

## **Groupe RNHV**

### **Fiches techniques des Effets Indésirables Receveurs**

# **L'incompatibilité immunologique érythrocytaire**

<b>QU'EST CE QUE L'INCOMPATIBILITE IMMUNOLOGIQUE ERYTHROCYTAIRE ET QUELS EN SONT LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ?</b>	<b>2</b>
<b>QUAND SUSPECTER L'INCOMPATIBILITE IMMUNOLOGIQUE ERYTHROCYTAIRE ET COMMENT EN FAIRE LE DIAGNOSTIC ?</b>	<b>5</b>
<b>QUELLE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET QUELLE CONDUITE TRANSFUSIONNELLE ADOPTER ?</b>	<b>8</b>
<b>COMMENT ORGANISER L'ENQUETE ETIOLOGIQUE ET QUELLES INVESTIGATIONS FAUT-IL ENTREPRENDRE ?</b>	<b>10</b>
<b>QUELLE PROCEDURE D'INFORMATION ET DE DECLARATION APPLIQUER ?</b>	<b>12</b>

## Qu'est ce que l'incompatibilité immunologique érythrocytaire et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

### Définition de l'incompatibilité immunologique érythrocytaire

Du fait de la multiplicité des systèmes de groupes sanguins érythrocytaires et de leur polymorphisme, toute transfusion d'un produit sanguin allogénique crée une situation d'incompatibilité immunologique. La réponse du receveur peut prendre des formes très variées, allant de la simple immunisation jusqu'à l'accident d'hémolyse aiguë, avec toutefois une majorité de transfusions où il n'y aura pas de réponse immune.

Mais l'incompatibilité immunologique érythrocytaire peut aussi résulter de l'apport, lors de la transfusion, d'anticorps anti-érythrocytaires du donneur, incompatibles avec les antigènes du receveur. Il a même été décrit de rares cas de conflits immunologiques entre des anticorps apportés par un produit sanguin et des érythrocytes apportés par un autre, n'impliquant pas les anticorps ou les globules rouges du receveur.

Pour être complet, signalons les phénomènes d'hyper-hémolyse décrits principalement chez les sujets drépanocytaires. Un conflit immunologique va détruire les érythrocytes transfusés, mais on observera en parallèle une disparition des érythrocytes du sujet lui-même (« bystander hemolysis »).

Dès lors qu'il y a chez le receveur des manifestations cliniques et/ou biologiques consécutives à ces situations, la déclaration d'un effet indésirable receveur (EIR) s'impose. Pour que cet EIR soit étiqueté « incompatibilité immunologique érythrocytaire », il faut impérativement des signes cliniques et/ou biologiques de destruction accélérée des globules rouges. Une situation qui ne comporterait qu'une immunisation sans signes cliniques et/ou biologiques de destruction des cellules cibles doit orienter vers un EIR de type « allo-immunisation isolée » (cf. fiche technique correspondante).

Dans la littérature, on distingue classiquement des formes immédiates et des formes retardées selon que les signes surviennent dans les 24 heures qui suivent la transfusion ou après.

### Physiopathologie

La destruction des hématies du receveur va pouvoir prendre deux formes : l'hémolyse intravasculaire et l'hémolyse extravasculaire. On notera toutefois que cette dichotomie est probablement un peu « simpliste » et que les deux formes peuvent coexister dans la réalité. Les cas cliniques y seront donc rattachés en fonction de la forme qui prédomine.

#### L'hémolyse intravasculaire

Le conflit immunologique qui se déroule à la surface du globule rouge va provoquer l'activation du complément et la lyse membranaire, libérant de l'hémoglobine dans la circulation sanguine.

Le plus souvent, mais pas toujours, il s'agira d'une forme immédiate d'incompatibilité immunologique érythrocytaire.

### L'hémolyse extravasculaire

Le conflit immunologique va se limiter à la présence d'anticorps ou de fragments du complément à la surface du globule rouge, mais sans lyse membranaire. Ces composants vont être reconnus par les macrophages du système réticulo-endothélial, entraînant le retrait de ces hématies de la circulation et leur destruction extravasculaire. Celle-ci entraînera l'accumulation de produits de dégradation de l'hémoglobine, comme la bilirubine.

