

TRANSFUSION DE PLAQUETTES RHESUS INCOMPATIBLES ETUDE A PROPOS DE 108 PATIENTS

H. KHEMAKHEM*, I. BEN AMOR*, S. CHORTANI*, M. MDHAFFAR**,
H. FKI***, H. REKIK*, M. ELLOUMI** ET J. GARGOURI*.

* Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sfax.

** Service d'hématologie clinique, EPS H. Chaker Sfax.

*** Service de médecine communautaire, EPS H. Chaker Sfax

Résumé

La transfusion de plaquettes représente un outil thérapeutique incontournable chez certains patients. La contamination des concentrés plaquettaires par des érythrocytes expose au risque d'immunisation aux antigènes érythrocytaires. Sur une période de 13 ans, 108 patients ont été transfusés par des concentrés de plaquettes Rhésus 1 incompatible. Au total, 3230 concentrés de plaquettes ont été transfusés en 121 séries transfusionnelles, dont 3155 concentrés plaquettaires standards et 75 concentrés plaquettaires d'aphérèse-déleucocytés. La majorité des patients, soit 89,81%, avaient reçu une seule série transfusionnelle. Le suivi immuno-hématologique a permis de trouver un taux d'alloimmunisation de 14,06%, dirigée essentiellement contre l'antigène RH1 (88,89%). Le respect de la compatibilité Rhésus dans la transfusion des plaquettes n'est pas toujours possible. Le seul moyen de prévention est l'immunoprophylaxie anti- Rhésus 1.

Mots Clés : Transfusion de plaquettes – incompatibilité Rhésus – Antigène RH1 – Immunoglobuline anti-RH1.

INTRODUCTION

Les Concentrés de plaquettes (CP) occupent une place très importante en thérapeutique transfusionnelle. Le recours à la transfusion de CP concerne fréquemment des patients présentant des pathologies graves et souvent dans une situation d'urgence, comme en hématologie ou en oncologie [1].

Comme pour tout produit sanguin labile, la transfusion des plaquettes expose le patient à des risques infectieux et immunologiques. Parmi ces risques, figure l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, en particulier dans le système Rhésus en raison de la contamination des CP par des globules rouges lors de la préparation.

Les difficultés d'approvisionnement (nombre et sélection des donneurs, courte durée de conservation des CP...) et la multiplication des circonstances cliniques rendent l'établissement de protocoles transfusionnels illusoire pour les CP (compatibilité ABO, compatibilité Rhésus, compatibilité HLA, absence d'hémolysines...). De ce fait, les établissements de transfusion sanguine n'arrivent pas toujours à respecter les différentes exigences dans la transfusion des plaquettes et, tout particulièrement, la compatibilité Rhésus. Le but de notre étude est d'évaluer le taux d'allo-

immunisation dans le système Rhésus suite à la transfusion de CP Rhésus incompatibles.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portée sur 108 patients (sexe ratio : 1,7) RH 1 négatifs (RH -1) ayant été transfusés en plaquettes RH1 durant la période allant de Mai 1995 à Mai 2008. Pour chaque patient, on a relevé : l'âge, le sexe, le groupe sanguin (GS) ABO, le phénotype érythrocytaire Rhésus-Kell, la pathologie à l'origine de l'indication de la transfusion de plaquettes, la quantité et le type de CP transfusés et le nombre de série(s) transfusionnelle(s).

Le suivi immuno-hématologique des patients a été assuré :

-En pré-transfusionnel : par une double détermination du GS ABO- RH1 avec recherche de l'antigène RH1 faible, un phénotype érythrocytaire Rhésus-Kell, une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) par la technique de Coombs indirect en basse force ionique (BFI) associée à la technique enzymatique en tube puis, à partir de l'année 2000, par la technique de Coombs indirect BFI en gel (cartes Diamed) utilisant une antiglobuline humaine polyvalente.

-Et en post-transfusionnel : par une RAI associée, si la durée entre la transfusion et la RAI post-

transfusionnelle est inférieure à 7 jours, à un test de Coombs direct (TCD). Ce dernier a été destiné à la recherche d'anticorps fixés sur les hématies. Il a été suivi d'une élution à l'éther en cas de positivité.

Les CP préparés et utilisés sont de deux types : concentrés plaquettaires d'aphérèse déleucocytés (CPA-D) et concentrés plaquettaires standards (CPS) issus d'une unité de sang total après double centrifugation. La procédure de préparation des CP répond aux normes tunisiennes et le contrôle de qualité du produit fini se fait de façon régulière et prévoit une quantification des hématies résiduelles [2].

