

TRANSFUSION DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES RHESUS D INCOMPATIBLES : TAUX D'ALLO IMMUNISATION ET FACTEURS INFLUENÇANTS

I. GDOURA *, I. REKIK *, I. BEN AMOR *, J. CHERIF *, N. LOUATI *, H. REKIK *,
H. FKI **, N. REKIK***, A. KAROU**** ET J. GARGOURI *.

* Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, Tunisie.

** Service de médecine communautaire, CHU h. Chaker Sfax, Tunisie.

*** Urgences SAMU EPS Habib Bourguiba Sfax - Tunisie

**** Service anesthésie réanimation, EPS Habib Bourguiba Sfax - Tunisie

Résumé

Dans certaines situations cliniques, la compatibilité rhésus n'est pas respectée. Le but de notre étude est d'évaluer le taux d'alloimmunisation chez les patients rhésus D négatif (RH :-1) transfusés par des concentrés de globules rouges (CGR) rhésus D positif (RH : 1) et étudier quelques facteurs influençant cette allo immunisation.

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 301 patients RH :-1. Le bilan a comporté un groupage sanguin ABO-RH: 1, une recherche de l'antigène D faible, une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et un test de Coombs direct.

Les patients ont reçu 1118 CGR RH: 1, soit une moyenne de 3,71 CGR / patient (extrêmes : 1 à 28 CGR). La RAI post transfusionnelle a concerné seulement 159 patients. Le taux d'alloimmunisation anti RH : 1 a été de 3,14%. Le délai moyen de révélation de l'allo immunisation était de 27,36 jours (extrêmes : 6 à 60 jours). La relation entre l'apparition de l'allo immunisation érythrocytaire anti RH:1 n'était pas significative avec l'âge (p=0,5), ni avec le sexe (p=0,86), ni avec le nombre de CGR reçus par patient (p=0,9), ni avec l'existence ou non de pathologie cancéreuse chez le patient (p=0,1).

Même s'il s'agit d'une entorse aux règles de compatibilité les plus élémentaires, l'utilisation de CGR RH : 1 incompatibles peut rendre d'énormes services pour passer un cap difficile. Le faible taux d'immunisation chez nos patients nous conforte dans notre choix.

MOTS CLES : Alloimmunisation – Transfusion de concentrés de globules rouges rhésus D incompatibles – Facteurs influençant l'alloimmunisation anti D.

1/- INTRODUCTION

Le rôle de la transfusion sanguine était longtemps limité à la « sauvegarde de vie » au cours des hémorragies importantes. Aujourd'hui et grâce à l'essor technologique, la transfusion sanguine a beaucoup évolué permettant, entre autre, d'améliorer la qualité de vie et d'autoriser des actes et des gestes de soins intensifs (chirurgie lourde, transplantation et greffe,...).

Toute cette activité requiert une bonne gestion du stock sanguin pour répondre au besoin des patients et éviter les pénuries. En effet, la disponibilité des concentrés de globules rouges (CGR) rhésus D négatif (RH : -1) reste un problème dans la plupart des établissements de transfusion. Ainsi, on se trouve parfois dans l'obligation de transfuser des sujets RH :-1 par des CGR RH : 1 (rhésus D positif).

Cette stratégie entre dans le cadre d'une vision globale qui privilégie l'utilisation des CGR RH :-1 chez les patients jeunes, essentiellement de sexe féminin en âge de procréation, et les polytransfusés.

Le but de notre étude est de :

- Evaluer le taux d'allo immunisation dans le système rhésus chez les patients RH :-1 transfusés par des CGR RH :1.
- Etudier quelques facteurs influençant l'allo immunisation.

2/- PATIENTS ET METHODES

2-1/Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective faite au CRTS de Sfax sur une période de 12 ans (Janvier 1996 - Avril 2008) et qui a concerné 301 patients RH :-1 transfusés par des CGR RH :1. L'indication a été posée, à l'occasion d'un stock limité, pour un âge

avancé et/ou une atteinte très grave du patient avec pronostic réservé comme, par exemple, les accidents graves de la voie publique.

Pour chaque patient, nous avons relevé les informations suivantes : âge, sexe, groupe sanguin (GS) ABO-RH:1, et pathologie.