Ce contexte conduira toujours à une forme retardée d'incompatibilité immunologique érythrocytaire.

La forme que va prendre l'incompatibilité immunologique érythrocytaire va dépendre de nombreux facteurs, parmi lesquels :

- le nombre et la densité des sites antigéniques sur les GR, dont l'augmentation augmentera la probabilité de l'activation du complément et du recrutement des phagocytes,
- la classe et la sous-classe des anticorps, qui détermineront également une susceptibilité plus ou moins grande à activer le complément et à recruter des phagocytes,
- l'activation du complément, directement responsable de la lyse membranaire ou de l'opsonisation des GR, mais qui libèrera aussi des anaphylatoxines qui stimuleront la production de nombreuses cytokines à l'origine des signes cliniques et des complications.

Même si une telle classification n'est pas totalement fiable, il est classique de séparer les différents systèmes de groupes sanguins en :

- habituellement cliniquement significatifs, comme par exemple ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Kidd ou certains anticorps du système MNS,
- parfois cliniquement significatifs, comme par exemple Cartwright, Colton, Dombrock ou LW,
- parfois cliniquement significatifs s'ils sont actifs à 37°C comme par exemple Lewis, I, Lutheran, P1, A1 ou certains anticorps du système MNS,
- rarement cliniquement significatifs comme Bg ou Chido/Rodgers.

### **Incidence**

L'incompatibilité immunologique érythrocytaire est un EIR plutôt rare. Elle recouvre des formes cliniques et biologiques variables, qui vont poser des problèmes différents pour le calcul de leur incidence :

- les formes majeures exposent à une sous-déclaration du fait de la présence de dysfonctionnements d'origine humaine qui peuvent y être attachés,
- les formes mineures seront souvent méconnues car non reconnues et/ou non investiguées.

En outre, il semble évident, et pas seulement dans les données issues de l'hémovigilance française, que cette incidence recule au fil du temps du fait des progrès dans la sécurité autour de l'acte transfusionnel.

Classiquement, la littérature internationale un peu ancienne faisait état d'une incidence moyenne d'hémolyse immédiate de 1 pour 25.000 CGR transfusés, dont environ un tiers pour l'incompatibilité ABO. Par ailleurs, plusieurs études accréditent l'idée que les formes retardées d'incompatibilités immunologiques érythrocytaires seraient 5 à 10 fois plus fréquentes que les formes immédiates.

En ce qui concerne les données françaises, le rapport 2009 de l'Afssaps fait état d'une incidence du diagnostic d'incompatibilité immunologique de 1,06 pour 10.000 PSL cédés. Au sein de cette catégorie diagnostique, l'incompatibilité immunologique liée à des transfusions de CGR a une incidence de 0,7 pour 10.000 CGR cédés.

Il est assez légitime de penser que l'incidence française soit logiquement inférieure à la moyenne internationale du fait de nos pratiques : RAI systématique, CGR majoritairement phénotypés, dépistage obligatoire des « hémolysines », voire contrôle ultime incluant un contrôle des groupes.

Par contre, la faible fréquence de déclaration d'incompatibilités immunologiques érythrocytaires retardées, surtout de type extravasculaire, est plus probablement liée à un sous-diagnostic important qu'au résultat heureux de nos mesures de précautions.

## Quand suspecter l'incompatibilité immunologique érythrocytaire et comment en faire le diagnostic ?

### Diagnostic positif

#### Hémolyse intravasculaire

La diversité des tableaux cliniques est large, et peut aller jusqu'à un état de choc entraînant le décès du patient. Le seul signe clinique presque constant, rencontré dans 80 % des cas, est la fièvre, associée ou non à des frissons. Les autres signes cliniques ne seront présents que dans 10 à 20 % des cas :

- la douleur, classiquement lombaire mais parfois autre,
- des nausées, voire des vomissements,
- de l'hypotension, avec ou sans tachycardie,
- une dyspnée,
- une sensation d'angoisse.