Une étude statistique a été menée afin d'étudier la liaison entre l'immunisation anti-RH1 et le sexe ou le nombre de séries transfusionnelles ou le statut immunologique. L'analyse statistique a été effectuée par le test exact de Fisher au seuil de 5 %.

RESULTATS

L'âge moyen des patients était de 31,96 ans (extrêmes : 7 mois - 80 ans). La majorité des patients (78,70%) était suivie au service d'Hématologie Clinique de Sfax. Au total, 121 séries transfusionnelles étaient réalisées, soit 1,12 série par patient (extrêmes : 1 - 3). Quatre vingt dix sept patients (soit 89,81% des cas) avaient eu une seule série transfusionnelle et 11 patients (soit 10,19% des cas) avaient eu plus d'une série transfusionnelle (2 ou 3 séries) (tableau 1).

Durant la période d'étude, 3230 CP RH1 ont été transfusés dont 3155 CPS (moyenne: 29,21 CPS/patient, extrêmes : 0 - 158 CPS) et 75 CPA-D (moyenne: 0,69 CPA-D /patient, extrêmes : 0 - 11 CPA-D) (tableau 1). La majorité des séries transfusionnelles (98,34%) ont été précédées par une RAI qui était négative dans tous les cas. Deux patients, seulement, n'ont pas bénéficié d'une RAI pré-transfusionnelle en raison du manque de sérum. Le suivi des patients transfusés était assuré par la réalisation d'une RAI post-série transfusionnelle +/- TCD :

- 77 RAI post-série transfusionnelle (63,64% des séries transfusionnelles) ont été faites chez 64 patients (39 hommes et 25 femmes).

- 44 séries (36,36% des séries transfusionnelles) n'étaient pas suivies d'une RAI post-transfusionnelle en raison, soit du décès des patients (9,92% des séries transfusionnelles), soit d'une impossibilité d'avoir un nouveau prélèvement lié à un non retour des patients

concernés (26,45% des séries transfusionnelles) (tableau 1).

Au total, 9 cas d'allo-immunisation ont été observés avec mise en évidence de 15 allo-anticorps (allo- Ac):

- Allo-Ac anti-RH1 dans 8 cas (88,89% des patients immunisés).

- Allo-Ac anti-RH2 dans 6 cas (66,67% des patients immunisés) tous associés à l'anti-RH1, d'emblée dans 5 cas et secondairement dans un cas.

- Allo-Ac anti-RH3 dans 1 cas (11,11% des patients immunisés).

Ces allo-immunisations ont concerné 9 patients (soit 14,06% (9/64) des patients ayant eu une RAI post-transfusionnelle) : 2 femmes [soit 8% (2/25) des femmes et 3,12% (2/64) des patients ayant eu des RAI post-transfusionnelles] et 7 hommes [soit 17,95% (7/39) des hommes et 10,94% (7/64) des patients ayant eu des RAI post-transfusionnelles]. Un des patients de sexe masculin, ayant bénéficié de 2 séries transfusionnelles, avait développé un allo-Ac anti-RH1 qui a été associé ultérieurement à un allo-Ac anti-RH2 (tableau 2).

L'enquête immuno-hématologique a été complétée par un TCD dans 15 cas, soit 12,39% des séries. Deux TCD étaient positifs suivis d'une élution négative chez deux patients non allo-immunisés (tableau 1). Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une prévention par l'immunoglobuline anti-RH1. Statistiquement, la survenue d'une immunisation dans le système Rhésus n'était liée ni au sexe ($p=0,62$), ni au nombre de séries transfusionnelles ($p=0,90$), mais fortement liée au statut immunologique du patient ($p<0,001$). En effet, elle était plus importante chez les patients immunocompétents que ceux atteints d'une hémopathie maligne (tableau 3). Enfin et concernant les hémopathies malignes, l'allo immunisation était plus importante chez ceux ayant une hémopathie lymphoïde que chez ceux ayant une hémopathie myéloïde ($p=0,02$) (tableau 3).

DISCUSSION

Les plaquettes portent à leur surface plusieurs antigènes. Certains sont spécifiques, comme les antigènes HPA (*humain platelet antigens*); d'autres ne le sont pas comme les antigènes ABO portés par les globules rouges et d'autres tissus de l'organisme. Les plaquettes n'ont, par contre, pas d'antigènes du système Rhésus à leur surface. Cependant, la contamination des CP par de faibles quantités de globules rouges RH1

(normes tunisiennes : 0,2 à 1.10¹¹ GR / CPS ou CPA [2]) peut engendrer une allo- immunisation chez les receveurs RH :-1 [3, 4, 5]. L'idéal serait donc de transfuser en CP iso-Rhésus [6]. Mais, en réalité, ceci est généralement impossible du fait de la difficulté de gestion de ce type de produit : stock limité de CP RH-1, durée de conservation réduite, contrainte du GS ABO et fréquence de l'urgence transfusionnelle [7,8].