2-2/-Méthodes :

- Le groupage sanguin ABO-RH:1 a été réalisé par la technique sur plaque et en microplaque utilisant des hématies bromélinées. La recherche de l'antigène D faible par la technique de Coombs indirect (CI) en tube et, à partir de 2005, par la technique en gel (Diamed), a été réalisée chez tous les patients.

- La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) a été réalisée en pré et post transfusionnel par les techniques de CI basse force ionique (BFI) et enzymatique utilisant le support microplaque et, à partir de 2005, par la technique en CI- BFI utilisant la micro colonne en gel comme support (Diamed). Un panel de dépistage de 02 à 04 hématies portant les 20 antigènes réglementaires [1] a été utilisé (produit par le centre). L'identification, qui a fait suite à tout dépistage positif, a été faite par la même technique au moyen d'un panel de 12 à 20 hématies portant les 20 antigènes réglementaires (produit par le centre).

- Enfin, 70 patients ont bénéficié d'un test de Coombs direct (TCD) en plus de la RAI post transfusionnelle. Le TCD a été fait par la technique en tube et, depuis 2005, par la technique en gel. Chaque TCD a été systématiquement suivi d'une élution à l'acide et à l'éther.

3/- RESULTATS

3-1/-Résultats globaux

Notre étude, rétrospective, a concerné 301 patients RH:-1 répartis en 182 hommes et 119 femmes (sexe ratio = 1,52). L'âge moyen a été de 65,95 ans (extrêmes : 11 à 100 ans). Les pathologies chirurgicales étaient les plus concernées: chirurgie abdominale y compris gynécologique et urologique 46,46%, chirurgie orthopédique 22,49%, chirurgie cardio-vasculaire 8,41%, hématologie 4,04%, divers 18,18%. Enfin, 23,2% des patients avaient une pathologie cancéreuse.

Durant la période d'étude, les patients ont été transfusés par 1118 CGR RH:1, soit une moyenne de 3,71 CGR / patient (extrêmes : 1 à 28 CGR).

Dans la majorité des cas, soit 290 patients, il y'a eu un seul épisode transfusionnel. Pour les autres, soit 11 patients, ils ont été réexposés une seconde fois aux CGR RH :1 (taux de réexposition = 3,65%).

La RAI pré transfusionnelle, qui a concerné tous les patients, était négative dans 100% des cas. En post transfusionnel, seuls 159 patients, soit 52,82%, ont eu une RAI (58, soit 19,26%, étaient décédés par leur maladie et 84, soit 27,9%, n'ont pu avoir un 2^{ème} prélèvement pour cause de non retour). Ces RAI ont été pratiquées dans un délai moyen de 21,27 jours après l'épisode transfusionnel (extrêmes : 6 à 265 jours) : 49,68% ont eu leur RAI post transfusionnelle dans un délai inférieur à 14 jours (15,68% avant 8 jours et 34% entre 8 et 14 jours). Parmi les 159 RAI réalisées, 11 (6,9 %) étaient positives : 7 hommes parmi les 101 ayant bénéficié d'une RAI, soit 6,93 %, et 4 femmes parmi les 58 ayant bénéficié d'une RAI, soit 6,89 %. Concernant la spécificité des anticorps retrouvés, 4 patients ont été immunisés contre l'antigène D (RH :1), 1 contre l'antigène E (RH :3) et 1 a présenté une association anti-D+C (RH :1+2). Chez les 5 autres patients, la RAI était positive sans possibilité d'identification (selon le panel utilisé). Le délai moyen de révélation de l'allo immunisation était de 27,36 jours (extrêmes : 6 à 60 jours) (Tableau 1).

Pour les 11 patients réexposés aux CGR RH :1 (transfusion de 8,18 CGR /patient), 5 ont bénéficié d'une RAI post transfusionnelle qui était négative. Pour les 6 autres: 1 est décédé et 5 n'ont pu être prélevés à nouveau.

Le TCD a été fait chez 70 patients, soit 23,33% de l'effectif total, et trouvé positif dans 1 cas (1,43 %). L'élution a été négative dans 100% des cas.

3-2/-Résultats spécifiques

Parmi les 11 patients immunisés après transfusion de CGR RH :1 incompatible, seuls 5 (soit 3,14 % de l'ensemble des patients ayant eu une RAI post transfusionnelle) ont développé l'anti RH :1 dont un a présenté une association anti RH :1+2.