En ce qui concerne les signes biologiques, l'hémoglobinémie sera constante et une hémoglobinurie sera fréquemment observée. D'autres signes sont souvent retrouvés :

- une hyperbilirubinémie,
- une augmentation de la LDH,
- une chute de l'haptoglobine.

La signature immunologique de l'hémolyse peut manquer à un instant donné. L'anticorps anti-érythrocytaire responsable peut manquer s'il a été complètement consommé dans le conflit immunologique. Le test de Coombs direct, ou test direct à l'antiglobuline, peut être négatif si tous les globules rouges reconnus par l'anticorps ont été hémolysés.

En dehors de l'inefficacité transfusionnelle, d'autres signes résulteront des complications de l'hémolyse initiale :

- l'insuffisance rénale sera variable, avec une oligo-anurie dans les cas les plus graves et une simple augmentation de l'urée et de la créatinine dans les formes mineures,
- la coagulation intravasculaire disséminée peut entraîner des saignements diffus,
- la mortalité survient dans moins de 10 % des cas, et son taux est lié à la quantité de sang incompatible transfusé.

On peut aussi ne rien noter du fait de la faiblesse des signes, de la présence d'une pathologie sous-jacente ou chez un patient anesthésié.

#### Hémolyse extravasculaire

Cette forme d'incompatibilité immunologique se produira typiquement vers le 5<sup>ème</sup> – 7<sup>ème</sup> jour, mais peut être plus tardive. On retrouvera encore la fièvre et les frissons dans près d'un cas sur deux, mais presque aucun cas avec des douleurs ou des signes cardiovasculaires ou respiratoires.

Les signes biologiques sont à peu près les mêmes, mais en plus discret si on excepte l'inefficacité transfusionnelle, qui sera parfois le seul signe d'appel, et l'ictère qui va apparaître dans 10 % des cas.

Tant que les globules rouges impliqués dans le conflit immunologique ne seront pas complètement éliminés, un test de Coombs direct positif sera retrouvé.

Les complications vues précédemment et la mortalité sont possibles dans l'hémolyse extravasculaire, mais elles restent exceptionnelles.

On n'oubliera pas que l'hémolyse retardée, surtout si elle est extravasculaire, fait l'objet d'une sous-déclaration évidente. Elle sera donc recherchée avec soin, notamment dans un contexte d'inefficacité transfusionnelle ou d'apparition d'anticorps irréguliers.

## Diagnostic différentiel

### Les autres hémolyses immunologiques

Les anémies hémolytiques auto-immunes, la maladie des agglutinines froides, l'hémoglobinurie paroxystique, voire certains cas de poly-agglutinabilité, donnent lieu à un conflit antigène-anticorps provoquant une hémolyse plus ou moins importante, qui pourra ressembler aux réactions transfusionnelles hémolytiques. Il en est de même pour les anémies hémolytiques congénitales et certaines complications d'hémoglobinopathies.

**En situation d'effet indésirable lié à ces hémolyses, l'orientation diagnostique sera « Hémolyse autre ».**

Une hémolyse consécutive à l'administration d'immunoglobulines anti-RH1 à des sujets RH : 1, tout comme les hémolyses médicamenteuses, sont à écarter (et à traiter en pharmacovigilance).

L'incompatibilité immunologique consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ABO-incompatible le plus souvent) correspond bien à une incompatibilité immunologique érythrocytaire, mais est à déclarer en biovigilance si on se situe hors d'un contexte transfusionnel. Il en est de même pour le « syndrome du lymphocyte passager », quand les lymphocytes du donneur dans une greffe d'organe produisent des anticorps qui s'attaquent aux érythrocytes du receveur.