L'allo-immunisation anti-Rhésus, que peut engendrer la transfusion de CP Rhésus incompatibles, est plus fréquente pour l'antigène RH1. Ce dernier est, en effet, le plus immunogène des antigènes érythrocytaires [9,10]. Ce qui a amené plusieurs auteurs à discuter l'utilité de l'immunoprophylaxie anti-RH1. Certaines équipes préconisent l'utilisation de l'immunoglobuline anti-RH1 à la dose de 20 µg/ml de globules rouges transfusés [2,3]. D'autres équipes ont recommandé l'utilisation de l'immunoglobuline anti-RH1 à la dose totale de 100 µg dans les 72 heures qui suivent la transfusion surtout chez les filles et les femmes en âge de procréer [7,8]. Cette attitude permet de protéger le receveur pour 10 CPA sur une période maximale de 10 semaines. Heim MU *et al* [9] ont montré l'efficacité de la prévention par l'immunoglobuline anti-RH1. En effet, dans leur étude menée sur 37 patients RH-1 ayant reçu simultanément des plaquettes RH1 et de l'immunoglobuline anti-RH1, il n'a été relevé aucun cas d'allo-immunisation. Dans son étude sur 67 patients, Chamouni a trouvé un taux d'immunisation à 5,97% et aucun cas d'immunisation parmi les 16 patients qui ont bénéficié d'une d'immunoprophylaxie anti-RH1 [7] (tableau4).

La survenue d'une allo-immunisation après transfusion de plaquettes Rhésus incompatibles est tributaire de plusieurs autres facteurs : type de traitement, quantité et type de CP transfusés et surtout du statut immunologique des patients. Le risque d'allo- immunisation chez les patients relevant des secteurs d'oncologie et d'hématologie et / ou ayant un statut immunodéprimé est de loin plus faible que chez les immunocompétents [11, 12, 13, 14].

Ce faible risque a été attribué à la pathologie en question et au traitement immunosuppresseur [6]. Ceci a été confirmé dans notre série qui a montré une forte relation entre le statut immunitaire et le risque d'allo-immunisation. En effet, elle était plus importante chez les patients immunocompétents que ceux atteints d'une hémopathie maligne même si ses derniers ont reçu moins de CP RH1 incompatibles que les premiers (tableau 3). A noter que, dans notre série, parmi les patients atteints d'hémopathies malignes, l'allo-immunisation était plus importante chez ceux ayant une hémopathie lymphoïde que chez ceux ayant une hémopathie myéloïde malgré l'importante différence quantitative de CP RH1 incompatibles transfusés entre les deux groupes ($p=0,02$) (tableau 3).

En revanche, Mc Leod BC *et al* ont montré que, malgré une profonde immunodépression associée à une autogreffe de la moelle osseuse, une réponse allo-immune peut être rencontrée [15]. Haspel *et al* ont montré que le nourrisson peut développer un allo-Ac malgré l'immaturité de son système immunitaire [16]. D'autres études ont rapporté des taux très variables d'immunisation en relation avec le statut immunitaire des patients étudiés [4, 17, 18, 19] (tableau4).

Le risque d'allo-immunisation doit prendre en considération le type de CP transfusés [20,21]. En effet, la contamination de CPA par les globules rouges est inférieure à 0,001 ml/unité alors que celle de CSP est de 0,3 ml/unité quand la coloration vire au rose [21, 22]. Une étude, menée par Monlar *et al*, ayant concerné 42 patients, a montré l'absence d'allo-immunisation en cas de transfusion par des CPA issus du même donneur [22]. Dans notre série, le faible nombre de transfusions par des CPA seuls ne permet pas de rechercher une relation entre l'immunisation et le type de CP transfusés.

Enfin, nous avons réalisé des TCD chez 15 de nos patients dans l'objectif de mettre en évidence une immunisation éventuelle du receveur avec une RAI négative, c'est-à-dire une quantité d'anticorps faible et entièrement fixée sur les hématies incompatibles. Le résultat a été positif dans 2 cas mais l'élution n'avait rien donné. Un second prélèvement des mêmes patients après quelques semaines aurait pu nous éclairer davantage.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des séries transfusionnelles.