Ces patients ont été répartis en 3 hommes et 2 femmes, leur âge moyen a été de 67,2 ans avec des extrêmes de 43 à 80 ans. Le nombre moyen de CGR RH :1 transfusés a été de 3,2 par patient. L'allo immunisation de ces patients a été détectée après un délai moyen de 25,8 jours (extrêmes de 6 à 60 jours).

Un TCD a été pratiqué chez un seul patient parmi eux et s'est révélé négatif (Tableau 2).

Tableau 1 : répartition des immunisations observées chez les patients transfusés en RH : 1 incompatible.

Sexe	Age (ans)	Pathologie	Groupe sanguin du patient	CGR transfusés	RAI post transfusionnelle	Délai de révélation (jours)	TCD
M	43	AVP	O RH : -1	4CGR O RH : 1	Anti D+C	9	Non Fait
F	26	CIVD du post partum	O RH : -1	9CGR O RH : -1 et 6CGR O RH : 1	Anti E	25	Non Fait
M	80	Hémorragie digestive	O RH : -1	5CGR O RH : 1	Positive Non spécifique	40	Non Fait
F	80	Eventration étranglée	B RH : -1	2CGR B RH : 1	Anti D	6	Non Fait
M	62	Poly traumatisme	O RH : -1	8CGR O RH : 1	Positive Non spécifique	6	Négatif
F	70	Carcinose péritonéale	O RH : -1	2CGR O RH : 1	Positive Non spécifique	28	Non Fait
M	72	Abcès sous phrénique	A RH : -1	5CGR A RH : 1	Positive Non spécifique	33	Non Fait
F	80	Maladie de Waldenstrom	O RH : -1	2CGR O RH : 1	Anti D	34	Non Fait
M	55	Tumeur vésicale	A RH : -1	6CGR A RH : 1	Anti D	20	Négatif
M	75	Néoplasie de la prostate	A RH : -1	2CGR A RH : 1	Positive Non spécifique	40	Non Fait
M	78	Leucémie aigue myéloïde	A RH : -1	2CGR A RH : 1	Anti D	60	Non Fait

Tableau 2 : Caractéristiques des patients (ayant bénéficié d'une RAI pré et post-transfusionnelle) et des séries transfusionnelles

	Anti-D	Autres patients	Total
-Sexe			
Hommes	3	98	101
Femmes	2	56	58
Sexe ratio	1,5	1,75	1,74
-Age			
<u>Moyenne d'âge</u>	67,2	63,69	63,80
Hommes	58,66	63,08	62,95
Femmes	80	64,78	65,3
<u>Extrêmes</u>			
Hommes	43-78	11-94	11-94
Femmes	80	26-94	26-94
-Nombre de CGR RH 1 transfusés			
Moy de CGR /patient	3,2	3,58	3,59
Moy de CGR /homme	4	3,65	3,66
Moy de CGR/femme	2	3,46	3,41
-Délai de RAI			
Extrêmes	6-60 jours	6-265 jours	6-265jours
Moyenne	25,8jours	21,12jours	21,27jours
-TCD			
Négatifs	1	69	70
Positifs	0	68	69
Elution	100%	1	1
		100%	100%

Autres patients : non immunisés ou immunisés contre d'autres antigènes.

D'un point de vue statistique, la relation entre l'apparition de l'allo immunisation érythrocytaire anti RH:1 n'était pas significative avec l'âge ($p=0,5$), ni avec le sexe ($p=0,86$), ni avec le nombre de CGR RH :1 reçus par patient ($p=0,9$), ni avec l'existence ou non de pathologie cancéreuse chez le patient ($p=0,1$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs influençant l'immunisation chez les patients transfusés

	Immunisation anti RH : 1	Indice de Fisher
Sexe		
Hommes	2,97%	P=0,86
Femmes	3,44%	
Age		
<70 ans	2,29%	P=0,5
≥70 ans	4,16%	
Nombre de CGR		
≤ 4CGR	3,17%	P=0,9
> 4CGR	3,03%	
Pathologie cancéreuse		
Oui	6,8%	P=0,1
Non	1,73%	

