuelle concernant les facteurs de risques de développer un PLS, nous avons établi différentes interrogations auxquelles nous allons essayer de répondre dans cet article.

Pour cela, nous avons exploité les données des cas cliniques de PLS retenus dans la littérature, l'ensemble de ces cas cliniques représentant notre cohorte de receveurs et de donneurs.

Les données récoltées ont ensuite été analysées à l'aide du Test de Student. Un risque d'erreur alpha à 0.05 a été choisi.

Ces données ont ensuite été comparées à celles de la littérature.

Une étude de méta-analyse n'a pu être réalisée de par la rareté de survenue du PLS, l'hétérogénéité des articles sélectionnés (nature et type), le peu d'études prospectives menées et le nombre important d'articles de type cases report.

# RESULTATS

## **RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

Cent quatre-vingt-douze articles publiés entre janvier 1976 et juin 2019 ont été identifiés. Soixante-cinq articles concernant le PLS sont sélectionnés selon les critères précédemment cités.

A partir des références bibliographiques de ces soixante-cinq articles, quarante nouveaux articles publiés entre 1983 et 2019 ont été sélectionnés.

Au total, cent cinq articles ont été retenus : soixante et onze cases report, quinze études dont douze études rétrospectives et trois études prospectives, douze éditoriaux et sept revues.

Au final, cent soixante-dix cas de PLS ont été distinctement sélectionnés.

### ***Tableau 4***

## **FACTEURS DE RISQUES DU PLS**

### **Le type de transplantation**

#### ***Transplantations d'organe(s)***

Trente-neuf articles rapportent que la fréquence de survenue du PLS dépend du type d'organes transplantés. Vingt-sept articles évoquent notamment l'importance du volume de tissus lymphoïdes apporté par l'organe transplanté. Plus celui-ci est important, plus il y a de transfert de lymphocytes du donneur au receveur. Selon ce principe, trente-cinq articles citent le fait qu'il y aurait plus de risques de voir apparaître un PLS dans les transplantations pulmonaires que dans les transplantations hépatiques et à moindre mesure dans les transplantations rénales.

#### ***Tableau 9***

Notre revue de la bibliographie met en évidence que le risque de survenue du PLS varie de 14 à 56% (moyenne : 31%, 5 articles) dans les transplantations hépatiques et de 5 à 20% (moyenne : 12%, 4 articles) dans les transplantations rénales. La survenue du PLS serait de 77% dans les transplantations pulmonaires selon une seule étude de fréquence. En 2013, *Marton* réalise une étude rétrospective sur dix ans dans un centre de transplantation d'organes portant sur 2772 transplantations (rein (992), foie (909), poumons (529 dont 437 bilobaire, 83 monolobaire et 9 poumon-cœur), pancréas (187), cœur (151) et intestin (4)). Il met en évidence quatorze PLS touchant neuf transplantations pulmonaires et cinq transplantations hépatiques. (*Marton et al, 2013*)

#### ***Tableau 10***

Il n'existe pas de données de fréquence de survenue du PLS portant sur les transplantations de pancréas, d'intestin et de cœur.

En s'intéressant à notre cohorte, nous retrouvons cent quarante PLS suite aux TO (82%) : soixante-trois transplantations de rein(s) (45%), cinquante-cinq de foie (39%), quinze de poumon(s) (11%), sept de pancréas (5%), sept d'intestin (5%) et deux de cœur (1,4%).

En confrontant ces données au nombre de transplantations réalisées par type d'organe, le risque semble faible dans les transplantations cardiaques mais important dans les transplantations hépatiques, pulmonaires, intestinales et pancréatiques.

De manière intéressante, nous retrouvons dix-sept cas de PLS suite à des transplantations de plusieurs organes (12%). Huit cas ont eu lieu après transplantation bi-pulmonaires contre six après transplantation d'un seul poumon. Sept cas concernent la transplantation de plusieurs organes dont le pancréas et/ou l'intestin. Un seul cas concerne la transplantation des deux reins. Un cas seulement de transplantation cardio-pulmonaire a été décrit.

Aussi, la transplantation de plusieurs organes à partir d'un même donneur décédé semble être un facteur de susceptibilité au PLS.

Dix-huit cas de PLS sont survenus à partir de huit donneurs communs. Ces donneurs sont 3 femmes, 2 hommes et 3 sexes non renseignés.

Les allo-anticorps impliqués sont dirigés contre tous les systèmes érythrocytaires, mais les systèmes RHD et RHCE sont les plus retrouvés : RH1(D) (5 donneurs), RH2(C) (2 donneurs) RH3(E) (1 donneur), FY1(Fya) (1 donneur), A (1 donneur) et B (1 donneur). Tous les organes sont concernés (rein (10), foie (4), poumon (4), pancréas (2)).

Le paradoxe est que cinq cas, en incluant le nôtre, rapportent que d'autres organes du donneur ont été transplantés à d'autres receveurs chez qui il n'a pas été retrouvé de PLS par la suite. Ces receveurs portaient les antigènes érythrocytaires correspondant aux AAC du donneur.

## *Greffes de CSH*

Concernant les GCSH, nous retrouvons une fréquence de survenue du PLS dans 7 à 28% (moyenne : 15%, 3 études) des GCSH comportant au moins un mismatch sur les antigènes érythrocytaires.

### *Tableau 10*

Quinze articles indiquent que les PLS surviennent plus fréquemment après une GCSH issues d'une cytophérèse que d'un prélèvement de moelle osseuse. En effet, les prélèvements de cellules souches hématopoïétiques (CSH) par cytophérèse sont plus riches en lymphocytes du donneur.

### *Tableau 9*

Dans notre cohorte, nous retrouvons trente et un cas de PLS suite à une GCSH (19%), treize à partir d'un prélèvement par cytophérèse (42%), sept à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (23%) et onze cas dont le mode de recueil des CSH n'est pas renseigné.

Deux cas de PLS sont survenus après deux greffes ou infusions de CSH au receveur à partir du même donneur intrafamilial génoïdétique.

## **Le protocole immunosuppresseur**

Cinquante-six articles estiment que le protocole immunosuppresseur utilisé est impliqué dans la survenue du PLS.

### *Tableau 9*

Les inhibiteurs de la calcineurine tels que la Ciclosporine et le Tacrolimus sont des molécules qui inhibent la réponse lymphocytaire T sans moduler la réponse lymphocytaire B voire même la favorisant. Quarante-trois articles indiquent qu'utilisés seuls, ces traitements favoriseraient la survenue du PLS.

Dans notre série de cas, cent cinquante et un cas de PLS sur cent cinquante-quatre (98%) sont survenus sous Ciclosporine ou Tacrolimus. Les recommandations de prise en charge de l'immunosuppression du patient greffé indiquent les agents inhibiteurs de la calcineurine en première intention.

### ***Transplantations d'organe(s)***

Soixante-sept cas (56%) de PLS sous Ciclosporine sont décrits : treize cas (11%) sous Ciclosporine seule (publiés entre 1983 et 2015), vingt cas (17%) sous Ciclosporine associée à une corticothérapie (publiés entre 1983 et 2015), trente-quatre cas (28%) sous Ciclosporine associée à un ou plusieurs autres immunosuppresseurs (publiés entre 1988 et 2017).

Dans le cadre de la transplantation rénale, Bark retrouve dix cas de PLS dans son groupe de patients sous Ciclosporine, aucun dans ses groupes sous Tacrolimus et Azathioprine. (*Bark et al, 2009*)

Par rapport à la Ciclosporine, le Tacrolimus a une plus grande capacité à inhiber la prolifération et l'activation des LB. (*Duncan et al, 2005*)

Cependant, des PLS ont également été signalés chez des transplantés traités par Tacrolimus. Notre série rapporte également cinquante et un cas de PLS sous Tacrolimus : sept cas (6%) sous Tacrolimus seul (publiés entre 2003 et 2018), dix cas (8%) sous Tacrolimus associé à une corticothérapie (publiés entre 1998 et 2018) et trente-quatre cas (28%) sous Tacrolimus associé à un ou plusieurs autres immunosuppresseurs (publiés entre 1998 et 2019).

Deux patients de la cohorte (1.4%) ont un protocole immunosuppresseur ne comprenant ni Ciclosporine ni Tacrolimus. Le premier bénéficie d'une transplantation rénale avec donneur apparenté sous Azathioprine et Mycophénolate mofétil (2009) et le deuxième est un transplanté hépatique sous Sirolimus et Mycophénolate mofétil (2017).

Douze articles suggèrent que l'utilisation du Méthotrexate, inhibiteur des réponses lymphocytaires T et B, semble diminuer le risque de PLS.

*Tableau 9*

En effet, nous ne recensons aucun cas de PLS avec cette association dans les TO. L'association du Méthotrexate aux inhibiteurs de la calcineurine semble donc protectrice dans le cadre des TO.

## *Greffes de CSH*

Vingt-deux cas (71%) de PLS sous Ciclosporine sont décrits : six (19%) sous Ciclosporine seule (publiés entre 1983 et 2015), huit cas (26%) sous Ciclosporine associée à un ou plusieurs autres immunosuppresseurs (publiés entre 1988 et 2017).

Nous retrouvons deux cas (6%) de PLS sous Tacrolimus (publiés en 1996 et en 2008). Dans le contexte de la GCSH, le Tacrolimus est nettement moins représenté que la Ciclosporine.

En 1992, Gajewski retrouve une fréquence plus élevée d'hémolyse liée au PLS chez les receveurs de GCSH en incompatibilité ABO mineure non apparentée traités par Ciclosporine seule que chez ceux traités par l'association de Ciclosporine et Méthotrexate. (*Gajewski et al, 1992*)

*Watz* le confirme en 2014. (*Watz et al, 2014*)

Onze cas (6%) de PLS chez les patients GCSH ont été rapporté avec du Méthotrexate : associé à de la Ciclosporine dans huit cas (5%) (publications entre 2004 et 2013) et associé au Tacrolimus dans deux cas (1,2%) (publications de 1996 et de 2008).

Aussi, l'utilisation du Méthotrexate n'empêche pas le risque de survenue du PLS dans les GCSH.

Trois articles énoncent qu'ajouter du Rituximab, inhibiteur sélectif des LB (anticorps monoclonal anti-CD20) au protocole immunosuppresseur réduirait le risque de survenue du PLS.

### ***Tableau 9***

Nous retrouvons un cas de PLS pour lequel le protocole immunosuppresseur comprend du Rituximab, en protocole de désensibilisation du receveur dans une greffe rénale avec une immunosuppression à base de Ciclosporine et Mycophénolate mofétil (2017).

Il s'agit probablement d'un cas d'échappement au Rituximab. Ce dernier détruit les cellules exprimant le marqueur CD20 à leur surface membranaire comme c'est le cas des LB. Mais il est connu que les plasmocytes, qui sont des cellules matures et capables de sécréter des anticorps, n'expriment pas ce marqueur CD20.

De même, l'inhibition relative des lymphocytes T (LT) chez le receveur par l'utilisation des anticorps polyclonaux tels que les anti-thymocyte-globulines (ATG) ou monoclonaux comme le Basiliximab peuvent permettre l'activation des lymphocytes du donneur et donc augmenter la production d'anticorps. (*ElAnsary et al, 2015*)

Dans notre série de patients, nous retrouvons sept cas pour lesquels les ATG ont été utilisés lors de la prophylaxie anti-infectieuse et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

Concernant le Basiliximab, il faisait partie du protocole d'induction de l'immunosuppression de treize des patients.

Enfin, sept articles estiment que l'irradiation du greffon dans le but d'éliminer les lymphocytes résiduels du donneur avant la greffe préviendrait la survenue du PLS.

*Tableau 9*

Nous ne disposons pas suffisamment d'informations dans nos cas cliniques pour étudier l'influence de ce paramètre.

## **Les anticorps**

### *Antigènes impliqués*

Neuf articles rapportent que les anticorps dirigés contre les antigènes du système ABO sont plus impliqués que ceux dirigés contre les antigènes des autres systèmes érythrocytaires en lien avec la distribution tissulaire des antigènes ABO.

#### *Tableau 9*

Dans notre revue, les AAC dirigés contre le système ABO (anticorps anti-A et anti-B) sont bien les plus fréquemment retrouvés ; ils sont détectés dans cent douze cas (66%). Les AAC dirigés contre l'antigène RH1(D) concernent quarante-cinq cas (26%). Les AAC dirigés contre les systèmes RHCE et Kell sont présents dans vingt-trois cas (13%). Enfin, des PLS impliquant des AAC dirigés contre les autres systèmes érythrocytaires sont retrouvés dans treize cas (5%).

### *Le titre de l'anticorps*

Treize articles estiment qu'un titre élevé d'anticorps chez le donneur avant la greffe est un facteur de risque d'hémolyse.

#### *Tableau 9*

Quinze cas de PLS avec hémolyse renseignent le titre pré-greffe de l'anticorps du donneur : quatorze titres (93%) sont considérés comme élevés (titre supérieur ou égal à 1/8), un seul titre (7%) est considéré comme faible (titre inférieur ou égal à 1/4). Les méthodes utilisées pour la réalisation du titrage sont rarement renseignées.

Si un titre élevé d'AAC chez le donneur pré-transplantation semble à risque, un anticorps de titre faible peut être à l'origine d'hémolyse. En effet, la mise en présence de l'anticorps avec son antigène correspondant peut entraîner une augmentation du titre de l'anticorps par sensibilisation.

Neuf articles abordent comme facteur de risque la rapidité d'augmentation du titre de l'anticorps après transplantation.

#### *Tableau 9*

Ces données sont manquantes dans nos cas cliniques.

### *Isotype de l'anticorps*

Quatorze articles évoquent que les anticorps d'isotype IgG sont d'avantage impliqués dans le PLS que les anticorps d'isotype IgM.

#### **Tableau 9**

Dans notre série, concernant les anticorps anti-A et anti-B, l'isotype IgM est détecté à l'EDA dans 54% des cas, soit seul (14%) soit associé à des IgG (41%).

L'isotype IgG est, lui, détecté dans 86% des cas, soit seul (46%), soit associé à des IgM (41%).

Si l'isotype IgG reste le plus retrouvé dans les PLS impliquant des AAC anti-ABO, l'implication des IgM ne peut être exclue.

Concernant les AAC dirigés contre les autres systèmes érythrocytaires, l'isotype IgM est détecté à l'EDA dans huit cas (un cas avec un EDA à IgM concernant l'antigène JK1(Jka) et sept cas d'EDA mixtes concernant les antigènes RH1(D), RH3(E), FY1(Fya), JK1(Jka) et MNS1(M)).

On retrouve des IgG seuls dans les autres cas (80%).

### ***Phénotype ABO du donneur***

Vingt-huit articles citent que le phénotype ABO du donneur joue un rôle dans la survenue du PLS. Ainsi, les donneurs de phénotype O seraient plus à risques que les donneurs de phénotype A ou B en lien avec le taux d'isoagglutinines de type IgG anti-A et anti-B naturellement plus élevées chez les sujets de phénotype O.

#### ***Tableau 9***

Dans notre série, les donneurs de phénotype O sont largement majoritaires avec cent vingt cas (85%) sur cent quarante et un impliquant les AAC anti-A et anti-B.

Cinq (4%) donneurs de phénotype A sont impliqués dans des cas de PLS avec AAC anti-B (deux TO et trois GCSH).

Six (5%) donneurs de phénotype B sont impliqués dans des cas de PLS avec AAC anti-A (quatre TO et deux GCSH).

### ***Phénotype ABO du receveur***

En 2009, Bakr rapporte que l'anémie hémolytique du PLS est plus fréquente chez les receveurs du phénotype A (60% des cas) mais plus grave chez les receveurs du phénotype B (deux décès, chez des patients de phénotype B). (*Bakr et al, 2009*)

Dans notre série, nous retrouvons également d'avantage de receveurs de phénotype A (quatre-vingt-neuf patients (52%)) que de phénotype B (trente-deux patients (18%)). Nous avons également dix-neuf receveurs de phénotype AB (11%).

Toutefois, 45% de la population mondiale est de phénotype A et 9% est de phénotype B.

Selon nos données, la sévérité de l'anémie est comparable entre les receveurs de phénotype A et ceux de phénotype B.

Nous évaluons la sévérité de l'anémie par la persistance de l'AAC (définie par le calcul de la différence en jour entre la disparition et l'apparition de l'AAC chez le receveur), la profondeur de l'hémolyse (nadir de l'hémoglobine) et le nombre de CGR transfusés pour corriger l'anémie hémolytique.

La persistance de l'AAC ne diffère pas significativement entre les receveurs de phénotype A (TO : 98.6 +/- 236.5 J, 21 données ; GCSH : 32 +/- 27.2 J, 9 données) et ceux de phénotype B (TO : 61.1 +/- 97.7 J, 12 données ; GCSH : 32 +/- 0.0 J, 1 donnée), de même pour la profondeur de l'hémolyse (phénotype A : TO : 5.93 +/- 1.24 g/dL, 44 données ; GCSH : non testé, 6 données / phénotype B : TO : 5.94 +/- 1.43 g/dL, 20 données ; GCSH : absence de données) et le nombre de CGR transfusés (phénotype A : TO : 6 +/- 4 CGR, 40 données ; GCSH : 11 +/- 9 CGR, 8 données / phénotype B : TO : 5 +/- 3 CGR, 16 données ; GCSH : 15 +/- 1 CGR, 2 données).

### *L'expression des antigènes érythrocytaires du receveur*

Onze articles rapportent que la densité des antigènes présents sur la membrane des globules rouges du receveur peut avoir un impact sur la survenue du PLS.

Deux articles estiment que les receveurs de phénotype A1 sont plus à risques que ceux de phénotype A2 car les sujets de phénotype A1 possèdent considérablement plus d'antigènes A à la surface de leur globule rouge (un million d'antigènes A sur le globule rouge A1 contre deux cent mille antigènes A sur le globule rouge A2). (*Sternberg et al, 1999 ; Montfort et al, 2015*)

#### *Tableau 9*

Dans notre cohorte, seuls cinq cas apportent cette distinction : quatre receveurs sont de phénotype A1 (deux cas de transplantation hépatique, un cas de transplantation rénale et un cas de transplantation d'un intestin et d'un pancréas) et un receveur est de phénotype A2 (un cas de transplantation pancréatique).

Concernant les antigènes autres que ABO, trois articles énoncent que le statut homozygote pour l'antigène érythrocytaire constitue un facteur de risque.

#### *Tableau 9*

Quinze des cas cliniques comportent cette information : quatre receveurs sont homozygotes pour l'antigène reconnu par l'AAC du donneur (RH1(D) et RH2(C)) et seize receveurs sont hétérozygotes (RH1(D), RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e), JK1(Jka)).

Un antigène, même faiblement présent à la surface érythrocytaire peut être la cible d'un AAC responsable d'hémolyse.

### ***Le statut sécréteur du receveur***

Huit articles émettent l'hypothèse que le statut non sécréteur du receveur favoriserait la survenue du PLS. En effet, les receveurs de statut sécréteur secrètent des antigènes à l'état libre dans leur plasma qui pourrait neutraliser partiellement les AAC du donneur.

#### ***Tableau 9***

Ce statut n'est rapporté que chez trois des receveurs de notre cohorte : les deux premiers receveurs sont sécréteurs (*Sternberg et al, 1999 ; Contentin et al, 2004*) et le troisième est non sécréteur (*Montfort et al, 2015*).

## **Le donneur**

### *Sexe, âge et origine ethnique*

Quarante-neuf articles estiment que le donneur joue un rôle dans la survenue du PLS.

