

Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs

L'incompatibilité immunologique non érythrocytaire (INE)

Qu'est ce que l'incompatibilité immunologique non érythrocytaire et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?.....	2
Quand suspecter l'incompatibilité immunologique non érythrocytaire et comment en faire le diagnostic ?.....	4
Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?.....	6
Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?.....	8
Quelle procédure d'information et de déclaration appliquer ?.....	9
Glossaire.....	10

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

Définition de l'incompatibilité immunologique non érythrocytaire

Parmi les complications que la transfusion sanguine est susceptible d'induire chez un receveur, plusieurs entités relèvent d'un conflit immunologique impliquant un anticorps provenant du donneur ou du receveur. A ce titre, il s'agit bien d'un mécanisme d'incompatibilité immunologique.

Quand l'anticorps présent prend pour cible les globules rouges, il s'agit d'incompatibilité immunologique érythrocytaire (cf. fiche technique correspondante). L'incompatibilité immunologique non érythrocytaire (IINE) concerne donc les situations où l'anticorps a une autre cible que les globules rouges.

Plusieurs de ces situations d'incompatibilité immunologique non érythrocytaire sont des entités diagnostiques à part entière faisant l'objet de fiches techniques spécifiques, comme l'allergie, le TRALI ou le purpura post-transfusionnel.

La présente fiche technique concerne les deux situations restantes :

- la réaction fébrile liée à un anticorps dirigé contre des leucocytes,
- l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire liée à un anticorps dirigé contre des plaquettes.

S'agissant de la transfusion de plaquettes, ces deux tableaux pourront se produire chez le même patient et pour le même épisode transfusionnel. Ceci ne donnera bien entendu lieu qu'à une déclaration d'incompatibilité immunologique puisque c'est le même anticorps qui sera responsable de l'ensemble des signes.

Physiopathologie

La réaction fébrile liée à un anticorps dirigé contre des leucocytes

Le premier mécanisme physiopathologique implique les anticorps du receveur, qui vont réagir avec les leucocytes présents dans le produit sanguin labile (PSL) transfusé. Ceux-ci vont libérer des cytokines pyrogéniques (interleukines 1 β et 6, TNF α) qui vont provoquer l'hyperthermie.

Un autre mécanisme proposé fait produire ces cytokines par les propres leucocytes du receveur. Les anticorps du receveur réagissent avec les leucocytes du PSL transfusé, activant le complément qui activera à son tour les leucocytes du receveur.

Les anticorps retrouvés lors de ces effets indésirables receveurs (EIR) sont le plus souvent dirigés contre les antigènes du système HLA. Des anticorps anti-granuleux sont également retrouvés mais moins fréquemment. Des anticorps anti-plaquettes ont parfois été incriminés quand ils étaient les seuls retrouvés chez un receveur ayant fait un tel EIR.

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire liée à un anticorps dirigé contre des plaquettes

La présence d'anticorps chez le receveur capables de se lier à des plaquettes transfusées va contribuer à l'élimination rapide de ces dernières. Ceci aboutira alors à une absence de correction de la thrombopénie qui avait motivé la transfusion.

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire peut résulter d'une incompatibilité immunologique non érythrocytaire liée à une allo-immunisation anti-HLA chez le receveur. Plus rarement, l'anticorps en cause pourra être dirigé contre un antigène plaquettaire.

Incidence

La réaction fébrile liée à un anticorps dirigé contre des leucocytes

L'incidence précise de cet EIR est assez difficile à estimer car elle se confond avec celle de la Réaction fébrile non hémolytique (RFNH), liée à la présence de médiateurs actifs dans les PSL (cf. fiche technique RFNH). Les deux entités sont superposables et ne sont différenciées que par la recherche positive d'un anticorps chez le receveur.

Ces deux EIR étant dépourvus de gravité, et la distinction entre eux ne changeant rien à leur prise en charge ou à la conduite des transfusions futures, la recherche des anticorps ne sera faite qu'occasionnellement, d'où le flou sur l'incidence réelle des deux entités.

Dans des études maintenant assez anciennes, ces anticorps ont été retrouvés chez une majorité des receveurs faisant une réaction fébrile. Cette fréquence est encore plus importante chez les patients les plus susceptibles de s'être immunisés, que sont les polytransfusés et les femmes ayant eu plusieurs grossesses.

La déleucocytation des PSL a largement contribué à la diminution de ce type d'EIR en privant l'anticorps du receveur de sa cible. Mais elle a eu le même effet sur les RFNH non immunologiques, en éliminant la principale source des médiateurs en cause.

L'incidence globale des réactions fébriles est plus importante pour les produits plaquettaires que pour les produits érythrocytaires. Dans les deux cas, l'âge du PSL semble être un facteur d'augmentation de cette incidence.

Dans le rapport annuel d'hémovigilance 2010 élaboré par l'ANSM (ex-Afssaps), les fréquences parmi l'ensemble des EIR sont de :

- 27,3% pour l'orientation diagnostique RFNH,
 - englobant les RFNH non immunologiques (pas d'anticorps anti-leucocytaire) et des incompatibilités immunologiques non érythrocytaires de type fébrile où les anticorps n'ont pas été recherchés,
- 4% pour l'orientation diagnostique Incompatibilité immunologique,
 - englobant les incompatibilités immunologiques érythrocytaires et non érythrocytaires, que ces dernières soient de type fébrile ou de type inefficacité transfusionnelle.

L'incidence réelle des incompatibilités immunologiques non érythrocytaires de type fébrile est donc très certainement supérieure au niveau déclaré.