	Une seule série transfusionnelle	Plusieurs séries transfusionnelles	Total
Nombre de patients (%)	97 (89,81 %)	11 (10,18%)	108 (100 %)
Hommes	61 (89,7 %)	7 (10,3 %)	68 (100 %)
Femmes	36 (90 %)	4 (10 %)	40 (100 %)
Age moyen	33,65 ans	17 ans	31,96 ans
Extrêmes	7 mois - 80 ans	2 - 46 ans	7mois - 80 ans
Mode de sortie			
Vivant	53	11	64
Décédé	12	0	12
Perdu de vu	32	0	32
RAI pré-transfusionnelle	95/121 (78,51%)	24/121 (19,83%)	119/121 (98,34%)
RAI post-transfusionnelle			
Négative	49 (40,50%)	18 (14,88%)	67 (55,37%)
Positive	7 (5,78%)	3 (2,48%)	10 (8,26%)
Non disponible	40 (33,05%)	4 (3,3%)	44 (36,36%)
TCD post-transfusionnelle			
Négatif	8	5	13
Positif	2	0	2
Elution éther			
Négative	2	0	2
Positive	0	0	0
Allo-anticorps	12	3	15
Anti -RH1	6	2	8
Anti -RH2	5	1	6
Anti -RH3	1	0	1
CP RH1	2295	935	3230
CPS	2237	918	3155
CPA	58	17	75

Tableau 2 : Répartition des immunisations observées chez les patients transfusés en CP rhésus incompatibles

Patients	sexe	Age (ans)	Pathologie	CP transfusés	RAI PT*
1	M	33	LAL	21 CPS + 1 CPA	Anti-RH 1
2	M	9	BS	31 CPS	Anti-RH 1
3	M	10	MF	15 CPS 50 CPS	Anti-RH 1 Anti-RH 1+2
4	M	14	MF	4 CPS	Anti-RH 1+2
5	M	13	MF	4 CPS	Anti-RH 1+2
6	F	1	TG	41 CPS	Anti-RH 1+2
7	M	6	TG	36 CPS	Anti-RH 1+2
8	M	9	TG	15 CPS	Anti-RH 1+2
9	F	26	CIVD	40 CPS	Anti-RH 3

* : RAI post-transfusionnelle.

Tableau 3 : Facteurs influençant l'immunisation chez les patients transfusés par des plaquettes RH1 incompatibles.

	Immunisation anti -RH 1	Fisher	Moyenne des CP RH1 incompatibles transfusés/patient
Sexe			
Homme	7/39	p= 0,62	28,82 CPS + 0,76 CPA
Femme	1/25		29,87 CPS + 0,57 CPA
Nombre de séries			
1 série	6/53	p= 0,90	23,87 CPS + 0,5 CPA
>1 série	2/11		53,44 CPS + 2,11 CPA
Hémopathie bénigne	7/14	p< 0,001	48 CPS + 1,42 CPA
	1/34		64 CPS + 1,05 CPA
Hémopathie maligne			
Hémopathie myéloïde	0/15	p= 0,02	85 CPS + 0,93 CPA
Hémopathie lymphoïde	1/19		47,5 CPS + 1,15 CPA

Tableau 4 : Taux d'alloimmunisation après transfusion de plaquettes RH1 incompatibles selon les équipes

	Année	Pathologie prédominante	Prévention par Anti RH 1	Allo-immunisation	
				N	%
Goldfinger D[20]	1971	Immunosuppresseurs	Non	8/102	7,8
Lichtiger B[13]	1983	Cancéreux	Non	0/30	0
Baldwin[21]	1988	Pathologies hématologiques	Non	9/73	12,3
Leod BC[15]	1990	Autogreffe de MO	Non	3/16	18,7
Heim MU[9]	1992	Pathologies malignes	Oui (100%)	0/37	0
Zeiler[22]	1994	Cancéreux	Oui (100%)	0/20	0
Atoyebi[11]	2000	Cancéreux	Non	0/24	0
Cid J[12]	2002	Pathologies malignes	Non	0/22	0
Asfour MD[4]	2004	Autogreffe de MO	Non	3/78	4
Chamouni P [7]	2005	Pathologies variées	Oui (23.88%)	4/67	5,97
Notre série	2008	Pathologies variées	Non	9/64 *	14,06

*Pour notre série, parmi les 108 patients étudiés, 64 seulement ont bénéficié d'une RAI post-transfusionnelle.

CONCLUSION

Malgré les efforts renouvelés, il ne sera pas possible de transfuser des CP à 100% Rhésus compatibles. Toutefois, l'intérêt des CPA incite les utilisateurs à les utiliser préférentiellement aux CPS. Ce qui permettra de bénéficier d'une sécurité infectieuse (agents transmissibles) et immunologique (HLA) supplémentaires. De plus, l'efficacité de l'immunoprophylaxie anti-RH1 montre l'intérêt de la prescrire chez les fillettes et les femmes en âge de procréer. Il reste à évaluer le coût d'un tel choix.