#### *Tableau 9*

Karantth cite que les donneurs de sexe féminin sont plus à risque que les donneurs masculins puisque les femmes seraient plus fréquemment allo-immunisées de par leurs grossesses. (*Karantth et al, 2014*)

Ramsey rapporte, lui, que l'âge, le sexe et l'origine ethnique du donneur n'ont aucune influence dans la survenue du PLS. (*Ramsey, 1991*)

Dans notre étude, les donneurs sont aussi bien des hommes que des femmes (trente hommes et trente et une femmes).

L'information est toutefois manquante pour cent des donneurs.

L'âge moyen de nos donneurs est de quarante-quatre ans. Six donneurs sont des enfants (âge inférieur à dix-huit ans).

L'origine ethnique des donneurs est rarement renseignée. Des donneurs ou des receveurs d'ethnies différentes peuvent pourtant être tributaires de la diversité de leur phénotype sanguin.

Les AAC des receveurs ne sont pas différents d'un sexe à l'autre.

Concernant l'allo-immunisation vis-à-vis des antigènes du système ABO, nous retrouvons vingt hommes allo-immunisés contre dix-sept femmes. Concernant l'allo-immunisation vis-à-vis des antigènes des systèmes RH et KEL, nous retrouvons seize hommes et seize femmes allo-immunisés. Enfin, concernant l'allo-immunisation vis-à-vis des autres systèmes d'antigènes érythrocytaires, nous avons cinq hommes allo-immunisés contre sept femmes.

Concernant les donneurs enfants (âge inférieur à dix-huit ans), les allo-immunisations identifiées sont des AAC le plus souvent dirigés contre les antigènes du système ABO (quatre allo-immunisations anti-A) mais deux allo-immunisations contre les systèmes RHD et RHCE ont été identifiées chez deux jeunes garçons (un allo-anticorps anti-Rh1(D) et un allo-anticorps anti-RH4(c)).

### ***Statut vivant ou décédé en transplantation d'organe(s)***

Pascual-Pérez suggère qu'un temps d'ischémie froide court peut favoriser la survenue du PLS. De ce fait, les donneurs vivants peuvent être plus à risques que les donneurs décédés du fait d'un système immunitaire probablement mieux conservé.

*(Pascual-Pérez et al, 2013)*

Selon nos données, trente-huit cas de PLS à partir de donneurs vivants et soixante et onze cas à partir de donneurs décédés ont été rapportés. Vint et un cas ne sont pas renseignés.

Concernant la transplantation rénale, nous identifions autant de cas de PLS à partir de donneurs vivants que de donneurs décédés (vingt-neuf et vingt-sept cas respectivement).

Concernant la transplantation hépatique, nous identifions d'avantages de cas de PLS à partir de donneurs décédés qu'à partir de donneurs vivants (trente-trois contre huit cas).

La fréquence des cas décrits chez les donneurs vivants, notamment en néphrologie, corrobore la théorie selon laquelle les donneurs vivants sont à risques de favoriser la survenue du PLS.

L'allo-immunisation dirigée contre des antigènes non ABO en cause du PLS est plus fréquente chez les donneurs décédés (90%) (quarante-sept cas contre cinq chez les donneurs vivants (10%)).

Ce constat peut s'expliquer par le fait que, dans la TO en contexte d'urgence vitale donc à partir d'un donneur décédé, les analyses immuno-hématologiques de type RAI ne peuvent être réalisées ou ne sont considérées comme des analyses prioritaires à effectuer.

A l'inverse, les TO à partir de donneurs vivants sont programmées. De nombreux examens peuvent être anticipés chez le donneur.

### ***Compatibilité HLA donneur/receveur***

Les effets permissifs de la présence d'allèles HLA compatibles dans la greffe ont été proposés comme explication du PLS car les lymphocytes du donneur présentant une compatibilité HLA importante avec ceux du receveur sont moins bien éliminés.

Nadarajah estime que les sujets apparentés au receveur sont impliqués dans la persistance dans le temps du PLS selon un principe de tolérance des lymphocytes du donneur par le système immunitaire du receveur. (*Nadarajah et al, 2017*)

Sept articles rapportent la même idée concernant les couples donneurs/receveurs présentant un faible nombre de mismatch HLA.

#### ***Tableau 9***

Dans notre revue, trente-six donneurs vivants (61%) sont renseignés comme apparentés au receveur, ce qui correspond à vingt et une GCSH et seize TO (douze transplantations rénales, trois transplantations hépatiques et une greffe d'un segment d'intestin).

#### **Les greffes de CSH**

En GCSH, les donneurs apparentés sont plus retrouvés que les donneurs non-apparentés (vingt et un donneurs apparentés (68%) contre dix non-apparentés (32%)).

Concernant la compatibilité HLA, les donneurs apparentés sont tous géno-identiques à l'exception d'une greffe haplo-identique pédiatrique entre une mère et son fils. Du côté des donneurs non-apparentés, ces derniers sont soit phéno-identiques (quatre cas), soit 9/10 match HLA (trois cas). Trois cas n'apportent pas cette information.

### Les transplantations d'organe(s)

En TO, 42% des donneurs vivants sont renseignés comme apparentés au receveur.

Cette donnée est probablement sous-estimée car le plus souvent, le donneur volontaire est un membre de la famille, s'il n'est pas le conjoint ou un ami du receveur.

En France, depuis la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, les conditions d'éligibilité au don d'organe pour les donneurs vivants sont :

- être un membre de la famille du receveur  
et/ou
- apporter une preuve de vie commune d'au moins deux années avec le receveur

Concernant la compatibilité HLA, trente-sept couples donneur/receveur (28%) présentent une haute compatibilité HLA avec un faible nombre de mismatches (inférieur à trois mismatches HLA ou couple haploidentique issu de la même famille), quatorze couples donneur/receveur (11%) présentent de nombreux mismatches HLA.

Toutefois, quatre-vingt-un cas (62%) sont non renseignés.

### *Allo-immunisation pré-greffe*

Treize articles évoquent le fait que le risque de développer un PLS est plus grand lorsque le donneur est connu pour être allo-immunisé.

#### *Tableau 9*

L'allo-immunisation du donneur avant transplantation était connue dans trente et un cas (48%) concernant les systèmes érythrocytaires autres que le système ABO.

A l'inverse, elle n'était pas connue dans vingt de nos cas (31%).

Ces cas concernent six donneurs masculins, trois donneurs féminins et onze donneurs de sexe non précisé. Treize de ces donneurs sont décédés, six sont vivants et un cas n'est pas renseigné. Les AAC impliqués sont sept anticorps anti-RH1(D), six anticorps anti-RH3(E), six anticorps anti-JK1(Jka), un anticorps anti-RH2(C), un anticorps anti-RH5(e), un anticorps anti-KEL1(K), un anticorps anti-KEL4(Kpb) et un anticorps anti-MNS1(M).

L'information n'était pas renseignée pour quatorze cas.

Pour six des donneurs, une histoire de transfusions massives est notifiée lors de la prise en charge avant le décès. Cette situation est propice à l'allo-immunisation.

L'origine donneuse de l'anticorps peut se révéler par l'étude de variants sur les chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines. L'allotypie Km était recherchée dans quatre cas cliniques, dont le plus récent date de 2002.

Quatre articles rapportent la recherche de chimérisme donneur par biologie moléculaire dans le sang sur la sous-population cellulaire B. (*Saba et al, 1997 ; Seltsam et al, 2001 ; Grosskreutz et al, 2008 ; Davis et al, 2010*)

Dans de rares cas, une sous-population lymphocytaire B du donneur dans le sang du receveur a été mise en évidence. Aussi, tous les auteurs supposent que les lymphocytes passagers circulent rapidement dans le sang pour migrer, de quelques minutes à quelques heures, dans la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus et la moelle osseuse.

Pour notre cas clinique, nous avons utilisé la technique RQ-PCR qui met en évidence une population lymphoïde B du donneur dans le sang à 0.3%, persistante jusqu'à plus de cent cinquante jours après la transplantation.

## **La transfusion et les infections intercurrentes**

Le PLS présente une présentation clinique très hétérogène et ne se produit pas dans toutes les transplantations comportant une incompatibilité ABO mineure.

Il est proposé que les LB du donneur viables nécessitent un phénomène intercurrent après leur transfert, tel qu'une infection ou une transfusion de CGR, afin d'induire une réponse immunitaire.

Cette théorie est étayée par le fait que les anticorps du donneur ne sont pas détectés chez son receveur immédiatement après la greffe ou ne sont pas actifs immédiatement après la greffe.

## *La transfusion incompatible avec les anticorps préformés du donneur*

### Les transplantations d'organe(s)

En TO, le greffon choisi doit avant tout être ABO-compatible avec le receveur. C'est-à-dire que le phénotype ABO de l'organe transplanté est soit identique à celui du receveur, soit comporte une incompatibilité ABO mineure.

Une exception est faite dans la transplantation rénale avec un donneur vivant apparenté. L'incompatibilité ABO majeure est permise en parallèle de la désensibilisation du receveur. Cette désensibilisation consiste à faire diminuer le titre des anticorps naturels anti-A et/ou anti-B via des séances de plasmaphérèse associées à un traitement immunosuppresseur par Rituximab.

A ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique encadrant la transfusion des produits sanguins labiles (PSL) en transplantation d'organes.

Les PSL transfusés respectent donc le phénotype ABO du receveur et ne prennent pas en compte le phénotype ABO du greffon.

## Les greffes de CSH

A l'inverse, la transfusion de PSL est bien encadrée dans les GCSH.

Le choix d'un donneur s'effectue en fonction de son degré de compatibilité HLA avec le receveur qui doit être le plus élevé possible.

La compatibilité ABO entre un receveur et son donneur est à prendre en compte dans le choix du donneur. Mais ce facteur n'est pas limitant. Ainsi, les GCSH sont souvent ABO-incompatibles, majeures ou mineures.

Des recommandations portant sur la transfusion des PSL ont été mises en place afin de favoriser la bonne prise du greffon en évitant autant que peu le conflit immunologique.

### *Tableaux 12*

Pourtant des cas de PLS ont été décrits dans les GCSH.

Onze articles abordent l'hypothèse que les transfusions per et post-opératoires du receveur apportant des antigènes incompatibles avec les AAC du donneur favorisent la survenue du PLS.

### *Tableau 9*

Dans notre série, quarante-huit patients en incluant notre patiente (32%), ont été transfusés avec des CGR incompatibles avec les AAC du donneur avant le diagnostic du PLS. Cependant, ces données sont probablement sous-estimées car l'information est manquante dans cent vingt et un des cas étudiés.

La transfusion en CGR incompatibles avec les AAC du donneur semble constituer un facteur de risque de développement du PLS.

Il pourrait s'agir d'un facteur aggravant également puisque le nadir de l'hémoglobine, suite à l'anémie hémolytique induite par le PLS, est significativement plus bas (test unilatéral,  $p < 0.05$ ) chez les patients transfusés en CGR incompatibles avec l'AAC du donneur ( $5.51 \pm 1.43$  g/dL, 43 données) que chez ceux qui, *a priori*, n'ont pas reçu de CGR incompatibles ( $6.09 \pm 1.37$  g/dL, 57 données).

### ***Les infections intercurrentes***

Huit articles citent que la survenue d'une infection peu de temps après la greffe constitue un facteur de risque de développer un PLS.

#### ***Tableau 9***

Les hypothèses sont soit une exacerbation du système immunitaire soit un mimétisme antigénique. De même, les lymphocytes passagers pourraient jouer un rôle dans la clairance des infections virales pendant la phase d'immunodépression du receveur.

Seize patients (11%) ont contracté une infection dans une période récente après la transplantation.

Nous avons notamment recensé trois réactivations du cytomégalo virus (CMV), trois infections urinaires (une à *Pseudomonas aeruginosa*, une à *Escherichia coli* et une à *Enterococcus faecium*), deux bactériémies (une à *Enterococcus faecalis* et une à *Staphylococcus epidermidis*), deux infections virales (une à *Influenzae spp* et une à Adénovirus, une double infection parasitaire à *Aspergillus fumigatus* (aspergillome) et à *Pneumocystis jiroveci* (pneumocystose) et 6 infections non particulièrement spécifiées.

#### ***Tableau 13***

Au final, les infections sont rarement rapportées dans les cas cliniques.

## CONSEQUENCES DU PLS.

### Sévérité et persistance de l'anémie hémolytique.

Cent soixante-quatre des cas diagnostiqués sont associés à une hémolyse. Dans tous ces cas, l'hémolyse était le facteur essentiel du diagnostic de PLS.

#### *Tableau 11*

Onze cas ont décrit la détection d'anticorps dirigés contre un antigène du receveur sans activité hémolytique : six cas sur trente-six d'AAC anti-RH1(D), trois cas sur vingt d'AAC dirigés contre des antigènes des systèmes RHCE et KEL et quatre cas sur six d'AAC dirigés contre des antigènes d'autres systèmes érythrocytaires.

La survenue de l'anémie hémolytique a lieu en moyenne deux à trois semaines après la transplantation (GCSH : 15.4 +/- 10 J, 33 données ; TO : 19.8 +/- 23.7 J, 128 données).

Il a été rapporté que la gravité de l'hémolyse dépend de plusieurs facteurs :

- la dose d'organe transplanté en lien avec la quantité de tissus lymphoïdes transplantés
- la densité des antigènes cibles sur le globule rouge
- le titre des isohémagglutinines érythrocytaires dans le sérum du donneur avant transplantation
- la cinétique de la production d'anticorps après la transplantation.

D'autres y ont ajouté la compatibilité HLA.

### *La dose organe*

En 1991, Ramsey a rapporté que les transplantations pulmonaires étaient plus hémolysantes (AAC chez 70% des cas, hémolyse chez 70%), que les transplantations hépatiques (AAC chez 40% des cas, hémolyse chez 29%) et que les transplantations rénales (AAC chez 17% des cas, hémolyse chez 9%). (*Ramsey, 1991*).

De notre côté, nous retrouvons des résultats bien moins contrastés, n'allant pas en faveur de cette hypothèse.

En transplantation pulmonaire, une hémolyse est survenue chez 13 patients sur 15 (87%).

En transplantation hépatique, 50 patients sur 53 (94%) ont hémolysé.

En transplantation rénale, 56 patients sur 59 (95%) ont hémolysé.

## *Comportement des différents anticorps anti-antigène érythrocytaire*

### Apparition de l'anticorps

Les anticorps apparaissent dix-neuf jours en moyenne après la greffe (TO + GCSH : 18.81 +/- 21.7 J, 161 données).

Les anticorps anti-RH2 et RH3 surviennent une semaine plus tard que la moyenne (27 +/- 13.1 J, 18 données).

Les anticorps anti-FY1 surviennent plus précocement (8 +/- 0.0 J, 2 données).

A l'instar de notre patiente, un cas de PLS concernant un AAC anti-RH1 de survenue très précoce, soit deux jours après une transplantation hépatique également, a été rapporté. (*Fung et al, 2005*)

### Persistance de l'anticorps

Finalement, la persistance des AAC est longue avec une moyenne supérieure à cent jours (98.9 +/- 159.6 J, 92 données).

Elle est cependant retrouvée très variable d'un cas à l'autre.

La persistance des AAC dirigés contre les systèmes RH1, RH2, RH3, KEL1 et JK1 est deux fois supérieure (RHD : > 137.4 +/- 150 J, 29 données ; RH2 : > 139 +/- 61.4 J, 4 données ; RH3 : > 120 +/- 114 J, 6 données ; KEL1 : 181.5 +/- 255 J, 2 données ; JK1 : 148.6 +/- 130.9 J, 5 données) à celle des anticorps anti-ABO (A : > 78.7 +/- 199 J, 30 données ; B : > 58.8 +/- 93.6 J, 13 données).

Toutefois, Montfort décrit en 2015 un cas de PLS impliquant un AAC anti-A qui persiste plus de trois ans après une transplantation hépatique. (*Montfort et al, 2015*)

### Profondeur de l'anémie

La profondeur de l'anémie hémolytique, définie ici par le nadir de l'hémoglobine, ne semble pas dépendre de l'anticorps impliqué (5,84 +/- 1.41 g/dL).

L'anticorps anti-RH5 a induit l'anémie la plus profonde (1.8 g/dL) mais un seul cas de PLS concernant l'antigène RH5 est décrit. (*Zhuang et al, 2017*)

### Besoins transfusionnels

Le PLS nécessite la transfusion d'en moyenne douze CGR.

Ce nombre est plus important lorsque les AAC sont dirigés contre les antigènes RH1, RH3, KEL1 et JK1 (RH1 : 11 +/- 10 CGR, 26 données ; RH3 : 13 +/- 3 CGR, 4 données, KEL1 : 32.5 +/- 20.5 CGR, 2 données et JK1 : > 15 +/- 9 CGR, 6 données) que pour les AAC anti-ABO (A : 7 +/- 5,5 CGR, 48 données ; B : 6 +/- 4.5 CGR, 18 données).

Cette différence est à mettre en lien avec la persistance plus élevée de ces AAC par rapport aux anticorps anti-A et anti-B.

Il apparaît donc que la persistance et la sévérité de l'anémie hémolytique sont essentiellement influencées par l'antigène érythrocytaire concerné par l'AAC.

### ***Tableau 11***

## **Episodes de rejets aigus et chroniques.**

Trente-six patients (21%) ont présenté des épisodes de rejet aigu.

Six rejets précédaient l'épisode de PLS, vingt étaient concomitants au PLS et sept étaient identifiés après le PLS. Trois des cas ne sont pas renseignés.

### ***Tableau 13***

Aucun article ne parle de l'influence du rejet de greffe dans la survenue du PLS ni du mécanisme inverse.

Au final, nous ne pouvons dire quels rôles joue l'un pour l'autre.

## **Prise en charge du PLS**

La transfusion de CGR constitue le premier recours symptomatique pour palier à l'anémie hémolytique induite par le PLS. Les recommandations sont de transfuser le patient au cours du PLS en CGR n'apportant pas le ou les antigènes correspondant(s) aux anticorps du donneur à l'origine de l'hémolyse. Si cette mesure ne traite pas le PLS lui-même en empêchant la synthèse des AAC par les LB du donneur, elle se montre bien souvent efficace voire suffisante à elle seule dans sa prise en charge.

Dans notre série, les transfusions de CGR seules se sont avérées efficaces pour soixante-douze patients (42%). Dans trente et un cas, cette information n'est pas renseignée. Le nombre moyen de CGR transfusés est de douze (allant d'un à quarante-sept CGR transfusés selon les cas). Comme abordé précédemment, ce nombre semble être influencé par l'antigène érythrocytaire du receveur concerné.

Le cas échéant, des traitements complémentaires peuvent être utilisés, mais aucune recommandation n'encadre leur utilisation.

Afin de réguler la production des AAC, des agents immunomodulateurs ont été administrés tels que les corticoïdes (cinquante-six patients), les immunoglobulines (sept patients) et le Rituximab (quatre patients).

Pour favoriser la régénération des précurseurs érythroïdes, un complément d'acides foliques a été donné à trois patients.

Le principe de la plasmaphérèse étant d'éliminer les anticorps toxiques, dix-huit patients ont bénéficié de séances de plasmaphérèse (entre une et trois séances) avant que leur état clinique s'améliore pour dix-sept d'entre eux.

Enfin, en dernier recours, deux patients transplantés hépatiques ont été splénectomisés. Le premier est un homme de cinquante ans dont l'anémie hémolytique est secondaire à des AAC anti-RH1(D) et KEL1(K) d'un donneur décédé. (*Fung et al, 2004*) Après recours à un traitement à base de corticoïdes, à deux séances de plasmaphérèse puis à l'introduction du Rituximab, la décision de splénectomie a été prise. Le deuxième patient a une anémie hémolytique à AAC anti-RH1(D) et RH3(E) d'un donneur également décédé.