4/- DISCUSSION

Plusieurs études ont montré que le taux d'allo immunisation anti RH :1 après transfusion de volontaires RH:-1 par des CGR RH :1 est estimé entre 80 et 95 % [2,3]. Même de petites quantités de globules rouges RH :1 (0.5 à 1ml) sont suffisantes pour la formation de l'anticorps anti-RH :1, comme c'est le cas chez la femme enceinte [4] ou les sujets transfusés par des concentrés plaquettaires [5]. Notons que, dans notre étude, le taux d'allo immunisation anti RH :1 est estimé à 3,14%. Ce taux est considéré très bas par rapport à ce qui a été rapporté dans la littérature :

Auteurs	Notre étude	Gonzalez JR [6]	Frohn C [7]	Yazer HH [8]
Taux d'alloimmunisation	3,14%	21.4%	20,5%	22%

Ce taux bas d'allo immunisation peut être expliqué par l'âge moyen avancé de nos patients RH:-1 ayant reçu des CGR RH :1 même si on n'a pas trouvé de relation significative entre l'âge avancé et le taux d'allo immunisation. Dans son étude, Gonzalez JR a trouvé une relation significative entre l'âge et l'immunisation ; cette dernière diminuant avec l'âge [6]. En effet, l'âge avancé pourrait être associé à un état d'immunodépression physiologique [9].

Le taux d'allo immunisation s'abaisse, également, en cas d'immunodépression non physiologique. C'est le cas chez les greffés de moelle osseuse avec un taux d'immunisation, selon Asfour M, à 0% [10]. Chez les sidéens, ce taux est de 0% selon Boctor FN [11] et chez les transplantés de foie, il est de 0% selon Casanueva M [12]. Chez des

patients cancéreux, Badwin ML a trouvé un taux d'immunisation à 18% [13]. Dans notre série, le taux de cancéreux est élevé (23.2%). Ce qui pourrait expliquer, du moins en partie, le taux bas d'allo immunisation anti RH :1. Cependant, aucune relation significative n'a été trouvée entre la pathologie cancéreuse et l'immunisation.

Par ailleurs et concernant la quantité de CGR RH :1 transfusés, nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le taux d'allo immunisation et le nombre de CGR RH incompatibles transfusés par patient. D'après Jose R Gonzalez, 88% des patients s'immunisent après la transfusion de 4 CGR [6]. Il a montré que les patients qui n'ont pas développé un anti-RH:1 durant la transfusion des 4 premiers CGR ont une faible probabilité pour former l'anticorps anti-RH:1.

Concernant la réexposition à la transfusion de CGR RH :1 , la majorité de nos patients n'ont eu qu'un seul épisode transfusionnel (taux de réexposition = 3.65%). D'ailleurs, aucun des patients réexposés n'a été immunisé. D'après Gonzalez JR, la réexposition n'élève pas le taux d'allo immunisation anti-RH:1[6]. Néanmoins, dans l'étude de Archer GT faite sur des volontaires sains, cette incidence d'allo immunisation pour l'antigène s'élève après injections répétées de sang RH :1 incompatible [14].

Dans notre série, le taux bas d'allo immunisation peut être expliqué, en partie, par le délai court entre la transfusion et la RAI post transfusionnelle. En effet, près d'un patient sur 2 (49,68%) a eu sa RAI post transfusionnelle dans un délai inférieur à 14 jours (15,68% avant 8 jours et 34% entre 8 et 14 jours). Pour la plupart des auteurs, les réponses immunologiques les plus précoces étaient enregistrées dans un délai supérieur ou égal à 14 jours :

Auteurs	Notre série	Frohn C [7]	Baldwin ML [13]	Yazer HH [8]
Période d'observation				
Moyenne (jours)	21,27	167	192	182
Extrêmes (jours)	6-265	14 -360	14-1275	10-685

Gunson HH [2], qui a étudié l'allo immunisation anti RH :1 chez des volontaires sains qui ne présentaient aucun facteur d'immunodépression pouvant retarder la réponse immune, a pratiqué la recherche d'une séroconversion au-delà de 14 jours après les premières injections de CGR RH :1. Le TCD n'a été fait, dans notre étude, que chez environ 1 patient sur quatre (70/301) et il n'a été positif que chez un seul patient, avec une élution négative. Ce faible taux de positivité va de pair avec le faible taux d'immunisation retrouvé, mais la négativité de l'élution pourrait être liée au faible nombre d'hématies sensibilisées en circulation chez le patient.