REFERENCES

- [1] Blajchman MA, Slichter SJ, Heddle NM, Murphy MF. New Strategies for the Optimal Use of Platelet Transfusions. *Hematology* 2008;198-204.
- [2] Manuel de bonnes pratiques transfusionnelles. Ministère de la santé publique (Tunisie). 1^{ère} édition 2002 :217.
- [3] Ayache S, Herman JH. Prevention of D sensitization after mismatched Transfusion of blood components: toward optimal use of Rh IG. *Transfusion* 2008; 48: 1990-9.
- [4] M Asfour MD, A Narvorios MD, BJ Lichtiger MB. Transfusion of Rh D-Incompatible Blood Component Negative Blood Marrow Transplant Recipients. *Medscape General Medicine* 2004; 6(3):22.
- [5] D Stroncek MD, P Rebullia MD. Platelet transfusions. *The Lancet* 2007; 9585 (370):361.
- [6] Menitove J E.

- Immunoprophylaxis for D-patients receiving platelet transfusions from D+ donors, *Transfusion* 2002; 42 (2):136-8.
- [7] Chamouni P, Josset V, Bastit D et al. Transfusion de concentrés plaquettaires Rhésus incompatible au CHU de Rouen : pratiques et conséquences. *Transfusion clinique et biologique* 2005 ; 12 :306-12.
- [8] Transfusion de plaquettes : produits, indications, recommandations, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé juin 2003 :9.
- [9] Heim MU, Bock M, Jkolb H, Schleuning M ,Mempel W. Intravenous anti-D gammaglobulin for the prevention of rhesus isoimmunization caused by platelet transfusions in patients with malignant diseases. *Vox Sang* 1992; 62(3):165-8.
- [10] McLeod BC, Piehl MR, Sasseti R J. Alloimmunization to RhD by platelet transfusions in autologous bone marrow transplant recipients. *Vox Sang* 1990; 59(3):185-9.
- [11] Atoyebi W, Mundy N, Croxton T, J Littlewood T and Murphy M F. Is it necessary to administer anti-D to prevent RhD immunization after the transfusion of RhD-positive platelet concentrates? *Br. J. Haematol* 2000; 111 (3):980-3.
- [12] Cid J, Ortin X, Elies E, Castella D, Panades M, Martin-Vega C. Absence of anti-D alloimmunization in hematologic patients after D-incompatible platelet transfusions. *Transfusion* 2002; 42 (2):173- 6.
- [13] Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S. Rh-incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. A study of 30 cases, *Vox Sang* 1983; 45 (2):139-43.
- [14] Lozano M, Cid J. The clinical implications of platelet transfusions associated with ABO or Rh (D) incompatibility. *Transfus Med Rev* 2003; 17(1):57-68.
- [15] McLeod B C, Piehl M R, Sasseti R J. Alloimmunization to RhD by platelet transfusions in autologous bone marrow transplant recipients. *Vox Sang* 1990; 59 (3):185-9.
- [16] Haspel R L, Walsh L, Sloan S R.

Platelet transfusion in an infant leading to formation of anti-D: implications for immunoprophylaxis, *Transfusion* 2004; 44 (5):747-9.

[17] Goldfinger D, McGinnis MH.

Rh-incompatible platelet transfusions: risks and consequences of sensitizing immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1971; 284:942-4.

[18] Baldwin ML, Ness PM, Scott D, et al.

Alloimmunization to D antigen and HLA in D-negative immunosuppressed oncology patients. *Transfusion* 1988; 28: 330-3.

[19] Zeiler Th, Wittmann G, Zingsem J, et al.

A dose of 100 IU intravenous anti-D gammaglobulin is effective for the prevention of RhD immunisation after RhD-incompatible single donor platelet transfusion (letter). *Vox Sang* 1994; 66:243.

[20] Sandler SG.

Treating immune thrombocytopenic purpura and preventing Rh alloimmunization using intravenous Rh (D) immune globulin. *Transfus Med Rev* 2001, 15:67-76.

[21] Lozano M, Cid J.

Risk of Rh (D) alloimmunization after transfusion of platelets from D+ donors to D- recipients, *Transfusion* 2005; 45 (3):453.

[22] Molnar R, Johnson R, Sweat L T, Geiger T L.

Absence of D alloimmunization in D- pediatric oncology patients receiving D-incompatible single-donor platelets, *Transfusion* 2002; 42 (2):177-82.