### Les hémolyses non immunologiques

Il s'agira avant tout d'hémolyses « physico-chimiques » ou « mécaniques » :

- mauvais stockage des produits, produits périmés ou décongélation imparfaite,
- réchauffeur de sang défectueux, pompes d'injection mal réglées ou aiguilles trop petites ou CGR trop concentré,

- injection simultanée de fluides incompatibles,
- présence d'un shunt artériel ou d'une prothèse valvulaire.

D'autres situations pathologiques vont s'accompagner d'hémolyse comme les microangiopathies ou certaines infections bactériennes ou parasitaires.

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

### Attitude vis à vis du receveur

Dès lors que le diagnostic d'incompatibilité immunologique est suspecté, il est indispensable d'arrêter immédiatement la transfusion en cours puisque la morbi-mortalité sera directement liée à la dose de sang incompatible transfusé. Il convient aussi d'écarter les éventuels autres produits non encore transfusés, qui ont une probabilité non nulle d'être également non compatibles. Si la transfusion doit impérativement reprendre avant la fin de l'enquête, l'ETS sera contacté pour disposer au plus tôt de produits adaptés et compatibles.

L'arrêt de la transfusion se fait en utilisant la procédure définie dans la fiche technique « infection bactérienne » de manière à préserver la fiabilité d'un éventuel contrôle bactériologique des PSL qui pourrait être demandé dans le cadre du diagnostic différentiel.

La prise en charge médicamenteuse du patient dépendra de l'intensité de la réaction hémolytique :

- un soin tout particulier sera apporté à l'état cardio-vasculaire du patient, avec une réanimation spécifique aux premiers signes d'hypotension,
- l'insuffisance rénale sera prévenue par une hydratation suffisante, éventuellement associée à l'administration de diurétiques,
- la prévention et le traitement de la CIVD se feront suivant les recommandations en vigueur,
- l'injection d'immunoglobulines intraveineuses ou le recours à l'exsanguino-transfusion peuvent se discuter dans les formes les plus sévères,
- le recours aux techniques d'épuration extra-rénale devient nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Il sera essentiel ensuite de mettre à jour le dossier médical et les documents de ce patient, avec, le cas échéant, une modification de son protocole transfusionnel.

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

#### Blocage des autres PSL issus du don incriminé

Un blocage temporaire des autres PSL issus du don incriminé semble logique, le temps que la responsabilité d'un éventuel anticorps, apporté par le PSL et non détecté précédemment, soit écartée.

#### Blocage de la matière première plasmatique

Le blocage du plasma issu du don incriminé ne sera réalisé que si l'enquête révèle un anticorps irrégulier non détecté précédemment ayant été à l'origine de l'EIR.



### Attitude vis à vis des anciens dons

Aucune attitude n'est à prévoir formellement, sauf dans le cas évoqué ci-dessus, où une enquête descendante peut être intéressante.

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

Aucune attitude n'est à prévoir formellement, sauf dans le cas précédent qui pourrait conduire à l'éviction définitive du donneur.

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

### **Les investigations immédiates**

Face à un EIR qui peut être la manifestation d'une incompatibilité immunologique érythrocytaire, la première investigation consiste à contrôler l'ensemble des éléments utilisés pour la transfusion :

- contrôle de l'identité du patient et de celle attachée à l'ensemble des produits en cours de transfusion ou déjà transfusés par rapport à tous les documents,
- contrôle de tous les documents immuno-hématologiques actuels, avec recherche de documents anciens éventuellement discordants,
- vérification des cartes d'épreuve globulaire de compatibilité.

Un tube sec et un tube EDTA sont prélevés pour le laboratoire d'immuno-hématologie (laboratoire local, si la procédure interne le prévoit, ou laboratoire de l'ETS) pour exploration d'un EIR. Le tube sec doit être examiné à la recherche d'une hémolyse visuelle. Celle-ci va orienter vers une réaction transfusionnelle hémolytique, mais elle peut être liée à d'autres causes et les explorations doivent donc aller plus loin.

Les produits en cours de transfusion ou déjà transfusés, ainsi que les cartes de contrôle ultime, sont conservés pour servir à l'enquête et suivent la procédure en vigueur dans l'établissement.