Enfin, la prévention de l'immunisation contre l'antigène RH:1 après la transfusion de CGR RH :1 incompatibles ne peut être envisagée dans les conditions de notre étude puisqu'il s'agit d'un choix délibéré et que les hématies transfusées ne doivent pas être éliminées. Une telle prévention n'est envisagée que lorsque la transfusion se fait par erreur chez des sujets de sexe féminin en âge de procréation [15] ou après transfusion de concentrés plaquettaires RH :1 incompatibles [16].

5/- CONCLUSION

Même s'il s'agit d'une entorse aux règles de compatibilité les plus élémentaires, l'utilisation de CGR RH incompatibles peut rendre d'énormes services pour passer un cap difficile. Elle permet, par ailleurs, une rationalisation dans la gestion globale des stocks disponibles en vue de réserver les CGR RH :-1 aux patients les plus "indiqués" (femmes en âge de procréer et polytransfusés, essentiellement). Le faible taux d'immunisation chez nos patients nous conforte dans notre choix, même si le sujet reste un peu polémique, par moment, avec le refus de coopération des praticiens les moins habitués.

REFERENCES

- [1]: circulaire 49/05 de la législation Tunisienne
- [2]: Gunson HH, Stratton F, Cooper DG, Rawlinson V. Primary Immunization of Rh-negative Volunteers, *British Med Journal*1970; 5696: 593-595.
- [3]: Urbaniak SJ, Robertson AE. A successful program of immunizing Rh-negative male volunteers for anti- D production using frozen/thawed blood. *Transfusion*1981; 21(1) : 64-69.
- [4]: Mannessier L. La surveillance immuno hématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo immunisation anti-RH1. *Transfus Clin Biol* 2007 ; 14: 112-119.
- [5]: Chamouni P, Josset V, Bastit D, Tavolacci, Lenaim P, Varin R, Czenichow P. Transfusions de concentrés plaquettaires Rhésus incompatibles au CHU de Rouen : pratiques et conséquences. *Transfus Clin Biol* 2005 ;12: 306-312.
- [6]: Gonzalez-Porras JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, Martin-Sanchez J, Encias C, Conde MP, Nieto MJ, et Corral M . Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. *Transfusion*2008; 48(7): 1318-1324.
- [7]: Frohn C, Dümbgen L, Brand JM, Gorg S, Luhm J, et Kirchner H .Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. *Transfusion*2003; 43(7): 893-898.
- [8]: Yazer MH, Triulzi DJ. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion* 2007; 47(12): 2197-2201.
- [9]: Janice K, Kiecolt-Glaser. Stress and Immunity: Age Enhances the Risks. *Current directions in psychological science*2001; 10: 1.
- [10]: Asfour M, MD, Narvios A, MD, Lichtigr B, MBA, MD, PhD. Transfusion of Rh D- Incompatible Blood Components in Rh D- Blood Marrow Transplant Recipients. *Med Gen Med* 2004; 6: 22.
- [11]: Boctor F.N, Ali NM, Mohandes K, et Uehlinger J Absence of D- alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs. *Transfusion* 2003 ; 43(2): 173-176.

[12]: Casanueva M, Valdes MD, Ribera MC. Lack of alloimmunization to D antigen in D-negative immunosuppressed liver transplant recipients. *Transfusion* 2003; 34 (7): 570-572.

[13]: Baldwin ML, Ness PM, Scott D, Braine H, Kickler TS. Alloimmunization to D antigen and HLA in D-negative immunosuppressed oncology patients. *Transfusion* 1988; 28: 330-333.

[14]: Archer GT., Cooke BR, Mitchell K, et Parry P. Hyper immunisation des donneurs de sang pour la production des gammaglobulines anti-Rh (D). *Revue Française de Transfusion* 1969. T.XII(n°3).

[15]: Nester TA, Rumsey DM, Howell CC, Gilligan DM, Drachman JG, Maier RV, Kyles DM, Matthews DC, Pendergrass TW. Prevention of immunization to D+ red blood cells with red blood cell exchange and intravenous Rh immune globulin. *Transfusion* 2004; 44(12): 1720-1723.

[16]: Menitove JE, MD. Immunoprophylaxis for D-patients receiving platelet transfusions from D-donors? *Transfusion* 2002; 42(2): 136-138.