(*Ramsey et al, 1990*)

Les données concernant la motivation de la splénectomie sont absentes.

L'information du traitement est manquante pour vingt-neuf de nos cas.

La prise en charge thérapeutique spécifique du PLS est relativement similaire entre les TO et les GCSH.

Toutefois, en TO, les recours aux corticoïdes et à la splénectomie sont plus importants. Il n'y a aucun cas de splénectomie décrit dans les GCSH.

## **DISCUSSION**

Le cas clinique présenté rapporte un cas d'allo-anticorps anti-RH1(D) et RH3(E) issus d'un donneur responsable d'hémolyse chez un patient transplanté hépatique. Le cas est particulier puisque l'allo-anticorps anti-RH1(D) survient très précocement après la transplantation hépatique (deux jours). Cette précocité entraîne une erreur de diagnostic et une prise en charge thérapeutique dans un premier temps inadaptée.

Aussi, ce travail a pour but de déterminer les facteurs de risques de développement du PLS afin d'établir dans un premier temps, un diagnostic rapide pour optimiser la prise en charge thérapeutique, puis dans un second temps, de mettre en œuvre des moyens de prévention de sa survenue.

Pour cela, nous avons réalisé une revue de la littérature de tous les articles et études prospectives et rétrospectives rapportant des cas de PLS à partir du moteur de recherche PubMed.

## A PROPOS DE L'ETUDE

Cent soixante-dix cas de PLS ont été décrits. Parmi ceux-ci, cent quarante concernent les TO et trente et un les GCSH. Ces cas sont associés à une incompatibilité mineure des antigènes érythrocytaires du couple donneur/receveur, concernant particulièrement les incompatibilités ABO mineures. (*Brunetta et al, 2020*)

Notre revue met en évidence que le PLS a une présentation clinique très hétérogène et ne survient pas dans toutes les transplantations ou greffes quand le donneur est préalablement sensibilisé contre un antigène érythrocytaire que possède le receveur.

De même, le PLS ne se produit pas systématiquement dans les TO et les GCSH lors d'une incompatibilité ABO mineure.

Il a été rapporté que la survenue du PLS est variable même chez les receveurs d'allogreffes appariées provenant d'un même donneur sensibilisé.

Il en est de même pour la sévérité du syndrome entre les différents receveurs d'un même donneur (*Cserti-Gazdewich et al, 2009*).

Il a également été observé que des anticorps peuvent être détectés dans le sérum du receveur bien que l'hémolyse ne puisse pas se produire, dans le cas où le receveur n'est pas porteur de l'antigène correspondant. (*Sandle et al, 2017*)

Ainsi, le PLS est certainement sous-diagnostiqué puisque l'activité hémolytique de l'allo-anticorps n'a pas toujours lieu et que les RAI ne sont pas réalisées de manière systématique lors du suivi post-transplantation.

La survenue du PLS est décrite dans tout type de TO et de GCSH.

Cependant, si l'on tient compte de la fréquence des transplantations réalisées par type d'organe, la survenue du PLS semble plus fréquente lorsque l'organe transplanté est riche en tissus lymphoïdes tel que les poumons, le foie ou l'intestin. (*Ramsey, 1991 ; Marton et al, 2013*)

De nombreux cas ont aussi été décrits dans les transplantations de pancréas. (*Swanson et al, 1987 ; Ramsey et al, 1990 ; Sindhi et al, 1996 ; Seltsam et al, 2001 ; Makuria et al, 2009 ; Davis et al, 2010 ; Hurtate Sandoval et al, 2015*)

A contrario, seulement deux cas ont été rapportés dans les transplantations cardiaques. (*Knoop et al, 1993 ; Aujayeb et al, 2014*)

Du côté des greffes de CSH, la survenue du PLS semble plus fréquente suite aux prélèvements de CSH par cytophèrese (*Lapierre et al, 2000*), mais ceux-ci constituent également le mode de prélèvement le plus fréquent.

Au niveau du protocole immunosuppresseur administré, les agents anti-calcineurines sont régulièrement incriminés pour favoriser la survenue du PLS, qu'ils soient utilisés seuls ou en association avec d'autres molécules.

En effet, le mécanisme d'action de la Ciclosporine et du Tacrolimus justifie en partie cette hypothèse puisque ces molécules n'inhibent pas les LB mémoires du receveur et du donneur (*Duncan et al, 2005*).

Notre étude corrobore cette hypothèse.

Cependant, ces immunosuppresseurs étant les plus utilisés dans l'immunosuppression en contexte de transplantation (*Conti and Calmus, 2010 ; Bouatou and Hadaya, 2015*), ils ont, de ce fait, plus de risque d'être associés à un PLS.

Dans notre série, aucun cas de PLS n'a été décrit en TO chez les patients recevant du Méthotrexate. Le Méthotrexate semble jouer un rôle protecteur dans la survenue du PLS. (*Gajewski et al, 1992*)

Cette hypothèse ne peut être envisagée dans les GCSH puisqu'un PLS est apparu chez dix patients recevant du Méthotrexate.

Concernant les donneurs à l'origine de PLS, ceux de phénotype O sont les plus retrouvés en lien avec leur taux d'IgG anti-A et anti-B plus élevés que les donneurs de phénotype A ou B.

Cependant, la présence d'origine naturelle des anticorps anti-ABO varie d'un individu à l'autre (*Raid et al, 2012*).

Le sexe du donneur semble indépendant de la survenue de PLS. Le mode d'allo-immunisation du donneur est rarement décrit.

Concernant les AAC dirigés contre des antigènes non ABO, les femmes sont sensibilisées via leurs grossesses.

En effet, en politique transfusionnelle, les CGR adressés aux femmes de moins de cinquante ans doivent être phénotypés RHKEL (*recommandations HAS 2014*).

Ce n'est pas le cas pour les hommes ainsi plus souvent sensibilisés par les transfusions. Il est possible que l'allo-immunisation chez les hommes soit plus récente et donc plus active que chez les femmes, expliquant le risque similaire entre les deux sexes.

Les donneurs vivants, de par leur nombre de cas rapportés, semble être un facteur de risque de PLS. En effet, aujourd'hui les TO sont plus nombreuses à partir de donneurs décédés selon les données 2018 de l'Agence de Biomédecine.

Il est possible qu'un organe avec un temps court d'ischémie froide avant transplantation (donneur vivant) contribue au risque de PLS.

Dans ce contexte, les donneurs apparentés au receveur, en lien avec un typage HLA proche voire identique est un autre facteur de risque évoqué mais il n'est pas confirmé par notre étude, faute de cas apportant les informations suffisantes concernant les typages HLA des couples donneur/receveurs.

Notre étude révèle que les isotypes d'anticorps IgG et IgM dirigés contre tout type d'antigène érythrocytaire peuvent être impliqués dans la survenue d'un PLS.

Cependant, le risque lié à un anticorps dépend de la fréquence de l'antigène dans la population et de son pouvoir immunogène. (*Bailly et al, 2015*)

Les patients portant les antigènes A et/ou RH1(D) apparaissent comme les plus à risques. En effet, le phénotype A est plus fréquemment la cible d'allo-anticorps par rapport au phénotype B, même à partir d'un donneur de phénotype O.

Les anticorps de nature IgG sont d'avantages impliqués dans la survenue d'hémolyse, mais les IgM peuvent aussi en être responsables.

Aucun cas de PLS à partir d'anticorps anti-ABO sans hémolyse associée n'a été rapporté. Ceci peut être dû au fait que le PLS soit passé inaperçu en l'absence de signe clinique évocateur et qu'aucune exploration ait été faite lors de la découverte d'anticorps anti-A ou anti-B chez le receveur.

En revanche, quelques cas de PLS à partir d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes non-ABO ont été décrits bien que l'hémolyse ne se soit pas produite. (*Contentin et al, 2004 ; Zupanska et al, 2005*)

La cible de l'anticorps influence la profondeur de l'hémolyse et sa persistance.

La cinétique d'apparition des anticorps semble indépendante de l'antigène concerné.

La cinétique de disparition des anticorps est, elle, très variable, allant d'un seul jour à plusieurs années. Mais elle est plus rapide pour les AAC dirigés contre les antigènes du système ABO que pour les autres AAC.

Les anticorps anti-A et anti-B sont les plus fréquents, les anticorps anti-RH2(C), RH3(E), KEL(1) et FY1(A) sont associés à des anémies plus sévères.

Il a été proposé que les lymphocytes B de donneur nécessitent un phénomène intercurrent après leur transfert par le greffon chez le receveur, tel qu'une infection ou une transfusion de CGR, afin de provoquer une stimulation suffisante pour induire une hémolyse.

(*Peces et al, 1998 ; Debska-Slizien et al, 2003 ; Ainsworth et al, 2009 ; Nadarajah et al, 2013*)

Cette théorie est étayée par le fait que les anticorps du donneur ne sont généralement pas immédiatement détectés chez un receveur après la greffe et que l'hémolyse est très retardée.

Les transfusions ne respectant pas les anticorps du donneur sont à risque d'aggraver voire de provoquer la survenue du PLS.

Cependant, la transfusion de CGR, même homologues, peut apporter un stimulant de l'immunité tel qu'un panel de cytokines ou encore des substances bioréactives comme décrit dans les phénomènes de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) (*Garraud et al, 2016*).

Le rôle des infections et des rejets de greffe après transplantation n'a pas pu être élucidé avec cette étude.

Aucune recommandation n'est clairement établie pour la prise en charge du PLS.  
Seul Nadarajah propose un algorithme de prise en charge du PLS, en transplantation rénale.  
(Nadarajah et al, 2013)

### **Figure 8**

La transfusion de CGR compatibles avec les allo-anticorps du donneur est le traitement de choix pour corriger l'anémie.

La moyenne de CGR transfusés est en rapport avec la persistance des anticorps et la profondeur de l'anémie.

Il est possible que le PLS nécessite une thérapie complémentaire.

Cette étude ne permet pas de déterminer l'intérêt de traiter de manière systématique les patients par des corticoïdes ou du Rituximab.

Cependant, ces traitements sont à adapter en fonction de la profondeur de l'anémie résultant de l'hémolyse et de la survenue d'un rejet de greffe associé ou non.

La plasmaphérèse est réservée aux hémolyses profondes, permettant de diminuer le titre des allo-anticorps du plasma du patient.

## QUELQUES PROPOSITIONS

Selon les données développées précédemment, nous proposons à présent certains éléments susceptibles d'aider au diagnostic du PLS et à la prévention de sa survenue.

### **Pour le diagnostic**

Le diagnostic consiste en l'identification d'un ou plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires du receveur.

Ces anticorps peuvent être détectés à la RAI et/ou à l'EDA. (*Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale GBEA, arrêté du 15 mai 2018*).

L'apparition de ces anticorps peut être corrélée cliniquement à la survenue d'une hémolyse retardée, de quelques jours à quelques semaines après la transplantation.

Le recours au génotypage érythrocytaire peut être utile dans certains contextes complexes pour déterminer si le receveur est bien porteur de l'antigène reconnu par l'anticorps et éliminer la présence d'un antigène variant. (*Snell et al, 2019 ; Tsang et al, 2019*)

### **→ Acquérir des réflexes.**

Devant l'apparition chez un patient d'un anticorps dirigé contre l'un de ses propres antigènes, le diagnostic de PLS doit être évoqué à partir du moment où le contexte clinique est une TO ou une GCSH.

### → Faire un complément d'analyses

Le caractère auto-immun ou allo-immun de cet anticorps ne peut et ne doit pas être conclu dans ces conditions.

Or, il est parfois nécessaire de différencier une réaction allo-immunitaire d'une réaction d'auto-immunité, notamment pour certains cas cliniques atypiques, comme pour notre patiente.

Le recours à des techniques complémentaires peut apporter une aide dans l'interprétation.

La variation allotypique rend compte de variations génétiques à l'intérieur d'une même espèce. Elle est due à la présence de plusieurs allèles à un même locus. Ces variants alléliques sont appelés allotypes.

Un allotype donné n'est pas rencontré chez tous les individus d'une même espèce.

Des groupes Gm et Km permettant de différencier les chaînes lourdes des IgG ou les mutations de la chaîne légère Kappa. Ces variations sont secondaires à des différences structurales ponctuelles sur les acides aminés ou les séquences ligosaccharidiques, situés sur les domaines constants des chaînes lourdes et légères.

Aussi, le locus Gm possède vingt-quatre variants sur les chaînes g1, g2, g3 et le locus Km trois variants sur la chaîne Kappa. (*Sanchez-Mazas et al, 2011*)

La technique du typage des allotypes Gm et Km n'est aujourd'hui plus pratiquée dans les laboratoires d'analyses biologiques et très rarement dans les laboratoires de recherche.

La détermination de la sous-population cellulaire B du donneur peut être possible par des techniques de chimérisme moléculaire.

Dans les différents cas cliniques, la technique la plus utilisée est la technique STR (*Short tandem repeat*). Son principal défaut est sa sensibilité de détection qui est de 5%.

Depuis quelques années, le chimérisme peut être quantifié par des techniques de biologie moléculaire plus sensibles, tel que l'identification de *single nucleotide polymorphisms* SNP par RQ-PCR ou par digital PCR. (Pedini et al, 2019)

Dans notre cas clinique, une sous-population lymphocytaire B sanguine du donneur a été détectée à 0,3% jusqu'à cent cinquante jours après la transplantation hépatique.

Cette détection et cette persistance module le fait que la sous-population lymphocytaire B du donneur est indétectable parce qu'elle migre très rapidement dans différents tissus.

Cette détection peut avoir une grande valeur diagnostique d'autant plus lorsque la sous-population lymphocytaire T du donneur est négative.

## **Pour la prévention**

### **→ Identifier les donneurs à risques**

#### Les anticorps anti-ABO

Le titrage des isoagglutinines anti-A et anti-B est pratiqué chez le receveur dans le cadre de la transplantation rénale ABO incompatible. Un titre d'Ig anti-A ou B inférieur à 1/16 autorise la transplantation. Un titre plus élevé nécessite un protocole de désensibilisation du receveur préalablement à la transplantation.

Le taux d'isoagglutinines anti-A et anti-B pourrait aussi être recherché chez le donneur afin d'apparier ce donneur au receveur le plus compatible ou d'adapter le protocole transfusionnel du receveur dès la décision de transplantation.

#### Les anticorps non-ABO

Il semble important que l'immunisation préexistante contre les antigènes autres que ceux du système ABO chez tout type de donneur (vivant ou décédé) soit recherchée avant transplantation ou si ce n'est pas réalisé, soit évoquée chez les donneurs transfusés massivement en fin de vie ou ayant des antécédents de grossesse.

La réalisation d'une RAI pré-don systématique chez le donneur peut être mise en place, y compris en contexte de TO en urgence vitale ; l'analyse RAI en contexte d'urgence vitale relative est rendue en 3 heures.

En prenant connaissance de la sensibilisation du donneur, les CGR transfusés au receveur, et ce, dès la TO, seront choisis de façon à ne pas apporter d'antigènes incompatibles avec les anticorps du donneur.

## → Organiser la surveillance biologique du receveur

Un suivi régulier de l'apparition des anticorps par EDA après transplantation paraît important, au minimum le premier mois. Mais on ne peut négliger le fait que dans certains cas, les anticorps sont apparus plus tardivement.

Parallèlement, les RAI réalisées chez le receveur en contexte péri-transfusionnel présentent un intérêt. Devant toute RAI devenant positive alors qu'elle était jusqu'à présent négative chez un transplanté, quel que soit le délai après transplantation, il est nécessaire de mener une enquête rétrospective pour connaître le statut allo-immunitaire préexistant chez le donneur puis modifier le protocole transfusionnel du receveur le plus rapidement possible.

Enfin, la quantification du chimérisme par une technique sensible de la sous-population B peut avoir une place dans la prévention et/ou le diagnostic précoce du PLS par détection de LB persistants du donneur.

## → Envisager une consigne transfusionnelle spécifique pour le receveur ?

Nous supposons que les transfusions de CGR incompatibles avec les anticorps du donneur constituent un facteur de risque voire un facteur déclenchant de l'hémolyse selon la théorie de la survenue du PLS en deux temps.

### Les transplantations d'organe(s)

Aujourd'hui, il n'existe pas de recommandation transfusionnelle particulière dans le cadre de la TO. Les PSL transfusés au receveur respectent son propre phénotype érythrocytaire.

Avec cette étude, il apparaît qu'instaurer une consigne transfusionnelle spécifique pour le receveur dans ce cadre pourrait présenter un grand intérêt, notamment pour les receveurs dont le donneur, vivant ou décédé, est de phénotype O.

La transfusion du receveur, dès la transplantation, en CGR et CPA de phénotype O et PFC de phénotype AB, pourrait prévenir la survenue de PLS lié à des anticorps anti-A et B.

### Les greffes de CSH

Des recommandations ont été établies afin d'encadrer la transfusion lors de la GCSH. En effet, suite au remplacement du système immunitaire receveur par celui du donneur, le receveur prend le phénotype érythrocytaire de son donneur.

Les recommandations transfusionnelles visent donc à limiter la survenue de réactions de rejets entre le greffon et son hôte tout en favorisant la prise de greffe.

### ***Tableau 12***

Malgré ces recommandations, certains PLS sont survenus.

**→ Faire le lien avec les autres receveurs**

Lorsqu'un PLS se produit, il peut être judicieux de renforcer la surveillance clinico-biologique chez les autres receveurs ayant reçus des organes d'un même donneur.

Un système de vigilances du PLS pourrait être créé à cet effet.

Cependant, en France, l'identité du donneur se veut anonyme.

Créer un lien donneur/receveur(s) peut nuire à la garanti de cet anonymat.

## **CONCLUSION**

Finalement, cette revue de la littérature a permis de suspecter plusieurs facteurs de risques de survenue du PLS tels que le type d'organe transplanté, le statut vivant du donneur, le protocole immunosuppresseur à base d'agents anti-calcineurine ou encore l'antigène érythrocytaire concerné.

Cependant, devant l'hétérogénéité des éléments renseignés et de la construction des articles sélectionnés, l'exploitation des données sur le PLS reste difficile. Une méta-analyse n'est pas réalisable. Et, faute de données manquantes ou trop peu nombreuses, certaines questions restent en suspens.

Il est étonnant de constater que près de cinquante ans se sont écoulés depuis le premier cas de PLS décrit et les connaissances sur le sujet sont restées approximatives. La rareté de ce syndrome en est sûrement la cause principale.

Une meilleure connaissance du sujet associée à l'acquisition de réflexes diagnostiques devant l'apparition chez le patient d'un anticorps dirigé contre l'un de ses propres antigènes érythrocytaires en contexte de TO ou de GCSH pourront mener à un accroissement du nombre de cas diagnostiqués de PLS et une meilleure prise en charge thérapeutique.

Ainsi, en février 2020, un deuxième cas de PLS a été décrit dans notre établissement de soins par le service d'Immuno-Hématologie (IH) de l'EFS, suite à la transplantation pulmonaire d'une patiente de phénotype A avec un donneur de phénotype O.

Un AAC anti-A responsable d'hémolyse a été détecté quinze jours après la TO.

Pour finir, notre travail a permis de mettre en évidence que des moyens de prévention de la survenue du PLS sont envisageables à moyen et long terme comme la surveillance biologique rapprochée du receveur, le dépistage des donneurs allo-immunisés et l'étude de la mise en place d'un protocole transfusionnel adapté au couple donneur/receveur en TO.