Hormis une suspicion d'incompatibilité majeure ABO qui conduira d'abord le laboratoire à refaire le groupe du patient et des poches, ce dernier réalisera surtout un test de Coombs direct pour objectiver le conflit immunologique chez le receveur. Notons, comme pour l'hémolyse visuelle, qu'il existe des causes d'erreurs :

- le Coombs direct peut être positif pour d'autres raisons : auto-anticorps, médicament, trouble de l'immunité, Coombs direct positif chez le donneur,
- le Coombs direct peut être négatif si tous les globules rouges transfusés ont été détruits, ou au contraire s'il y a peu d'érythrocytes sensibilisés.

### **Les investigations secondaires**

Le laboratoire recherchera activement un échantillon pré-transfusionnel. Un contrôle de RAI sera fait comparativement sur les prélèvements pré- et post-transfusionnels, ainsi qu'une épreuve de compatibilité directe vis-à-vis des produits érythrocytaires transfusés.

En cas de Coombs direct positif, une élution sera faite pour tenter d'identifier l'anticorps en cause.

Si nécessaire, une RAI sera faite chez les donneurs des produits sanguins incriminés.

Toutes les investigations liées aux diagnostics différentiels seront entreprises le cas échéant.

## **L'enquête contextuelle**

Dans certains cas d'incompatibilité immunologique érythrocytaire, et surtout pour les hémolyses intravasculaires immédiates, l'EIR est souvent la conséquence d'un ou de plusieurs dysfonctionnements.

Une fois que le patient sera pris en charge, il appartiendra aux hémovigilants de l'établissement de soins et de l'ETS de mener une analyse des causes de l'EIR, tant les causes objectives que les causes racines.

## Quelle procédure d'information et de déclaration appliquer ?

### Signalement

Ce type d'EIR correspond à un évènement grave ou potentiellement grave pour le receveur et implique une surveillance rapprochée de ce dernier. Il donnera donc lieu à une alerte immédiate de l'équipe de soins en charge du patient. Celle-ci signalera l'évènement au correspondant d'hémovigilance de l'ES selon la procédure en vigueur dans l'établissement.

Il donnera lieu également à une alerte immédiate de l'ETS en vue du blocage temporaire des autres PSL issus du don incriminé tant que la responsabilité d'un éventuel anticorps apporté par le PSL et non détecté précédemment peut être envisagée.

L'équipe de soins et celle de l'ETS seront tenues au courant des informations complémentaires issues du laboratoire et de l'enquête des hémovigilants.

### Déclaration dans l'application e-FIT

La gravité sera codée de manière classique, en fonction de la prise en charge qui aura été nécessaire pour le patient.

Le diagnostic d'incompatibilité immunologique sera coché en précisant l'anticorps en cause. Les groupes ABO et RH1 du patient et du PSL incriminé seront renseignés.

La rubrique de dysfonctionnement (et le remplissage d'une fiche d'incident grave et d'une grille d'analyse des causes racines) sera utilisée en tant que de besoin.

L'imputabilité sera cotée de la manière suivante :

- imputabilité certaine (3) si le conflit immunologique impliquant les GR transfusés ou ceux du receveur est prouvé biologiquement, avec identification de l'antigène et des anticorps en cause,
- imputabilité probable (2) si la totalité de cette preuve biologique n'a pas pu être apportée mais qu'aucune autre cause immunologique ou non immunologique d'hémolyse ne semble exister,
- imputabilité possible (1) si d'autres causes significatives d'hémolyse existent à côté d'un conflit immunologique potentiel impliquant les GR transfusés ou ceux du receveur,
- imputabilité exclue-improbable (0) s'il ne semble pas exister de conflit immunologique potentiel impliquant les GR transfusés ou ceux du receveur, ou bien si l'enquête permet de rattacher l'hémolyse à un mécanisme immunologique ou non immunologique indépendant des PSL transfusés,
- imputabilité non évaluable (NE) lorsque l'enquête ne permet pas de définir le rôle des PSL transfusés.

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

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

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