# **PERSPECTIVES**

A présent, une étude multicentrique prospective est nécessaire pour confondre les facteurs de susceptibilités au PLS et répondre aux nombreuses interrogations qui ont été soulevées mais qui restent actuellement en suspens telles que l'association du PLS avec le rejet de greffe ainsi que le devenir des patients après le PLS, à moyen et à long terme.

Par ailleurs, il serait également intéressant de travailler sur le rôle de la transfusion dans le PLS en menant une étude prospective centrée sur ce paramètre : la transfusion, facteur de risque voire facteur déclenchant et/ou moyen de prise en charge et de prévention du PLS ?

La mise en place d'un registre de survenue de PLS au sein de l'EFS pourrait participer à déterminer les facteurs de risques du PLS et à améliorer la prévention et la prise en charge de ce dernier.

Concernant les moyens de diagnostic complémentaires dans l'étude du caractère allo-immun d'un anticorps, une étude prospective serait nécessaire pour déterminer si les cas de PLS avec la détection d'une sous-population B circulante en utilisant une technique de chimérisme de grande sensibilité est un élément pronostique de la profondeur et de la persistance de l'hémolyse, ainsi que d'évaluer son intérêt dans le suivi thérapeutique.

D'autres analyses complémentaires de la pathogénicité des immunoglobulines pourraient contribuer à déterminer le risque d'hémolyse ainsi que sa persistance ou sa morbidité associée.

Aussi, l'identification des isotypes des Ig ou le test de MMA (*monocyte monolayer assay*) permettraient de déterminer directement la toxicité des AAC mis en évidence.

De plus, l'étude du polymorphisme des différentes fractions du complément ou des récepteurs Fc des immunoglobulines du receveur pourrait évaluer le risque de toxicité des Ig et les possibilités de clairance de ces Ig.

Aucun article ne rapporte l'utilisation de ces tests.

## **DOCUMENTS ANNEXES**

# TABLEAUX

# INTRODUCTION

***Tableau 1 : Les différentes étiologies d'une hémolyse en contexte de GCSH. (Petz, 2005)***

---

## **Incompatibilité ABO mineure**

- Syndrome du lymphocyte passager
  - Anticorps présents dans la moelle osseuse du donneur
- 

## **Incompatibilité ABO majeure**

- Hémolyse immédiate des globules rouges du greffon
  - Hémolyse précoce des globules rouges du greffon causée par le rebond des isohémagglutinines après transplantation chez les patients traités par échange de plasma avant la transplantation
  - Hémolyse retardée des globules rouges produits par la moelle nouvellement greffée causée par des isohémagglutinines résiduelles
- 

## **AAC dirigés contre des antigènes érythrocytaires autres que ABO**

- Syndrome du lymphocyte passager
  - AAC produits par le système immunitaire résiduel du receveur
- 

## **Anémie hémolytique auto-immune**

---

---

### **Transfert passif d'anticorps**

- Transfusion de plasma
- Transfusion de plaquettes
- Immunoglobulines intraveineuses
- Autres causes de transfert passif d'anticorps

---

### **Hémolyse médicamenteuse**

---

#### **Autres causes d'hémolyse après une greffe de moelle osseuse**

- Infusion de CSH cryopréservées
- Infusion de diméthylsulphoxide (DMSO)

---

### **Septicémie**

---

### **Hémolyse associée à l'hémodialyse**

---

# INTRODUCTION

***Tableau 2** : Les différentes étiologies d'une hémolyse en contexte de TO. (Smith et al, 2010)*

---

**Syndrome du lymphocyte passager**

---

**Hémolyse médicamenteuse** (et autres cytopénies associées)

---

**Microangiopathies thrombotiques**

---

**Rejet de greffe**

---

**Anémie hémolytique auto-immune**

---

**Infections opportunistes**

- Infections virales
  - Syndrome d'activation macrophagique
  - Troubles lymphoprolifératifs post-transplantation (EBV)
-

## INTRODUCTION

**Tableau 3 : Résultats de l'exploration de l'anémie hémolytique de la patiente.**

JPT*	EDA	Eluat	RAI	Titre
0	Non testé		Négatif	
6	Positif (IgG)	Anti-RH1	Anti-RH1	1/16
10	Positif (IgG)	Anti-RH1, anti-RH2	Anti-RH1, anti-RH2	Non testé
62	Positif (IgG)	Négatif	Anti-RH1	
100	Positif (IgG)	Anti-RH1	Négatif	
173	Positif (IgG)	Négatif	Négatif	
300	Négatif	Négatif	Négatif	

**JPT\*** : jour post-transplantation

# RESULTATS

**Tableau 4 : Articles retenus lors de la recherche bibliographique.**

Publication	Date	Pays	Titre de l'article
-------------	------	------	--------------------

• **Articles rapportant des cas de PLS sélectionnés lors de la recherche bibliographique**

.....  
**Transplantations cardiaques**

Aujayeb	2014	UK	The passenger lymphocyte syndrome – experience from a cardiothoracic transplant unit.
---------	------	----	---

.....

**Transplantations cardio-pulmonaires**

Knoop	1993	Belgique	Severe Hemolysis Due to a Donor Anti-D Antibody after Heart-Lung Transplantation. Association with Lung and Blood Chimerism.
-------	------	----------	--

.....

**Transplantations pulmonaires et bi-pulmonaires**

Sokol	2002	UK	Posttransplant immune-mediated hemolysis.
Shortt	2008	Australie	A ‘Dangerous’ Group O Donor: Severe Hemolysis in All Recipients of Organs from a Donor with Multiple Red Cell Alloantibodies.
Cserti-Gazdewich	2009	Canada	Passenger Lymphocyte Syndrome with or Without Immune Hemolytic Anemia in all Rh-Positive Recipients of Lungs From Rhesus Alloimmunized Donors: 3 New Cases and a Review of the Literature
Horlait	2013	Belgique	Passenger lymphocyte syndrome mimicking hemolytic uremic syndrome after lung transplantation.
Aujayeb	2014	UK	The passenger lymphocyte syndrome – experience from a cardiothoracic transplant unit.
Low	2018	Australie	Passenger lymphocyte syndrome after lung transplant.

.....

---

## Transplantations hépatiques

Bracey	1987	USA	Anti-A of Donor Lymphocyte Origin in Three Recipients of Organs from the Same Donor.
Swanson	1987	USA	Gm Allotyping to Determine the Origin of Red Cell Antibodies in Recipients of Solid Organ Transplants.
Ramsey	1990	USA	Rh antibodies in two patients receiving liver and kidney-pancreas grafts from the same Rh-sensitized donor.
Calhoun	1991	USA	Indicators of clinically significant red cell antibodies produced by sensitized lymphocytes in liver transplant patients.
Kim	1992	Corée du Sud	Donor origin Rh antibodies as a cause of significant hemolysis following ABO-identical orthotopic liver transplantation.
Flesland	1993	Norvège	Red cell antibody production due to primary immune response by lymphoid tissue in a grafted liver.
Lee	1993	USA	Graft Versus Host Anti-Rho(D) Following Minor Rh-Incompatible Orthotopic Liver Transplantation.
Jacobs	1996	USA	Hemolysis due to the simultaneous occurrence of passenger lymphocyte syndrome and a delayed hemolytic transfusion reaction in a liver transplant patient.
Seltsam	2001	Allemagne	Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor.
Hareuveni	2002	Israël	Donor anti-Jka causing hemolysis in a liver transplant recipient.
Aguilera	2003	Espagne	Anemia hemolítica por anticuerpos del sistema ABO o Rh en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.
Fung	2004	USA	Severe hemolysis resulting from D incompatibility in a case of ABO-identical liver transplant.
Shortt	2008	Australie	A 'Dangerous' Group O Donor: Severe Hemolysis in All Recipients of Organs from a Donor with Multiple Red Cell Alloantibodies.
Grosskreutz	2008	USA	Partial HLA matching and RH incompatibility resulting in graft versus host reaction and Evans syndrome after liver transplantation.
De Luna	2010	USA	ABO Discrepancy and Hemolytic Anemia Post Liver Transplant due to Passenger Lymphocyte Syndrome
Achkar	2011	Brésil	Hemolytic anemia after kidney transplantation: a prospective analysis.
Turiño-Luque	2012	Espagne	Early Detection of Biliary Complications and Graft Rejection in a Non- RH Identical Liver Transplant Recipient from a Non-heart-beating Donor: A Case Report
Koepsell	2013	USA	Passenger Lymphocyte Syndrome: Use of Archived Donor Organ Biopsy Obtained at the Time of Transplantation for Diagnosis
Peck	2014	USA	Passenger Lymphocyte Syndrome: A Forgotten Cause of Postliver Transplant Jaundice and Anemia.
Monfort	2015	Belgique	Simultaneous passenger lymphocyte syndrome and multiple alloimmunization against donor's blood group antigens after liver transplantation.
ElAnsary	2015	Egypte	Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis.
Romero	2015	Espagne	Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases.
Sandle	2017	USA	Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome.
Gniadek	2017	USA	A rare, potentially life-threatening presentation of passenger lymphocyte syndrome.
Brunetta	2017	Brésil	Passenger lymphocyte syndrome in liver transplantation.
Zhuang	2017	Chine	Severe and delayed immune-mediated hemolysis post-liver transplantation.
De Bruijn	2017	Belgique	Passenger Lymphocyte Syndrome (PLS): A Single-center Retrospective Analysis of Minor ABO-incompatible Liver Transplants.
Sachan	2018	Inde	Passenger Lymphocyte Syndrome Following Minor ABO Mismatch Liver Transplantation.
Jung	2018	USA	Transient loss of A1 phenotype in a patient with passenger lymphocyte syndrome after ABO minor incompatible liver transplantation: The first case report.

---

---

### Transplantations digestives

Cohen	1986	Canada	Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case.
Swanson	1987	USA	Gm Allotyping to Determine the Origin of Red Cell Antibodies in Recipients of Solid Organ Transplants.
Ramsey	1990	USA	Rh antibodies in two patients receiving liver and kidney-pancreas grafts from the same Rh-sensitized donor.
Sindhi	1996	USA	Humoral graft-versus-host-disease after pancreas transplantation with an ABO-compatible and RH-nonidentical donor: Case Report and a Rationale for Preoperative Screening.
Seltsam	2001	Allemagne	Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor
Panaro	2004	USA	Severe hemolytic anemia due to passenger lymphocytes after living related bowel transplant.
Makuria	2009	USA	Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome: donor-derived anti-M in an M+ recipient of a multiorgan transplant.
Davis	2010	UK	Severe haemolysis due to passenger lymphocyte syndrome after an ABO mismatched bowel transplant – a case report.
Hurtarte-Sandoval	2015	Espagne	Passenger Lymphocyte Syndrome after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation: A Case Report of an Unusual Cause of Alloimmune Hemolytic Anemia
Foell	2017	Allemagne	Successful management of passenger lymphocyte syndrome in an ABO-compatible, nonidentical isolated bowel transplant: a case report and review of the literature
Chua	2019	Australie	Syndrome de l'intestin court + insuffisance rénale terminale.

---

---

## Transplantations rénales

Mangal	1983	Canada	Acquired hemolytic anemia due to “auto”-anti-A or “auto”-anti-B induced by group O homograft in renal transplant recipients.
Ramsey	1986	USA	Anti-Rho(D) in two Rh-positive patients receiving kidney grafts from an Rh- immunized donor.
Herron	1986	UK	Immune hemolysis in a renal transplant recipient due to antibodies with anti- c specificity.
Bracey	1987	USA	Anti-A of Donor Lymphocyte Origin in Three Recipients of Organs from the Same Donor.
Solheim	1987	Norvège	Auto-antibodies against erythrocytes in transplant patients produced by donor lymphocytes.
Swanson	1987	USA	Gm Allotyping to Determine the Origin of Red Cell Antibodies in Recipients of Solid Organ Transplants.
Hjelle	1988	USA	Antibody to c antigen consequent to renal transplantation.
Schwartz	1992	Allemagne	Immune haemolytic anaemia (IHA) after solid organ transplantation due to Rhesus antibodies of donor origin: Report of 5 cases.
Rios	1992	Espagne	Severe hemolytic anemia caused by anti-AB in renal transplantation with minor ABO incompatibility.
Gregoire	1993	USA	Immune Hemolytic Anemia after Renal Transplantation Secondary to ABO-Minor-Mismatch between the Donor and Recipient.
Ok	1995	Turquie	Alloimmune haemolytic anaemia after renal transplantation.
Saba	1997	USA	Anti-D in a D-positive renal transplant patient.
Larrea	1997	Espagne	Severe hemolytic anemia due to anti-E after renal transplantation.
Peces	1998	Espagne	Alloimmune haemolytic anaemia resulting from anti-A and anti-B antibody induced by group O graft in renal transplant recipients.
Sternberg	1999	UK	Severe haemolysis after an ABO unmatched kidney transplant – a nonsecretor transplanted from a donor with high anti-A titre.
Szeto	2000	Chine	Alloimmune hemolytic anemia after ABO-mismatch kidney transplantation; prompt recovery following azathioprine withdrawal.
Frohn	20002	Allemagne	Hemolytic anemia after kidney transplantation: case report and differential diagnosis.
Jayarane	2002	Singapour	Immune Haemolysis after Renal Transplantation Secondary to ABO Minor-Mismatch between Donor and Recipient.
Pomper	2005	USA	Massive Immune Hemolysis Caused by Anti-D After Dual Kidney Transplantation.
Debska-Slizien	2003	Pologne	Hemolytic Anemia after Renal Transplantation: Analysis of Case Reports.
Aguilera	2003	Espagne	Anemia hemolítica por anticuerpos del sistema ABO o Rh en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.
Sharma	2005	Inde	Post Renal Transplant Immune-Mediated Hemolysis: Role of Passenger Lymphocytes.
Pattaragarn	2006	Thaïlande	Immune-mediated hemolytic anemia in pediatric renal transplantation.
Hedley	2008	Australie	Alloimmune haemolysis in a renal transplant recipient receiving Sirolimus.
Ainsworth	2009	Canada	Severe Hemolytic Anemia Post–Renal Transplantation Produced by Donor Anti-D Passenger Lymphocytes: Case Report and Literature Review
Bakr	2009	Egypte	Hemolytic anemia after ABO nonidentical living donor kidney transplantation.
Kato	2009	Japon	Acute Graft-Versus-Host-Disease in Kidney Transplantation: Case Report and Review of Literature.
Pascual-Pérez	2013	Espagne	Passenger lymphocyte syndrome: an uncommon form of anaemia in renal transplantation.
Karanth	2014	UK	Immune Hemolysis Resulting From Passenger Lymphocyte Syndrome Derived Anti-Rh (D) Reactivity After Kidney Transplantation: A Case Report and Literature Review.
Dubey	2014	Inde	A case of passenger lymphocyte syndrome following minor ABO incompatible renal transplantation.
ElAnsary	2015	Egypte	Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis.
Sengupta	2015	Inde	Passenger Lymphocyte Syndrome in a Renal Transplant Recipient.
Nadarajah	2017	UK	Literature Review of Passenger Lymphocyte Syndrome Following Renal Transplantation and Two Case Reports.
Nishide	2017	Japon	Passenger Lymphocyte Syndrome in the ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipient Receiving Rituximab.

---

---

## Greffes de CSH

Hows	1986	UK	Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation.
Greeno	1996	USA	Exchange transfusion the hard way: massive hemolysis following transplantation of bone marrow with minor ABO incompatibility.
Toren	1996	Israël	Passenger B-Lymphocyte-Induced Severe Hemolytic Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation.
Franchini	1998	Italie	Transmission of an anti-RhD alloantibody from donor to recipient after ABO-incompatible BMT.
Salmon	1999	Belgique	Delayed massive immune hemolysis mediated by minor ABO incompatibility after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation
Leo	2000	Allemagne	Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jka after allogeneic PBPC transplantation.
Tiplady	2001	UK	Massive haemolysis in a group A recipient of a group O peripheral blood stem cell allogeneic transplant.
Young	2001	USA	Immune hemolysis involving non-ABO/RhD alloantibodies following hematopoietic stem cell transplantation.
Hoegler	2002	Autriche	Abrupt Onset of Severe Passenger Lymphocyte Syndrome After HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation in a Seven-Year-Old Boy.
Reed	2003	USA	Severe Hemolysis Due to Passenger Lymphocyte Syndrome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation From an HLA-Matched Related Donor
Leo	2004	Allemagne	Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome with anti-Jka after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation.
Contentin	2004	France	Transient anti rhesus alloantibody produced by graft after non-myeloablative allogeneic stem cell transplant.
Zupanska	2005	Pologne	Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation.
Lee	2008	USA	Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT.
Adams	2009	USA	Self-limited hemolysis due to anti-D passenger lymphocyte syndrome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Iwanaga	2012	Japon	Passenger lymphocyte syndrome with hemophagocytic syndrome after peripheral blood stem-cell transplantation from an HLA-matched full biological sibling: Case report
Zaimoku	2013	Japon	IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Squires	2014	USA	Passenger Lymphocyte Syndrome: A Case Report Involving Non-ABO Antibodies.

---

## • Autres publications (revues) sélectionnées au cours de la recherche bibliographique

Ramsey	1991	USA	Red cell antibodies arising from solid organ transplants.
Gajewski	1992	USA	Hemolysis of transfused group O red blood cells in minor ABO-incompatible-unrelated-donor bone marrow transplants in patients receiving Cyclosporine without posttransplant Methotrexate.
Petz	2005	USA	Immune Hemolysis Associated with Transplantation.
Gajewski	2008	USA	A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation.
Audet	2008	France	Passenger Lymphocyte Syndrome and Liver Transplantation.
Smith	2010	USA	Hematologic disorders after solid organ transplantation
Booth	2013	USA	Clinical Guide to ABO-incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation.
Worel	2015	Autriche	ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.
Ahrens	2016	Allemagne	Passenger Lymphocyte Syndrome.
Tsujimura	2016	Japon	Is efficacy of the anti-CD20 antibody Rituximab preventing hemolysis due to passenger lymphocyte syndrome?

# RESULTATS

**Tableau 5 : Caractéristiques des receveurs dans les GCSH.**

<i>Receveur</i>	<i>Nombre (%)</i>
<b>Total</b>	<b>31</b>
<b>Sexe</b>	<b>22</b>
Hommes	13 (59)
Femmes	9 (41)
Non renseigné	3
<b>Age</b>	<b>22</b>
Moyenne/min/max (années)	42/7-65
<b>Immunosuppression</b>	<b>25</b>
<u>Ciclosporine</u>	22 (88)
Ciclosporine seule	6 (24)
Ciclosporine + corticoïdes	0
Ciclosporine + Méthotrexate	7 (28)
Ciclosporine + Méthotrexate + autre	1 (4)
Ciclosporine + autres	8 (32)
<u>Tacrolimus</u>	2 (8)
Tacrolimus seul	0
Tacrolimus + corticoïdes	0
Tacrolimus + Méthotrexate	2 (8)
Tacrolimus + autres	0
<u>Autres protocoles</u>	1 (3)
Non renseigné	6

<i>Receveur</i>	<i>Nombre (%)</i>
<hr/>	
<b>Groupe ABO</b>	<b>27</b>
A	17 (63)
B	5 (19)
AB	1 (4)
O	4 (15)
Non renseigné	4 (15)
<hr/>	
<b>Transfusions</b>	<b>31</b>
oui	30 (97)
non	1 (3)
Non renseigné	0
Nombre de CGR (moyenne/min/max)	12/2-31
Transfusion en incompatible	6 (19)
<hr/>	
<b>Traitement spécifique du PLS</b>	<b>31</b>
Aucun	19 (61)
Corticoïdes	6 (19)
Rituximab	1 (3)
Plasmaphérèse	5 (16)
Splénectomie	0
Autres	0
Non renseigné	3

# RESULTATS

**Tableau 6 : Caractéristiques des receveurs dans les TO.**

<i>Receveur</i>	<i>Nombre (%)</i>
<hr/>	
<b>TO (total)</b>	<b>149</b>
Rein	63 (42)
Foie	55 (37)
Coeur	2 (1)
Poumons	15 (10)
Pancréas	7 (5)
Intestin	7 (5)
Multi-organes	17 (11)
<hr/>	
<b>Sexe</b>	<b>125</b>
Hommes	77 (62)
Femmes	48 (38)
Non renseignés	11
<hr/>	
<b>Age</b>	<b>149</b>
Moyenne/min/max (années)	41/0,66-67
<hr/>	
<b>Immunosuppression</b>	<b>120</b>
<u>Ciclosporine</u>	67 (56)
Ciclosporine seule	13 (11)
Ciclosporine + corticoïdes	20 (17)
Ciclosporine + Méthotrexate	0
Ciclosporine + autres	34 (28)

<i>Receveur</i>	<i>Nombre (%)</i>
<hr/>	
<u>Tacrolimus</u>	51 (43)
Tacrolimus seul	7 (6)
Tacrolimus + corticoïdes	10 (8)
Tacrolimus + Méthotrexate	0
Tacrolimus + autres	34 (28)
<u>Autres protocoles</u>	2 (2)
Non renseigné	6
<b>Groupe ABO</b>	<b>135</b>
A	72 (53)
B	27 (20)
AB	18 (13)
O	18 (13)
Non renseigné	1
<hr/>	
<b>Transfusions</b>	<b>114</b>
Oui	99 (87)
Non	15 (13)
Non renseigné	12
Nombre de CGR (moyenne/min/max)	9/1-53
Transfusion incompatible avec le donneur	48 (32)
<hr/>	
<b>Traitement spécifique du PLS</b>	<b>156</b>
Aucun	52 (33)
Corticoïdes	50 (32)
Rituximab	3 (2)
Plasmaphérèse	11 (7)
Splénectomie	2 (1)
Autres	12 (8)
Non renseigné	26 (16)

## RESULTATS

**Tableau 7 : Caractéristiques des donneurs dans les GCSH.**

<i>Donneurs</i>	<i>Nombres (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>
<b>Total</b>	<b>31 (19)</b>	
	<b>Apparentés</b>	<b>Non apparentés</b>
<b>Total</b>	<b>21 (68)</b>	<b>10 (32)</b>
<i>Donneurs</i>	<i>Nombres (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>
<b>Total</b>	<b>31 (19)</b>	
	<b>Apparentés</b>	<b>Non apparentés</b>
<b>Total</b>	<b>21 (68)</b>	<b>10 (32)</b>
<b>Sexe</b>	<b>19</b>	<b>7</b>
Hommes	8 (42)	4 (57)
Femmes	11 (58)	3 (43)
Non renseigné	2	3
<b>Age</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
Moyenne/min-max (années)	35/11-59	39/32-48
<b>Compatibilité HLA avec le receveur</b>		
	<b>21</b>	<b>7</b>
Géno ou Phéno-identique	20 (95)	4 (57)
Haploidentique	1 (5)	0
1 mismatch	0	3 (43)
Non renseigné	0	3

<i>Donneurs</i>	<i>Nombres (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>
<b>Groupe ABO</b>		
A/ AAC anti-B	6/2 (30/33)	3/1 (43/33)
B/ AAC anti-A	1/1 (5/100)	0
O/ AAC anti-A et B	13/12 (65/92)	4/4 (57/100)
Non-renseigné/ AAC anti-A et B	1/0	3/0
<b>Allo-immunisation</b>		
AAC Anti-A et B	15 (63)	5 (38)
Autres anticorps préexistants connus	4 (17)	0
Autres anticorps préexistants inconnus	4 (17)	3 (23)
Autres non renseignés	1	6
<b>Caractéristiques de l'anémie hémolytique</b>		
Persistance de l'AAC chez le receveur		
	<b>15</b>	<b>4</b>
Moyenne/min-max (jours)	>82/3->357	52/20-123
Profondeur de l'hémolyse chez le receveur		
	<b>10</b>	<b>2</b>
Moyenne/min-max (g/dL)	6,2/4-8,2	5/4-6
Transfusion de CGR		
	<b>14</b>	<b>4</b>
Moyenne/min-max (nombre)	12/2-31	12/5-18

## RESULTATS

**Tableau 8 : Caractéristiques des donneurs dans les TO.**

<i>Donneurs</i>	<i>Nombre (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>
<b>TO</b>	<b>130 (81)</b>		
	<b>Vivants</b>	<b>Décédés</b>	<b>Non renseignés</b>
<b>Total</b>	<b>38 (29)</b>	<b>71 (55)</b>	<b>21 (16)</b>
<b>Organes transplantés</b>			
Rein	29 (76)	27 (38)	7 (33)
Foie	8 (21)	33 (46)	14 (67)
Intestin	1 (3)	6 (8)	0
Poumon	0	15 (21)	0
Pancréas	0	7 (10)	0
Cœur	0	2 (3)	0
<b>Sexe</b>			
	<b>20</b>	<b>27</b>	<b>0</b>
Hommes	10 (50)	14 (52)	0
Femmes	10 (50)	13 (48)	0
Non renseigné	18	44	21
<b>Age</b>			
	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
Moyenne/min/max (années)	44/34-63	41/9-72	0
<b>Compatibilité HLA avec le receveur</b>			
	<b>33</b>	<b>22</b>	<b>0</b>
< 3 mismatches	5 (15)	9 (41)	0
Haploidentique	23 (70)	0	0
> 3 mismatches	1 (3)	13 (59)	0
Non renseigné	11	49	21

<i>Donneurs</i>	<i>Nombre (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>	<i>Nombre (%)</i>
<hr/>			
<b>Groupe ABO</b>	<b>38</b>	<b>69</b>	<b>17</b>
A/anti-B	2/2 (5/100)	13/0 (18/0)	2/0 (12/0)
B/anti-A	1/1 (3/100)	5/3 (7/60)	1/1 (6/100)
O/anti-A et B	33/32 (87/97)	51/38 (74/75)	14/13 (82/93)
Non renseigné/anti-A et B	2/0 (5/0)	2/0	4/0
<hr/>			
<b>Allo-immunisation</b>	<b>40</b>	<b>79</b>	<b>15</b>
Anti-A et B	35 (88)	41 (52)	14 (93)
Autres anticorps préexistants connus	4 (10)	26 (33)	1 (7)
Autres anticorps préexistants inconnus	1 (2)	12 (15)	0
Autres non renseignés	0	9	7
<hr/>			
<b>Caractéristiques de l'anémie hémolytique</b>			
Persistance de l'allo-Ac chez le receveur			
	<b>6</b>	<b>45</b>	<b>13</b>
Moyenne/min-max (jours)	>90/18->216	>136/1->1085	5/1-17
Profondeur de l'hémolyse chez le receveur			
	19	56	14
Moyenne/min-max (g/dL)	5,5/3,8-8,6	6,8/1,8-8,1	6,4/3,2-7,9
Transfusion de CGR	16	44	15
Moyenne/min-max (nombre)	5/1-12	9/1-47	4/2-8

# RESULTATS

## Tableau 9 : Facteurs de risques ou de prévention du PLS retrouvés dans la littérature.

---

### - Traitements immunosuppresseurs

Favorisant la survenue du PLS :

#### Ciclosporine et Tacrolimus = 44 articles

*Achkar et al, Bakr et al, Bracey et al, Booth et al, Cserti-Gazdewich et al, Chua et al, Davis et al, De Bruijn et al, Debska-Slizien et al, De Luna et al, Flesland et al, Foell et al, Frohn et al, Gajewski et al 1992, Gajewski et al 2008, Gregoire et al, Greeno et al, Hedley et al, Hoegler et al, Hows et al, Jayarane et al, Jung et al, Knoop et al, Larrea et al, Lee et al 1993, Leo et al 2000, Mangal et al, Marton et al, Nadarajah et al, Ok et al, Pattaragarn et al, Peces et al, Petz et al, Pomper et al, Ramsey et al 1986, Ramsey et al 1990, Reed et al, Saba et al, Salmon et al, Sengupta et al, Sokol et al, Sternberg et al, Toren et al, Zaimoku et al*

Prévenant de la survenue du PLS :

#### Rituximab = 3 articles

*Fung et al, Shortt et al, Tsujimura et al*

#### Méthotrexate = 12 articles

*Adams et al, De Luna et al, Gajewski et al 1992, Greeno et al, Iwanaga et al, Lee et al 2008, Leo et al 2004, Mangal et al, Reed et al, Salmon et al, Sokol et al, Watz et al*

#### Irradiation du greffon (+/- associée à une immunosuppression par Azathioprine) = 7 articles

*Bracey et al, Hedley et al, Heron et al, Jayarane et al, Kato et al, Mangal et al, Sternberg et al*

---

### - Le type de transplantation/greffe

#### Taille et volume des tissus lymphoïdes de l'organe transplanté = 35 articles

*Achkar et al, Aguilera et al, Ahrens et al, Ainsworth et al, Audet et al, Aujayeb et al, Bakr et al, Bracey et al, Brunetta et al, Cserti-Gazdewich et al, Chua et al, Davis et al, De Bruijn et al, Dubey et al, Foell et al, Gregoire et al, Hareuveni et al, Hedley et al, Hurtate-Sandoval et al, Jayarane et al, Karanth et al, Lee et al 1993, Low et al, Marton et al, Nadarajah et al, Pattaragarn et al, Pomper et al, Ramsey et al 1991, Romero et al, Sengupta et al, Sharma et al, Sindhi et al 1996, Sokol et al, Sternberg et al, Szeto et al*

#### Fréquence dans les transplantations d'organes : poumons > foie > reins > coeur = 15 articles

*Booth et al, De Luna et al, Gajewski et al 2008, Hareuveni et al, Hoegler et al, Iwanaga et al, Lee et al 2008, Leo et al 2000, Petz et al, Salmon et al, Sokol et al, Toren et al, Worel et al, Zaimoku et al, Zupanska et al*

#### Fréquence dans les greffes de CSH : PBSC > MO = 25 articles

*Audet et al, Aujayeb et al, Bakr et al, Brunetta et al, Cserti-Gazdewich et al, Davis et al, De Bruijn et al, Foell et al, Fung et al, Gregoire et al, Grosskreutz et al, Jayarane et al, Lee et al 1993, Lee et al 2008, Marton et al, Nadarajah et al, Pattaragarn et al, Pomper et al, Ramsey et al 1991, Reed et al, Romero et al, Sengupta et al, Sokol et al, Squires et al, Sternberg et al*

---

---

## **- Donneur**

### Sexe féminin > masculin = 2 articles

*Karanth et al, Petz et al*

### Statut vivant > décédé = 1 article

*Pascual-Perez et al*

### Phénotype O > B > A = 28 articles

*Aujayeb et al, Debska-Slizien et al, De Luna et al, ElAnsary et al, Gregoire et al, Hedley et al, Hjelle et al, Iwanaga et al, Knoop et al, Lee et al 1993, Lee et al 2008, Mangal et al, Marton et al, Montfort et al, Nadarajah et al, Ok et al, Pattaragarn et al, Peces et al, Peck et al, Petz et al, Ramsey et al 1991, Reed et al, Romero et al, Sengupta et al, Sharma et al, Sindhi et al 1996, Sternberg et al, Toren et al*

### Donneur apparenté au receveur = 1 article

*Nadarajah et al*

### Donneur non apparenté au receveur = 2 articles

*Booth et al, Watz et al*

### Faible de nombre de mismatches HLA entre le receveur et son donneur = 8 articles

*Ahrens et al, Cserti-Gazdewich, Davis et al, ElAnsary et al, Fung et al, Knoop et al, Lee et al 2008, Seltsam et al*

### Allo-immunisation connue = 13 articles

*Audet et al, De Bruin et al, Foel et al, Grosskreutz et al, Karanth et al, Lee et al 1993, Nadarajah et al, Pomper et al, Salmon et al, Sengupta et al, Squires et al, Tsujimura et al, Young et al*

### Titre de l'allo-anticorps élevé avant la transplantation/greffe = 13 articles

*Audet et al, De Bruin et al, Davis et al, Grosskreutz et al, Jayarane et al, Pattaragarn et al, Reed et al, Salmon et al, Sengupta et al, Squires et al, Sokol et al, Sternberg et al, Worel et al*

### Rapidité d'augmentation du titre de l'allo-anticorps après transplantation/greffe = 9 articles

*Audet et al, De Bruin et al, Grosskreutz et al, Jayarane et al, Pattaragarn et al, Reed et al, Sengupta et al, Sokol et al, Squires et al*

---

---

## - Antigène(s) érythrocytaire(s) impliqué(s) et anticorps correspondant(s)

Anticorps anti-A > B > RH1(D)...

(en lien avec la distribution tissulaire des antigènes érythrocytaires et le statut homozygote ou hétérozygote du receveur) = 7 articles

*Achkar et al, Bakr et al, Nadarajah et al, Pomper et al, Romero et al, Sharma et al, Sternberg et al*

Anticorps anti-B plus sévère que anti-A = 1 article

*Bahr et al*

Hémolyse plus fréquente chez le phénotype A1 que A2 = 2 articles

*Montfort et al, Sternberg et al*

Isotype IgG > IgM = 14 articles

*Achkar et al, Audet et al, Aujayeb et al, Bakr et al, Borka et al, De Bruin et al, Dubey et al, Mangal et al, Nadarajah et al, Ok et al, Peck et al, Ramsey et al 1990, Sharma et al, Sindhi et al 1996*

Statut non sécréteur > sécréteur du receveur = 8 articles

*Bakr et al, Davis et al, Hedley et al, Montfort et al, Pattaragam et al, Reed et al, Sokol et al, Sternberg et al*

---

## - Transfusions per-opératoires

Transfusions de CGR apportant les antigènes correspondants aux anticorps du donneur = 11 articles

*Aujayeb et al, Davis et al, De Luna et al, ElAnsary et al, Fung et al, Gajewski et al 2008, Jung et al, Nadarajah et al, Sengupta et al, Sokol et al, Zupanska et al*

---

## - Infections post-opératoires

Stimulation du système immunitaire = 7 articles

*Debska-Slizien et al, ElAnsary et al, Foell et al, Karanth et al, Nadarajah et al, Peces et al, Young et al*

Clairance des infections virales = 1 article

*Ahrens et al*

---

## RESULTATS

**Tableau 10 : Études de fréquence de la survenue du PLS en fonction des organes transplantés.**

Transplantation hépatique		
<i>Ramsey G, 1989</i> Red cell antibody problems in 1000 liver transplants.	Etude rétrospective	13 PLS / 60 = <b>22%</b>
<i>Triulzi DJ et al, 1992</i> Immuno-hematologic complications of ABO-unmatched liver transplant.	Etude rétrospective	5 PLS / 9 = <b>56%</b>
<i>ElAnsary M et al, 2015</i> Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis.	Etude prospective	2 PLS / 11 = <b>18%</b>
<i>De Bruijn S et al, 2017</i> Passenger Lymphocyte Syndrome (PLS): A Single-center Retrospective Analysis of Minor ABO-incompatible Liver Transplants	Etude rétrospective	4 PLS / 10 = <b>40%</b>
<i>Woolfson JP et al, 2019</i> Passenger lymphocyte syndrome after pediatric liver transplantation.	Etude rétrospective	7 PLS / 51 = <b>14%</b>

<b>Transplantation rénale</b>			
<i>Borka P et al, 2001</i> Temporary Donor-Derived B-Lymphocyte Microchimerism Leading to Hemolysis in Minor ABO-Incompatible Renal Transplantation	Etude rétrospective	22 PLS / 237 = <b>9%</b>	
<i>Bark MA et al, 2009</i> Hemolytic anemia after ABO nonidentical living donor kidney transplantation	Etude rétrospective	10 PLS / 214 = <b>5%</b>	
<i>Achkar R et al, 2011</i> Hemolytic anemia after kidney transplantation: a prospective analysis.	Etude prospective	5 PLS / 37 = <b>13.5%</b>	
<i>ElAnsary M et al, 2015</i> Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis.	Etude prospective	2 PLS / 10 = <b>20%</b>	
<b>Transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire</b>			
<i>Salerno CT, 1998</i> Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compatible but nonidentical heart-lung and lung transplantation.	Etude rétrospective	7 PLS / 9 = <b>77%</b>	

<b>Greffes de cellules souches hématopoïétiques</b>		
<i>Zaimoku Y et al, 2013</i> IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	Etude rétrospective	5 PLS/ 18 = <b>28 %</b>
<i>Watz E et al, 2014</i> Analysis of Donor and Recipient ABO Incompatibility and Antibody-Associated Complications after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Reduced-Intensity Conditioning	Etude rétrospective	6 PLS / 86 = <b>7%</b>
<i>Logan AC et al, 2015</i> ABO mismatch is associated with increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation	Etude rétrospective	6 PLS/ 66 = <b>9%</b>

# RESULTATS

**Tableau II : Caractéristiques immunologiques des AAC dans le cadre du PLS.**

Anticorps	Tous	A	B	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	KEL1	KEL2	KEL4	FY1	JK1	MNS1	MNS4	DI2
<b>Présence</b>																
Nombre (%)	197	82 (41)	33 (18)	45 (23)	7 (3)	9 (4)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	7 (3)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
<b>Titre</b>																
Nombre de données	27	11	3	10	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Minimum	1	1/8	1/8	1/4	1	0	0	0	0	0	0	0	1/4	0	0	0
Maximum	1/8000	1/8000	1/32	1/256	1	0	0	0	0	0	0	0	1/8	0	0	0
<b>Isotype</b>																
Nombre de données	114	50	24	21	3	3	1	1	1	1	0	2	6	1	0	0
IgG	66	21	13	20	3	2	1	1	1	1	0	1	2	0	0	0
IgM	11	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Mixte	37	22	8	1	0	1	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0
<b>Caractéristiques des anticorps</b>																
Apparition (jour)	184	72	30	44	7	11	2	1	3	1	0	2	7	1	2	1
Nombre de données	19	19	14	26	27	27	13	117	14	13	0	8	16	16	14	25
Moyenne	1	1	6	2	13	6	4	117	8	13	0	8	11	16	13	25
Minimum	121	121	24	20	55	90	21	117	23	13	0	8	18	16	15	25
Maximum																

Anticorps	Tous	A	B	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	KEL1	KEL2	KEL4	FY1	JK1	MNS1	MNS4	DI2	
<b>Caractéristiques des anticorps</b>																	
Disparition (jour)																	
Nombre de données	91	30	12	25	4	5	2	0	2	1	0	2	5	1	1	1	
Moyenne	>117	>82	>75	>185	>154	>195	53	0	199	>90	0	88	166	45	18	>365	
Minimum	10	10	11	16	>90	36	48	0	24	>90	0	78	28	45	18	>365	
Maximum	>1095	>1095	<365	<730	>221	>365	58	0	373	>90	0	97	>365	45	18	>365	
Persistence (jour)																	
Nombre de données	92	30	12	25	4	5	2	0	2	1	1	2	5	1	1	1	
Moyenne	99	>79	>59	>137	>139	>120	40	0	182	>77	23	19	149	29	3	>340	
Minimum	1	1	1	1	>77	8	37	0	1	>77	23	70	11	29	3	>340	
Maximum	>1085	>1085	<351	<711	>216	>340	44	0	362	>77	23	89	>340	29	3	>340	
<b>Hémolyse associée</b>																	
Oui	174	72	35	38	5	9	1	0	3	1	1	1	5	0	2	0	
Non	17	0	0	7	2	2	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	
Apparition de l'hémolyse (jour)																	
Nombre de données	158	52	35	25	4	5	0	1	2	1	0	1	5	0	2	0	
Moyenne	14	14	13	14	19	31	0	72	7	4	0	5	15	0	14	0	
Minimum	1	1	6	2	4	6	0	72	2	4	0	5	9	0	13	0	
Maximum	72	72	25	59	42	60	0	72	11	4	0	5	18	0	15	0	
Profondeur de l'hémolyse (g/dL)																	
Nombre de données	116	49	19	25	3	7	2	1	3	1	0	1	4	0	0	1	
Moyenne	5,8	5,7	6	5,7	6,1	5,4	6,3	1,8	6,1	6,3	0	8	6,8	0	0	8	
Minimum	1,8	2,6	3,2	3,8	6	2,6	6,2	1,8	5,7	6,3	0	8	5,9	0	0	8	
Maximum	8,2	8,2	8,6	8,2	6,3	8	6,3	1,8	6,8	6,3	0	8	8	0	0	8	

Anticorps	Tous	A	B	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	KEL1	KEL2	KEL4	FY1	JK1	MNS1	MNS4	D12	
<b>Transfusion de CGR</b>																	
Oui	136	63	17	32	3	5	2	1	2	1	1	1	6	0	1	1	
Non	19	3	3	7	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
Nombre de CGR			18	26	3	6	1	0	2	0	0	0	6	1	0	1	
Nombre de données		48	6	11	8	13	2	-	32.5	-	-	-	>15	0	-	2	
Moyenne	12	7															
Minimum	1	1	1	1	6	2	2	-	12	-	-	-	2	0	-	2	
Maximum	47	31	16	47	15	16	2	-	47	-	-	-	>30	0	-	2	

## RESULTATS

**Tableau 12 : Protocoles transfusionnels des CGR dans les greffes de CSH.**

A) La transfusion de CGR en fonction des phénotypes ABO du receveur et du greffon.

		Receveur			
		O	A	B	AB
Donneur	O	O	O	O	O
	A	O	A	O	A
	B	O	O	B	B
	AB	O	A	B	AB

B) La transfusion de CGR en fonction de l'antigène RH1(D) du receveur et du greffon.

		Receveur	
		RH1	RH-1
Donneur	RH1	RH1	RH-1
	RH-1	RH-1*	RH-1

\* avec injection d'immunoglobulines anti-RH1 ROPHYLAC® dès la disparition de l'antigène RH1 du receveur

C) La transfusion de CGR en fonction des phénotypes RH du receveur et du greffon.

		Receveur					
		RH2/RH-4	RH2/RH4	RH-2/RH4	RH3/RH-5	RH3/RH5	RH-3/RH5
Donneur	RH2/RH-4	RH2/RH-4	RH2/RH-4	RH2/RH-4			
	RH2/RH4	RH2/RH-4	RH2/RH4	RH-2/RH4			
	RH-2/RH4	RH-2/RH4	RH-2/RH4	RH-2/RH4			
	RH3/RH-5				RH3/RH-5	RH3/RH-5	RH3/RH-5
	RH3/RH5				RH3/RH-5	RH3/RH5	RH-3/RH5
	RH-3/RH5				RH-3/RH5	RH-3/RH5	RH-3/RH5

## RESULTATS

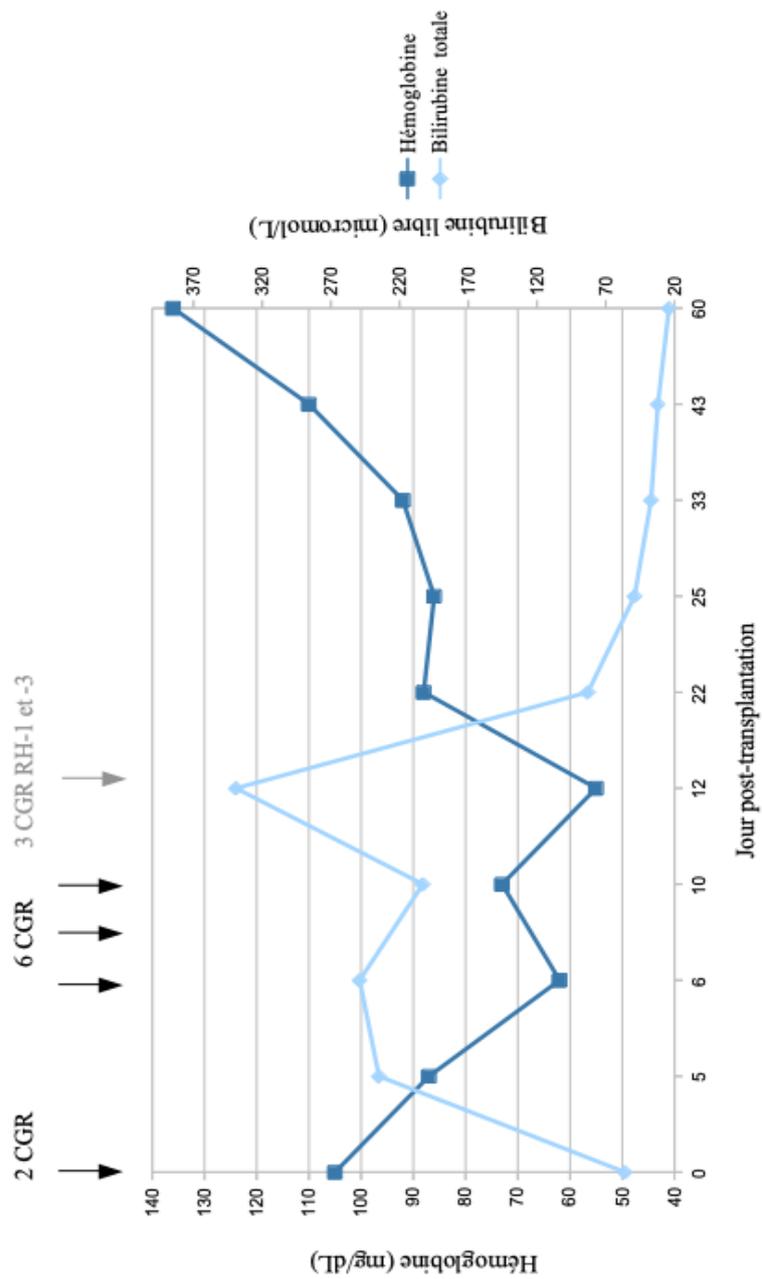
*Tableau 13 : Évolution clinique des patients après la survenue du PLS.*

	<i>Nombre de cas</i>
<b>GCSH</b>	<b>31</b>
Rejet de greffe	13
Rechute à court terme	2
Survie à court terme	27
Infections	3
Mortalité liée à la greffe (TRM)	non renseigné
Décès	4
<b>TO</b>	<b>149</b>
Rejet aigu	23
Rejet chronique	0
Infection	16
Décès	3

# FIGURES

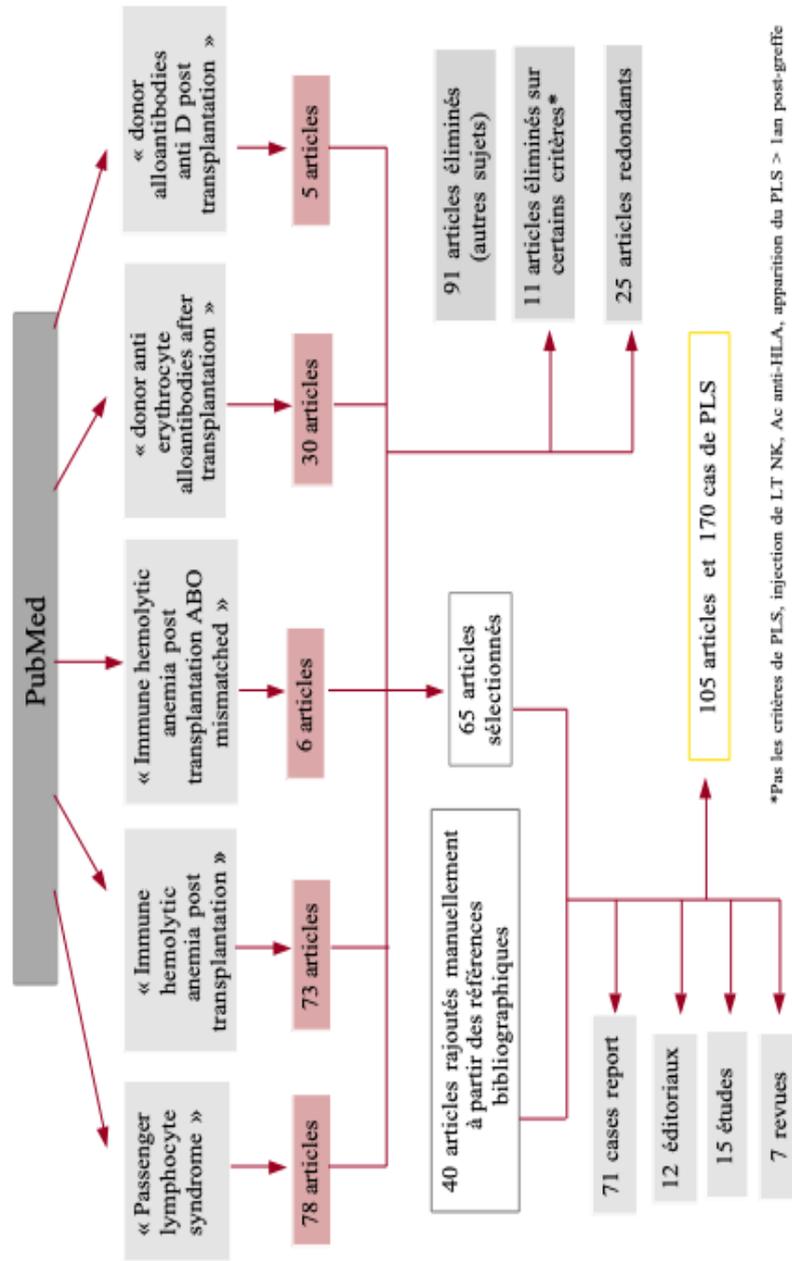
# INTRODUCTION

**Figure 1 :** *Suivi et prise en charge de l'anémie hémolytique de la patiente.*



# MATERIELS ET METHODES

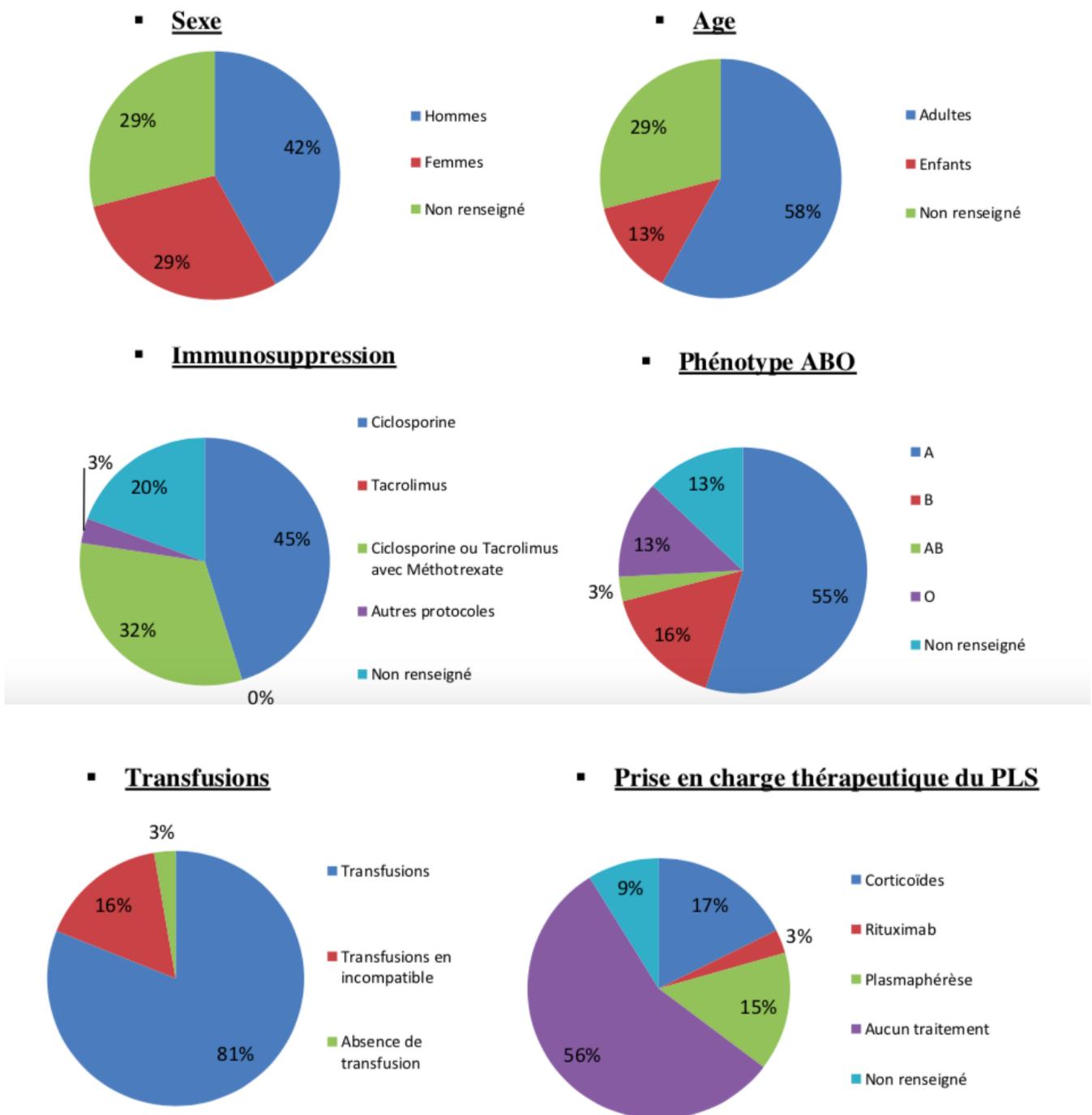
Figure 2 : Méthodologie de la recherche bibliographique.



\*Pas les critères de PLS, injection de LT NK, Ac anti-HLA, apparition du PLS > lan post-greffe

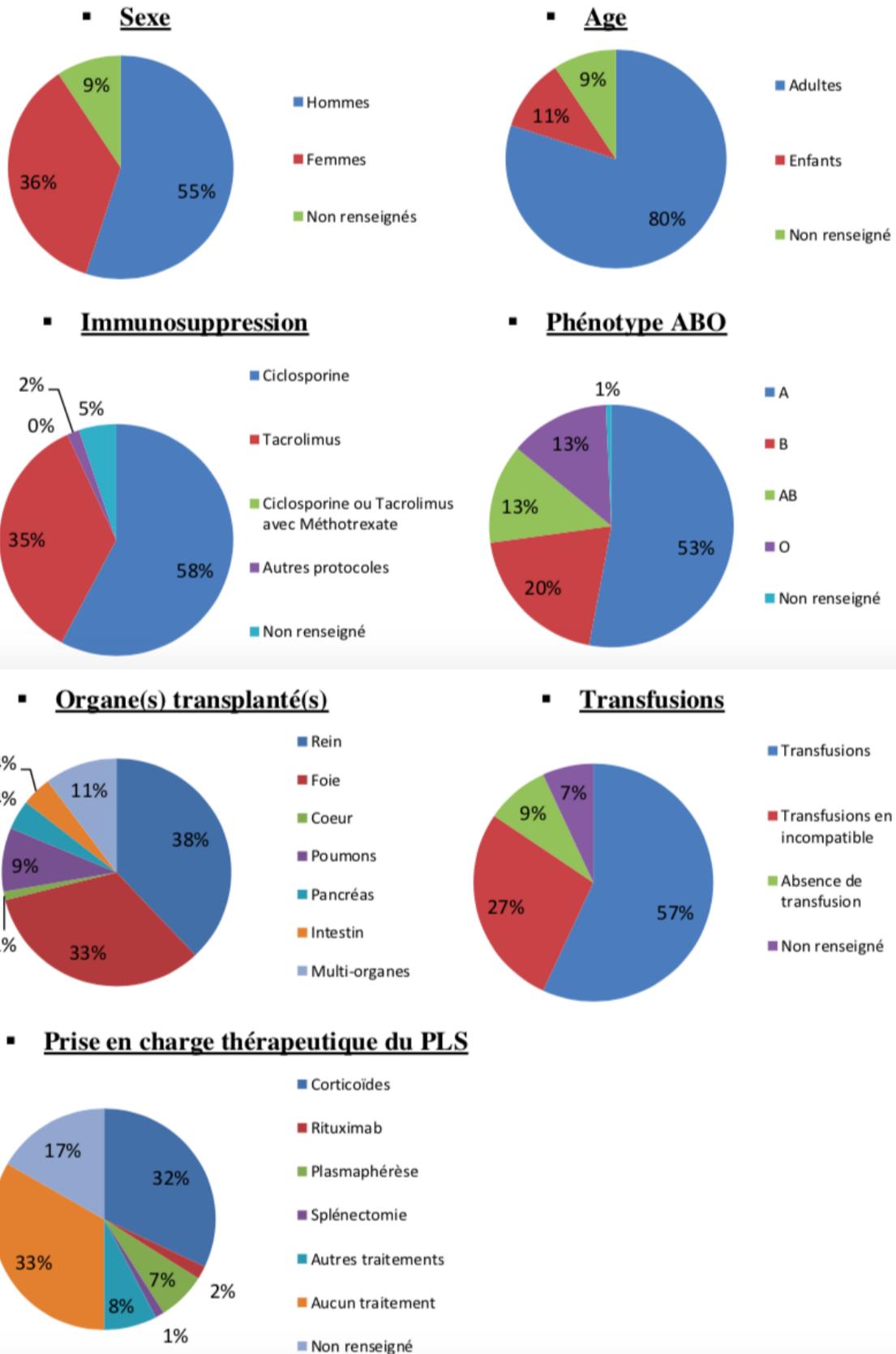
# RESULTATS

**Figure 3 : Données qualitatives concernant les receveurs dans les greffes de CSH.**



# RESULTATS

**Figure 4 : Données qualitatives concernant les receveurs dans les TO.**



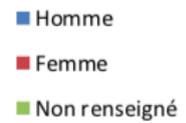
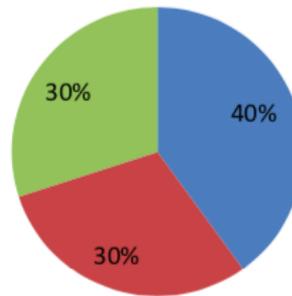
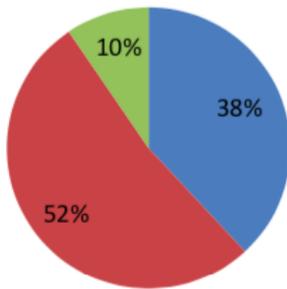
# RESULTATS

*Figure 5 : Données qualitatives concernant les donneurs dans les greffes de CSH.*

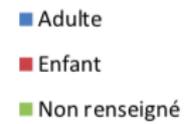
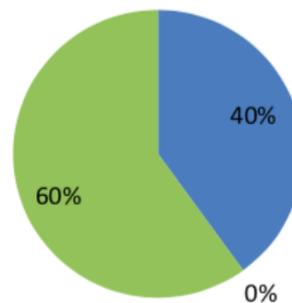
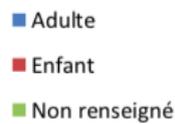
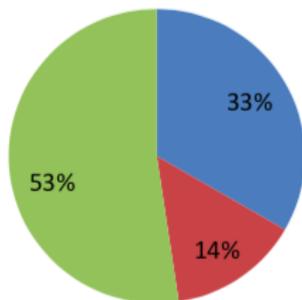
## DONNEURS APPARENTES

## DONNEURS NON APPARENTES

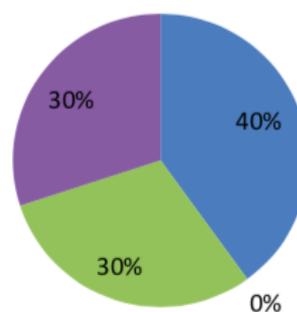
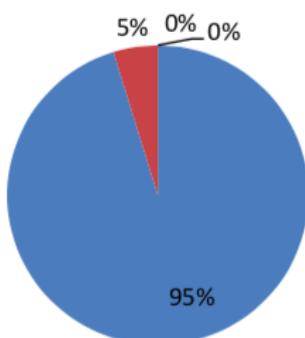
### Sexe



### Age



### Compatibilité HLA avec le receveur

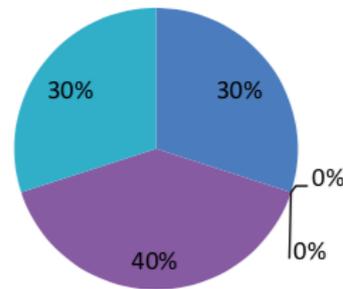
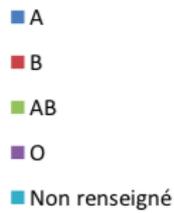
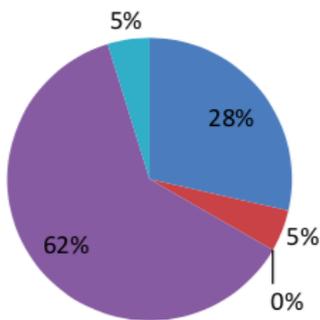


# RESULTATS

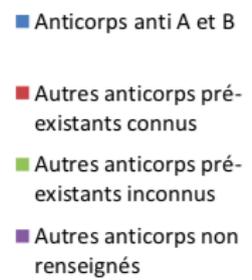
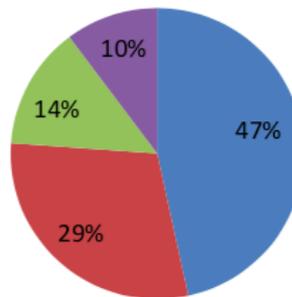
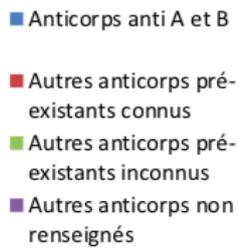
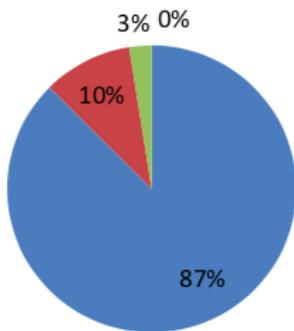
## DONNEURS APPARENTES

## DONNEURS NON APPARENTES

### Phénotype ABO



### Allo-immunisation



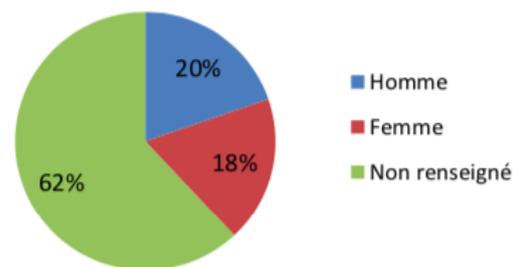
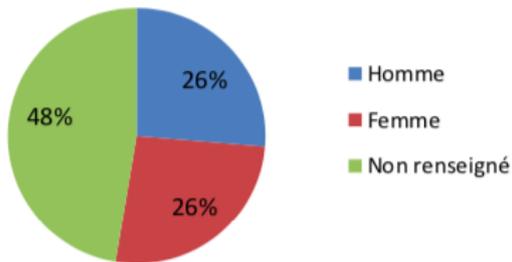
# RESULTATS

*Figure 6 : Données qualitatives concernant les donneurs dans les TO.*

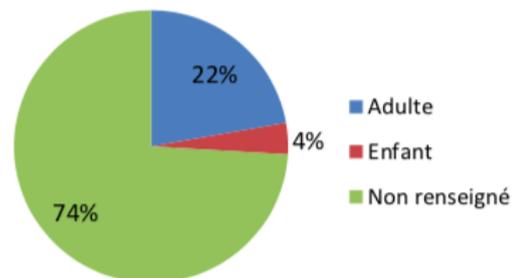
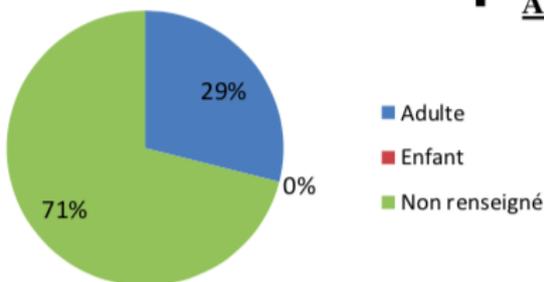
## DONNEURS VIVANTS

## DONNEURS DECEDES

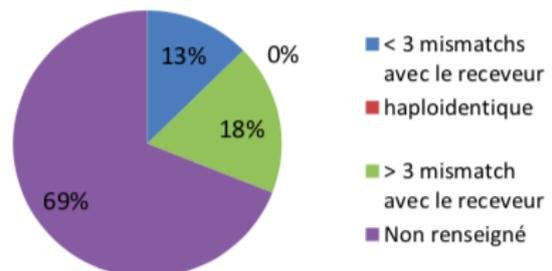
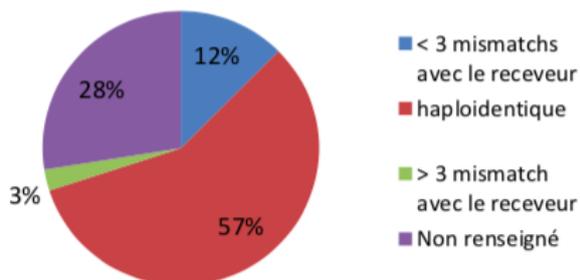
### Sexe



### Age



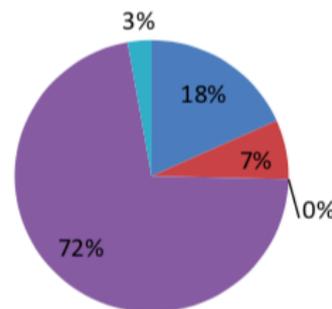
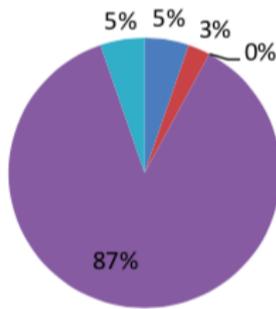
### Compatibilité HLA avec le receveur



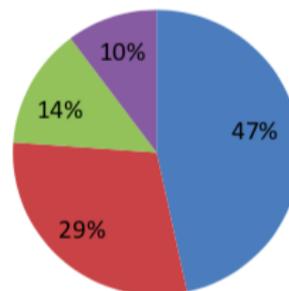
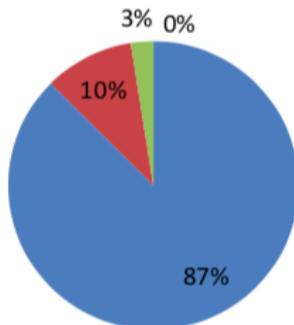
## DONNEURS VIVANTS

## DONNEURS DECEDES

### Phénotype ABO

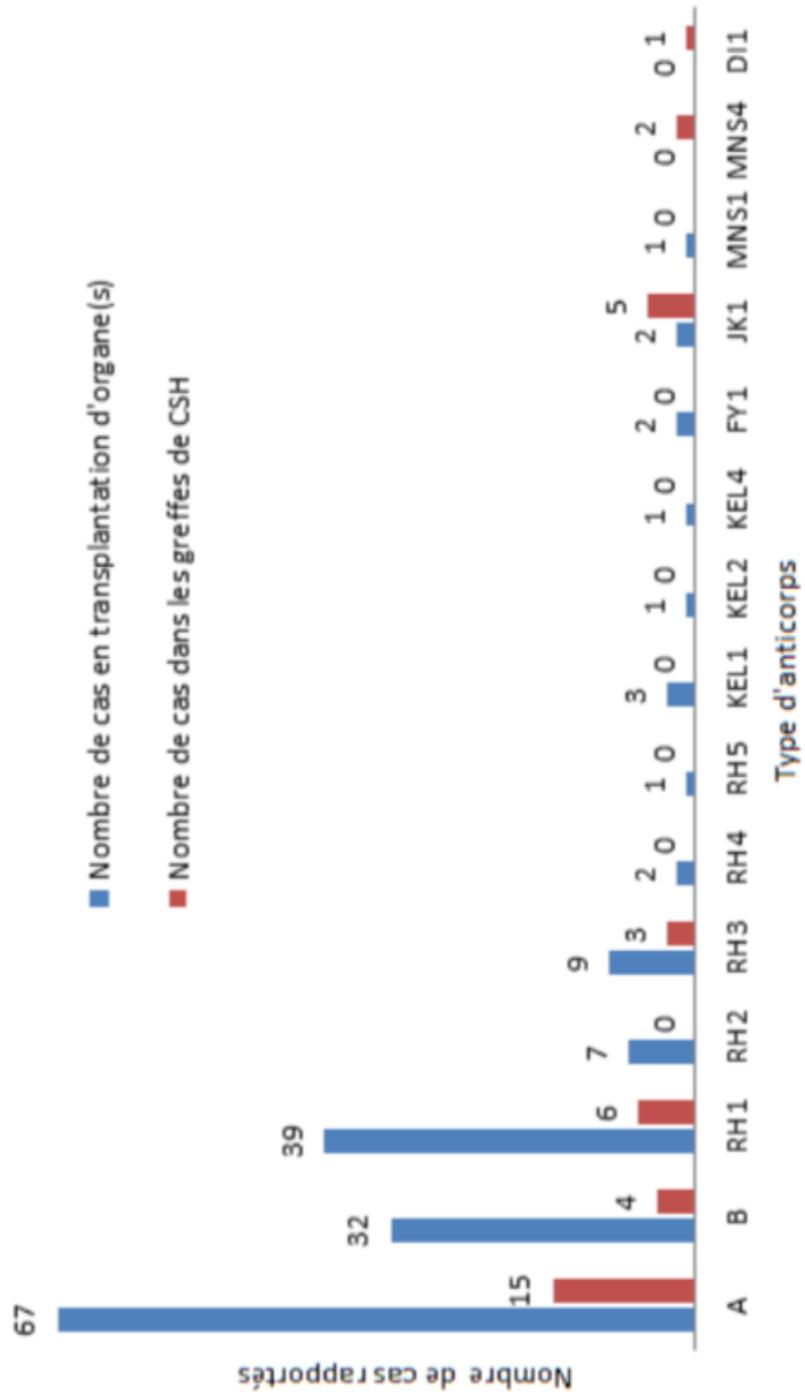


### Allo-immunisation



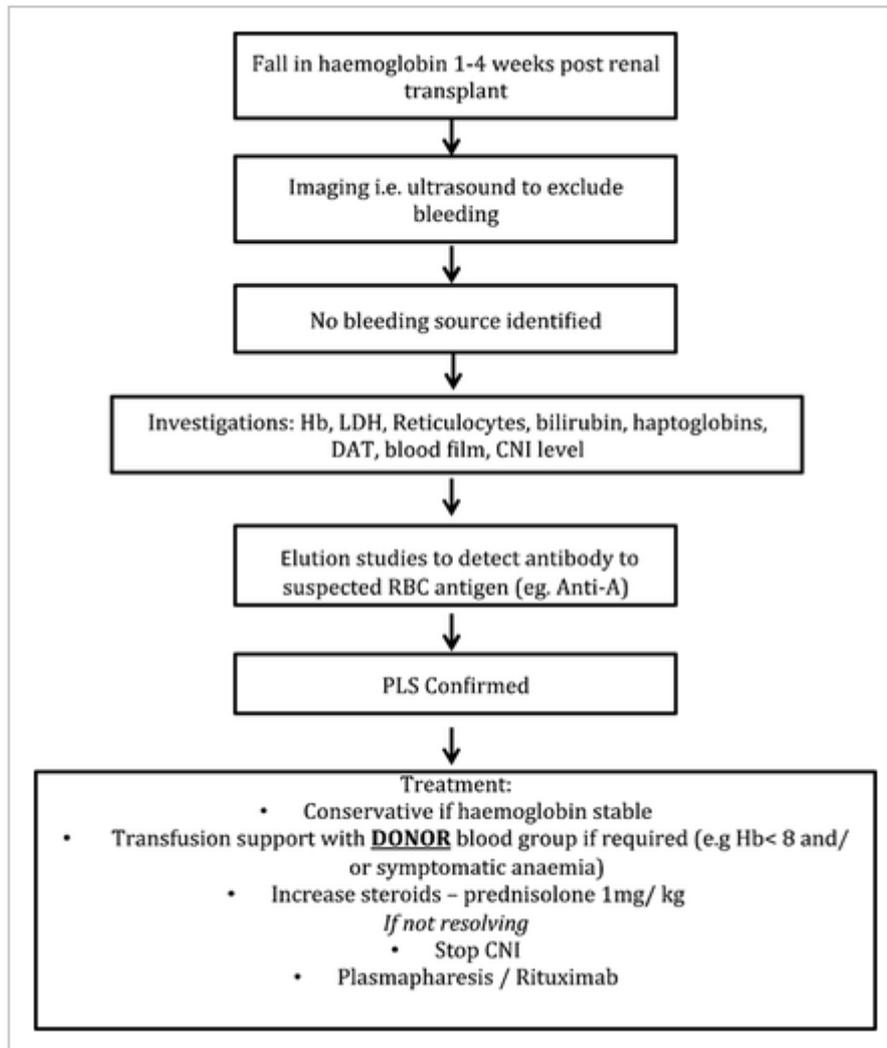
# RESULTATS

**Figure 7 : AAC impliqués dans la survenue de PLS.**



## DISCUSSION

**Figure 8** : Proposition d'algorithme pour le diagnostic et la prise en charge du PLS en transplantation rénale (Nadarajah et al, 2013).



## **BIBLIOGRAPHIE**

.. **A** .....

Achkar R, Chiba AK, Zampieri-Filho JP *et al.* Hemolytic anemia after kidney transplantation: a prospective analysis. *Transfusion*. 2011 Nov;51(11):2495-9

Adams BR, Miller AN, Costa LJ. Self-limited hemolysis due to anti-D passenger lymphocyte syndrome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Apr;45(4):772-3

Aguilera V, Arriagab F, de la Rubia R. Anemia hemolítica por anticuerpos del sistema ABO o Rh en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. *Medicina Clínica*. 2003;120(5):177-179

Ahrens N and Hutchinson J. Passenger Lymphocyte Syndrome. *Transplantation*. 2016;100(9):1787-1788

Ainsworth CD, Crowther MA, Treleaven D *et al.* Severe hemolytic anemia post-renal transplantation produced by donor anti-D passenger lymphocytes: case report and literature review. *Transfus Med Rev* 2009;23:155–9

Alsughayyira J, Motallebzadehc R, Pettigrewa GJ. Are donor lymphocytes a barrier to transplantation tolerance? *Curr Opin Organ Transplant* 2017, 22:000 – 000

Audet M, Panaro F, Piardi T *et al.* Passenger Lymphocyte Syndrome and Liver Transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2008; 2008: 715769

Aujayeb A, Lordan J, Kilner M, Wallis J. The passenger lymphocyte syndrome – experience from a cardiothoracic transplant unit. *Transfus Med*. 2014 Dec;24(6):423-5

.. **B** .....

Bailly P, Chiaroni J, Roubinet F : Les groupes sanguins érythrocytaires. John Libey Eurotext, Paris 2015

Bakr MA, Abbas TM, Mustafa A, Ghoneim MA. Hemolytic anemia after ABO nonidentical living donor kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Apr;13(2):161-165

Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1152-8

Borka P, Jakab J, Rajczyk K *et al.* Temporary donor-derived B-lymphocyte microchimerism leading to hemolysis in minor ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 33: 2287-2289, 2001

Bouatou Y, Hadaya K. Néphrologie : Actualités 2014 en transplantation rénale. *Revue médicale Suisse*. Janvier 2015

Bracey AW. Anti-A of Donor Lymphocyte Origin in Three Recipients of Organs from the Same Donor. *Vox Sang*. 1987;53(3):181-3.

Brunetta DM, de Albuquerque LM, de Morais Batista AH *et al.* Passenger lymphocyte syndrome in liver transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017 Oct-Dec; 39(4): 364–367

Brunetta DM, de Barros Carlos LM, Da Silva VFP *et al.* Prospective evaluation of immune haemolysis in liver transplantation. *Vox Sang*. 2020 Jan;115(1):72-80

**.. C .....**

Calhoun B, Pothiawala M, Musa G, Baron B. Indicators of clinically significant red cell antibodies produced by sensitized lymphocytes in liver transplant patients. *Immunohematology*. 1991;7(2):37-9.

Chua CC, Lim H, Testro A and Honf FS. Passenger lymphocyte syndrome due to anti- B and anti- Jka following combined intestinal and renal transplantation. *ISBT* 2019 May;14(2):183-186

Cohen Z, Silverman RE, Wassef R *et al*. Small intestinal transplantation using cyclosporine. Report of a case. *Transplantation*. 1986 Dec;42(6):613-21

Contentin N, Lenain P, Chamouni P *et al*. Transient anti rhesus alloantibody produced by graft after non-meloablative allogeneic stem cell transplant. *Transfus Apher Sci*. 2004 Dec;31(3):191-7

Conti F, Calmus Y. Immunosuppression after liver transplantation. *Le Courier de la Transplantation - Vol. X - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2010*

Cserti-Gazdewich CM, Waddell TK, Singer LG *et al*. Passenger lymphocyte syndrome with or without immune hemolytic anemia in all Rh-positive recipients of lungs from rhesus alloimmunized donors: three new cases and a review of the literature. *Transfus Med Rev* 2009;23: 134-45

**.. D .....**

Davis SL, Vaidya A, Timbs A *et al*. Severe haemolysis due to passenger lymphocyte syndrome after an ABO mismatched bowel transplant – a case report. *Transfus Med*. 2011 Feb;21(1):65-9

Debska-Slizień A, Chamienia A, Król E. Hemolytic Anemia after Renal Transplantation: Analysis of Case Reports. *Transplant Proc*. 2003 Sep;35(6):2233-7

De Bruijn S, Philipse E, Couttenye MM *et al*. Passenger Lymphocyte Syndrome (PLS): A Single-center Retrospective Analysis of Minor ABO-incompatible Liver Transplants. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Mar 28; 5(1): 9–15

De Luna MMI, Jackson Behan K. ABO Discrepancy and Hemolytic Anemia Post Liver Transplant due to Passenger Lymphocyte Syndrome. *Laboratory Medicine, Volume 42, March 2011; 3:137–139*

Dubey A, Pandey H, Sonker A, Chaudhary RK. A case of passenger lymphocyte syndrome following minor ABO incompatible renal transplantation. *Asian J Transfus Sci* 2014 February 9;8:56-8

Duncan M, Wilkes DS. Transplant-related Immunosuppression. A review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:449–55

**.. E, F .....**

ElAnsary M, Hanna MO, Saadi G *et al*. Passenger lymphocyte syndrome in ABO and Rhesus D minor mismatched liver and kidney transplantation: A prospective analysis. *Hum Immunol*. 2015 Jun;76(6):447-52

Flesland O, Solheim BG, Bergan A. Red cell antibody production due to primary immuneresponse by lymphoid tissue in a grafted liver. *Transpl Immunol*. 1993;1(1):86-7

Foell D, Glasmeyer S, Senninger N *et al.* Successful management of passenger lymphocyte syndrome in an ABO-compatible, nonidentical isolated bowel transplant: a case report and review of the literature. *Transfusion* 2017; 57: 1396-400

Franchini M, de Gironcoli M, Gandini G *et al.* Transmission of an anti-RhD alloantibody from donor to recipient after ABO-incompatible BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1998 May;21(10):1071-3

Frohn C, Jabs W, Fricke L, Goerg S. Hemolytic anemia after kidney transplantation: case report and differential diagnosis. *Annals of Hematology*, March 2002 ; 81(3):158–160

Fung MK, Sheikh H, Egtesad B, Lopez-Plaza I. Severe hemolysis resulting from D incompatibility in a case of ABO-identical liver transplant. *Transfusion.* 2004 Nov;44(11):1635-9

**.. G .....**

Gajewski JL, Petz LD, Calhoun L *et al.* Hemolysis of transfused group O red blood cells in minor ABO-incompatible unrelated-donor bone marrow transplants in patients receiving cyclosporine without posttransplant methotrexate. *Blood* 1992;79:3076-3085

Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG *et al.* A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood.* 2008;112:3036-3047

Garraud O, Tariket S, Sut C *et al.* Transfusion as an Inflammation Hit : Kowns and Unknowns. *Frontiers in Immunology.* 2016 Nov, Volume 7, article 534

Gniadek TJ, McGonigle AM, Shirey RS *et al.* A rare, potentially life-threatening presentation of passenger lymphocyte syndrome. *Transfusion* 2017;57:1262-6

Greeno EW, Perry EH, Ilstrup SJ, Weisdorf DJ. Exchange transfusion the hard way: Massive hemolysis following transplantation of bone marrow with minor ABO incompatibility. *Transfusion* 36:71-74, 1996

Gregoire JR. Immune Hemolytic Anemia after Renal Transplantation Secondary to ABO-Minor-Mismatch between the Donor and Recipient. *J Am Soc Nephrol.* 1993 Nov;4(5):1122-6

Grosskreutz C, Gudzowaty O, Shi P *et al.* Partial HLA matching and RH incompatibility resulting in graft versus host reaction and Evans syndrome after liver transplantation. *Am J Hematol* 2008; 83: 599-601

**.. H .....**

Hareuveni M, Merchav H, Austerlitz N *et al.* Donor anti-Jk(a) causing hemolysis in a liver transplant recipient. *Transfusion.* 2002;42:363-367

Hedley AJ, Flint S, Tuckfield A *et al.* Alloimmune haemolysis in a renal transplant recipient receiving sirolimus. *NDT Plus.* 2008 Jun; 1(3): 164–166

Heron R, Clark M, Tate D *et al.* Immune hemolysis in a renal transplant recipient due to antibodies with anti- c specificity. *Vox Sang.* 1986;51(3):226-7

Hjelle B, Donegan E, Cruz J, Stites D. Antibody to c antigen consequent to renal transplantation. *Transfusion.* 1988 Sep-Oct;28(5):496-8

Hoegler W, Nachbaur D, Kropshofer G. Abrupt Onset of Severe Passenger Lymphocyte Syndrome After HLA-Mismatched Unrelated Bone Marrow Transplantation in a Seven-Year-Old Boy. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Feb;38(2):143-4

Hoffman PC. Immune hemolytic anemia selected topics. *Hematology.* 2006 ; 2006(1):13–18

Horlait G, Bulpa P, Evrard P. Passenger lymphocyte syndrome mimicking hemolytic uremic syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Feb;32(2):271-2

Hows J, Beddow K, Gordon-Smith E *et al.* Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1986;67:177-181

Hurtarte-Sandoval AR, Navarro-Cabello MD, Alvarez-Rivas MA *et al.* Passenger lymphocyte syndrome after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a case report of an unusual cause of alloimmune hemolytic anemia. *Transplant Proc* 2015;47:2667-8

**.. I, J, K .....**

Iwanaga S, Sakaguchi T, Nakanishi K *et al.* Passenger lymphocyte syndrome with hemophagocytic syndrome after peripheral blood stem-cell transplantation from an HLA-matched full biological sibling: Case report. *Transfus Apher Sci.* 2012 Dec;47(3):355-8

Jacobs LB, Shirey RS, Ness PM. Hemolysis due to the simultaneous occurrence of passenger lymphocyte syndrome and a delayed hemolytic transfusion reaction in a liver transplant patient. *Arch Pathol Lab Med.* 1996 Jul;120(7):684-6

Jayarane S, Ramesh P, Nadesan V. Immune Haemolysis after Renal Transplantation Secondary to ABO Minor-Mismatch between Donor and Recipient. *Singapore Med J.* 2002 Aug;43(8):421-2

Jung J, Lee JM, Yang M *et al.* Transient loss of A1 phenotype in a patient with passenger lymphocyte syndrome after ABO minor incompatible liver transplantation: The first case report. *Transfus Apher Sci.* 2018 Dec;57(6):759-761

Karanth P, Birchall J, Day S *et al.* Immune Hemolysis Resulting From Passenger Lymphocyte Syndrome Derived Anti-Rh (D) Reactivity After Kidney Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Transplantation.* 2014 May 15;97(9):54-5

Kato T, Yazawa K, Madono K *et al.* Acute Graft-Versus-Host-Disease in Kidney Transplantation: Case Report and Review of Literature. *Transplant Proc.* 2009 Nov;41(9):3949-52

Kim BK, Whitsett CF, Hillyer CD. Donor origin Rh antibodies as a cause of significant hemolysis following ABO-identical orthotopic liver transplantation. *Immunohematology.* 1992;8(4):100-1

Koepsell SA, Landmark JD. Passenger Lymphocyte Syndrome: Use of Archived Donor Organ Biopsy Obtained at the Time of Transplantation for Diagnosis. *Am J Transplant.* 2013 Aug;13(8):2227

Knoop C, Andrien M, Antoine M *et al.* Severe hemolysis due to a donor anti-D antibody after heart-lung transplantation association with lung and blood chimerism. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Aug;148(2):504-6

.. **L** .....

Lapierre V, Kuentz M, Tiberghien P. For the Societe Francaise de Greffe de Moelle. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immuno-haematological assessment and transfusion practice. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:507–12

Larrea L, de la Rubia J, Arriaga F *et al.* Severe hemolytic anemia due to anti-E after renal transplantation. *Transplantation* 1997;64:550–1

Lee JH, Mintz PD. Graft versus host anti-Rho(D) following minor Rh-incompatible orthotopic liver transplantation. *American Journal of Hematology*. 1993;44(3):168–171

Lee HJ, Gulbis A, De Padua Silva L *et al.* Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jul;42(1):67-9

Leo A, Mytilineos J, Voso MT *et al.* Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jka after allogeneic PBPC transplantation. *Transfusion*. 2000;40(6):632–636

Leo A, Lenz V, Winteroll S. Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome with anti-Jka after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2004 Aug;44(8):1259-60

Logan AC, Wang Z, Alimoghaddam K *et al.* ABO mismatch is associated with increased non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):746-54

Low M, Gregory G. Passenger lymphocyte syndrome after lung transplant. *Blood*. 2012 Nov 15;120(20):4122.

.. **M, N, O** .....

Makuria AT, Langeberg A, Fishbein TM, Sandler SG. Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome: donor-derived anti-M in an M+ recipient of a multiorgan transplant. *Immunohematology*. 2009;25(1):20-3

Mangal AK, Grove GH, Sinclair M *et al.* Acquired hemolytic anemia due to “auto”-anti-A or “auto”-anti-B induced by group O homograft in renal transplant recipients. *Transfusion*, 1984. 24: 201-205

Marchioro TL, Rowlands Jr DT, Rifkind D *et al.* Splenic homotransplantations. *Ann NY Acad Sci* 120:626-651, 1964

Marton A, Pendergrast JM, Keshavjee S *et al.* Passenger Lymphocyte Syndrome Following Solid Organ Transplantation: Graft Source, Incidence, Specificity, Duration, and Severity Of Hemolysis. *Blood* (2013) 122 (21): 37

Monfort M, Honore P, Gothot A *et al.* Simultaneous passenger lymphocyte syndrome and multiple alloimmunization against donor’s blood group antigens after liver transplantation. *Vox Sang* 2015;109:86-90

Nadarajah L, Ashman N, Thuraisingham R *et al.* Literature review of passenger lymphocyte syndrome following renal transplantation and two case reports. *Am J Transplant* 2013;13:1594-600

Nishide S, Uchida J, Kabei K *et al.* Passenger Lymphocyte Syndrome in the ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipient Receiving Rituximab. *Exp Clin Transplant*. 2019 Aug;17(4):558-560

Ok E, Akcicek F, Coker A. Alloimmune haemolytic anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(3):404-5

**.. P .....**

Pascual-Pérez V, Gómez-Larrambe N, Collantes-Mateos R *et al.* Passenger lymphocyte syndrome: an uncommon form of anaemia in renal transplantation. *Nefrologia*. 2013;33(4):615-6

Panaro F, DeChristopher PJ, Rondelli D *et al.* Severe hemolytic anemia due to passenger lymphocytes after living-related bowel transplant. *Clinical Transplantation*, 2004 ; 18(3):332–335

Pattaragarn A, Viprakasit V, Supavekin S, Sumboonnanonda A. Immune-mediated hemolytic anemia in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006 Sep;10(6):740-3

Peces R, Diaz Corte C, Navascues RA *et al.* Hemolytic anemia caused by graft-versus-host reaction in ABO-nonidentical renal transplants from blood O donors. *Nefrologia*, 2001 ; 21(4):395–401

Peck JR, Elkhammas EA, Li F *et al.* Passenger Lymphocyte Syndrome: A Forgotten Cause of Postliver Transplant Jaundice and Anemia. *Exp Clin Transplant*. 2015 Apr; 13(2): 200–202

Pedini P, Kouba N, Simon S *et al.* La digitale PCR: nouvelle technologie de détection et de quantification du chimérisme après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion Clinique et Biologique*, Sept 2019, 26 : 88-89

Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. *Semin Hematol*. 2005;42:145–155

Pomper GJ, Joseph RA, Hartmann EL *et al.* Massive immune hemolysis caused by anti-D after dual kidney transplantation. *Am J Transplant* 5:2586-2589, 2005

**.. Q, R .....**

Ramsey G, Cornell FW, Hahn LF *et al.* Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. *Transfusion*. 1989 Jun; 29(5):396-400

Ramsey G. Anti-Rho(D)-positive patients receiving kidney grafts from an Rh-immunized donor. *Transplantation* 41:67-69, 1986

Ramsey G; Kiss JE, Sacher RA *et al.* Rh antibodies in two patients receiving liver and kidney-pancreas grafts from the same Rh-sensitized donor. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Blanks* 1990:198

Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion*. 1991 Jan;31(1):76-86

Reed M, Yearsley M, Krugh D, Kennedy MS. Severe Hemolysis Due to Passenger Lymphocyte Syndrome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation From an HLA-Matched Related Donor. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Oct;127(10):1366-8

Reid M, Lomas-Francis C, Olsson M *et al.* *The Blood Group Antigen FactsBook*, 3rd ed. London, Academic Press, 2012

Ríos Rull P, Rodríguez Pérez A, Ibáñez García A *et al.* Severe hemolytic anemia caused by anti-AB in renal transplantation with minor ABO incompatibility. *Sangre (Barc)*. 1992 Jun;37(3):197-9

Romero S, Solves P, Lancharro A *et al.* Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: a description of 12 cases. *Blood Transfus*. 2015 Jul; 13(3): 423–428

.. S .....

Saba NF, Sweeney JD, Penn LC *et al.* Anti-D in a D-positive renal transplant patient. *Transfusion*. 1997 Mar;37(3):321-4

Sachan S, Reddy SM, Rela M. Passenger Lymphocyte Syndrome Following Minor ABO Mismatch Liver Transplantation. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Oct; 34(4): 783–784

Salerno CT, Burdine J, Perry EH *et al.* Donor-derived antibodies and hemolysis after ABO-compatible but nonidentical heart-lung and lung transplantation. *Transplantation*. 1998 Jan 27;65(2):261-4

Salmon JP, Michaux S, Hermanne JP *et al.* Delayed massive immune hemolysis mediated by minor ABO incompatibility after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, 1999 Aug;39(8):824-7

Sanchez-Mazas, Fernandez-Viña M, Middleton D *et al.* Immunogenetics as a tool in anthropological studies. *Immunology*. 2011 Jun; 133(2): 143–164

Sandler SG, Han S, Langeberg A *et al.* Nonhemolytic passenger lymphocyte syndrome. *Transfusion*. 2017 Dec;57(12):2942-2945

Schwartz D, Götzinger P. Immune haemolytic anaemia (IHA) after solid organ transplantation due to Rhesus antibodies of donor origin: Report of 5 cases. *Beitr Infusionsther*. 1992;30:367-9

Sengupta P, Biswas S, Chowdhury S, Nandi AR. Passenger Lymphocyte Syndrome in a Renal Transplant Recipient. *J Assoc Physicians India*. 2015 Dec;63(12):86-88

Seltsam A, Hell A, Heymann G, Salama A. Donor-derived alloantibodies and passenger lymphocyte syndrome in two of four patients who received different organs from the same donor. *Transfusion*, 2001 ; 41(3):365–370

Sharma RR, Thakral B, Marwaha N *et al.* Post Renal Transplant Immune-Mediated Hemolysis: Role of Passenger Lymphocytes. *Am J Hematol*. 2005 Dec;80(4):310-1

Shortt J, Westall GP, Roxby D *et al.* A ‘dangerous’ group O donor: severe hemolysis in all recipients of organs from a donor with multiple red cell alloantibodies. *American Journal of Transplantation*, 2008 ; 8(3):711–714

Sindhi R, Landmark J, Stratta RJ *et al.* Humoral graft-versus-host-disease after pancreas transplantation with an ABO-compatible and RH-nonidentical donor: Case Report and a Rationale for Preoperative Screening. *Transplantation*. 1996 May 15;61(9):1414-6

Smith EP. Hematologic disorders after solid organ transplantation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2010;2010:281-6

Snell G, Hiho S, Levvey B *et al.* Consequences of donor-derived passengers (pathogens, cells, biological molecules and proteins) on clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Sep;38(9):902-906

Solheim BG, Albrechtsen D, Egeland T *et al.* Auto-antibodies against erythrocytes in transplant patients produced by donor lymphocytes. *Transplant Proc*. 1987 Dec;19(6):4520-1

Sokol RJ, Stamps R, Booker DJ *et al.* Posttransplant immune-mediated hemolysis. *Transfusion*, vol. 42, no. 2, pp. 198–204, 2002

Squires JE. Passenger lymphocyte syndrome: a case report involving non-ABO antibodies. *Transfus Med Hemother* 2014;41:153-5

Sternberg AJ, Lee G, Croxton T *et al.* Severe hemolysis after minor ABO unmatched kidney transplant a non-secrector transplanted from a donor with high anti-A titre. *Transfusion Medicine*, vol. 10, no. 1, pp. 87–89, 2000

Swanson JL, Sastamoinen RM, Steeper TA *et al.* Gm Allotyping to Determine the Origin of Red Cell Antibodies in Recipients of Solid Organ Transplants. *Vox Sang.* 1987;52(1-2):75-8

Szeto CC, Lo SHK, Leung CB, Lui SF. Alloimmune hemolytic anemia after ABO-mismatch kidney transplantation: prompt recovery following azathioprine withdrawal. *Hong Kong Journal of Nephrology* April 2000 ; 2(1):54-56

**.. T .....**

Tiplady CW, Fitzgerald JM, Jackson GH *et al.* Massive haemolysis in a group A recipient of a group O peripheral blood stem cell allogeneic transplant. *Transfus Med* 11:455-458, 2001

Toren A, Dacosta Y, Manny N *et al.* Passenger B-lymphocyte-induced severe hemolytic disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 87:843-844, 1996

Triulzi DJ, Shirey RS, Ness PM, Klein AS. Immunohematologic complications of ABO-unmatched liver transplant. *Transfusion.* 1992 Nov-Dec;32(9):829-33

Tsang HC, Samraj AN, Morse RJ *et al.* Genetic testing to resolve the source of haemolytic antibody in solid organ transplantation. *Blood Transfus.* 2019 Jul;17(4):307-311

Tsujimura K, Ishida H, Tanabe K *et al.* Is Efficacy of the Anti-Cd20 Antibody Rituximab Preventing Hemolysis Due to Passenger Lymphocyte Syndrome ? *Ther Apher Dial.* 2017 Feb;21(1):22-25

Turiño-Luque J, Zambudio-Carroll N, Muffak-Granero K *et al.* Early Detection of Biliary Complications and Graft Rejection in a Non- RH Identical Liver Transplant Recipient from a Non-heart-beating Donor: A Case Report. *Transplant Proc.* 2012 Sep;44(7):2124-5

**.. U, V, W .....**

Watz E, Remberger M, Ringden O *et al.* Analysis of donor and recipient ABO incompatibility and antibody-associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Trans- plant* 2014;20:264-71

Woolfson JP, Vandriel SM, Stephens D *et al.* Passenger lymphocyte syndrome after pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Nutr* 2019 Mar 15

Worel N, Greinix HT, Keil F *et al.* Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion,* 2002 ; 42(10):1293–1301

.. **X, Y, Z** .....

Young PP, Goodnough LT, Westervelt P, Diersio JF. Immune hemolysis involving non-ABO/RhD alloantibodies following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jun;27(12):1305-10

Zaimoku Y, Takami A, Sato H *et al.* IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2013 Jul;98(1):96-101

Zhuang Q, Liu H, Cheng K *et al.* Severe and delayed immune-mediated hemolysis post-liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017 Dec 15;16(6):665-668

Zupanska B, Zaucha JM, Michalewska B *et al.* Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion.* 2005 Jan;45(1):16-20

## **SERMENT DE GALIEN**

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



Le syndrome du lymphocyte passager (PLS) représente l'une des rares causes d'anémie hémolytique en contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de transplantation d'organe(s). Il est secondaire à la présence chez le receveur, de lymphocytes B mémoires du donneur dans le greffon, qui produisent des allo-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigène(s) porté(s) à la surface des globules rouges du receveur, et non exprimé(s) sur les globules rouges du donneur. Ce phénomène nécessite que le donneur soit préalablement allo-immunisé contre ces antigènes érythrocytaires.

En 2017 survient, pour la première fois dans notre établissement de soins, un cas de PLS. Celui-ci impliquait des allo-anticorps anti-RH1(D) et RH3(E) de survenue très rapide soit deux jours après une transplantation hépatique.

Des difficultés dans le diagnostic ont été à l'origine d'une prise en charge thérapeutique tardive.

C'est pourquoi, une revue de la littérature a été menée dans le but d'identifier, à travers l'étude des cas cliniques rapportés, des facteurs de susceptibilité au PLS pour permettre un diagnostic de ce dernier plus précoce voire déterminer une conduite à tenir afin de prévenir sa survenue.

### **Mots-clés :**

Syndrome du lymphocyte passager – Greffe de cellules souches hématopoïétiques – Transplantation d'organe(s) – Anémie hémolytique allo-immune – Immuno-hématologie – Transfusion – Chimérisme