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire liée à un anticorps dirigé contre des plaquettes

L'incidence de cette complication est directement corrélée avec celle de l'allo-immunisation anti-HLA des receveurs. Elle sera donc plus forte chez les femmes ayant eu des enfants et chez les sujets polytransfusés.

Elle est incluse dans les diagnostics d'incompatibilité immunologique présentés dans le rapport 2010 de l'ANSM (ex Afssaps), dont la fréquence a été de 4% de l'ensemble des EIR. Elle est probablement sous-évaluée compte tenu de la rareté du dépistage des anticorps anti-HLA, déjà évoquée ci-dessus.

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

La réaction fébrile liée à un anticorps dirigé contre des leucocytes

Diagnostic positif

Le diagnostic de l'incompatibilité immunologique non érythrocytaire se superpose à celui de la RFNH (Cf. fiche technique correspondante), qui en est le diagnostic différentiel principal.

Il est d'abord clinique avec le constat, pendant la transfusion ou dans les quatre heures qui suivent, d'une réaction qui va comporter au moins l'un des signes suivants :

- température d'au moins 38°C **avec** une augmentation d'au moins 1°C de la valeur pré-transfusionnelle,
- frissons.

D'autres signes associés peuvent être présents : céphalées, nausées, HTA modérée, tachycardie modérée, dyspnée modérée. Ils sont le plus souvent en rapport avec l'hyperthermie et le tableau clinique est toujours mineur (gravité de grade 1). Des douleurs lombaires peu intenses ont été rapportées lors des incompatibilités immunologiques HLA.

Il est ensuite biologique avec le constat de la présence d'un anticorps chez le receveur :

- principalement dirigé contre un antigène HLA de classe I ou II,
- accessoirement dirigé contre un antigène des neutrophiles, voire plaquettaire.

Dans ce type d'EIR mineur, la recherche de la preuve de l'incompatibilité entre cet anticorps et les leucocytes ou les plaquettes d'un des donneurs incriminés n'est pas justifiée. Ce diagnostic sera retenu sur la seule présence de l'anticorps et du tableau clinique.

Diagnostic différentiel

Devant la réaction fébrile, les diagnostics les plus graves doivent être éliminés d'emblée :

- incompatibilité immunologique érythrocytaire,
- infection bactérienne transmise par transfusion,
- pathologie infectieuse intercurrente du patient.

Il restera ensuite à écarter le diagnostic de RFNH, sur la base de la recherche d'un anticorps non anti-érythrocytaire chez le patient :

- anticorps présent : diagnostic d'incompatibilité immunologique non érythrocytaire,
- anticorps absent : diagnostic de RFNH.

Compte tenu de la rareté des cas et de l'absence d'enjeu pour la prise en charge du patient, seule la recherche des anticorps anti-HLA est recommandée dans ce processus de diagnostic différentiel.

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire liée à un anticorps dirigé contre des plaquettes

Diagnostic positif

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire est évoquée quand le nombre de plaquettes ne remonte pas après une transfusion de plaquettes. Pour l'affirmer, il convient de réaliser une deuxième transfusion dans un contexte plus normé visant à éviter certains biais :

- nombre de plaquettes du produit sanguin labile adapté au poids du patient,
- plaquettes ABO compatibles,
- plaquettes conservées moins de 48 heures,
- mesure du rendement exprimée en RTP* ou en CCI**.

Si, dans ces conditions, 24 h après la nouvelle transfusion, le rendement donne un RTP < 0,2 ou un CCI < 7, l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire est avérée.

* RTP : Rendement Transfusionnel Plaquettaire

$$\frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{poids (kg)} \times 0,075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (10}^{11}\text{)}}$$

**CCI : Corrected Count Increment

$$\frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)} \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (10}^{11}\text{)}}$$

La numération plaquettaire (NP) est exprimée en G.L⁻¹

S'il est trouvé chez le patient un anticorps anti-HLA ou anti-HPA, l'incompatibilité immunologique non érythrocytaire pourra alors être évoquée.

A noter que, dans le cas où cet anticorps est dirigé contre un antigène peu fréquent, la deuxième transfusion peut être compatible, écartant l'hypothèse de l'incompatibilité immunologique. Il faudra savoir y revenir en cas de transfusion ultérieure à nouveau non efficace.

Diagnostic différentiel

De nombreux facteurs non immunologiques peuvent occasionner une inefficacité transfusionnelle plaquettaire :

- des facteurs liés au produit lui-même :
 - quantité insuffisante de plaquettes transfusées,
 - temps de conservation prolongé du produit plaquettaire,
 - incompatibilité ABO du produit plaquettaire,
- des facteurs liés au patient et à sa pathologie :
 - fièvre, avec ou sans infection documentée,
 - coagulation intravasculaire disséminée,
 - splénomégalie,
 - complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - certains médicaments comme l'amphotéricine B et la vancomycine.

Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?

La réaction fébrile liée à un anticorps dirigé contre des leucocytes

Attitude vis-à-vis du receveur

Toute réaction fébrile doit conduire à la suspension immédiate de la transfusion et à appliquer la procédure de l'établissement de santé (ES). La conduite à tenir immédiate et à venir relève de la responsabilité du médecin qui a en charge le patient et sa transfusion.

En cas de poursuite de la transfusion ou de transfusions ultérieures, l'administration d'un antipyrétique de type paracétamol et la diminution du débit ont été proposés pour lutter contre la récurrence de la réaction, mais la littérature reste divisée sur le niveau de preuve de ces pratiques.

Si la transfusion concerne des concentrés plaquettaires, le recours à des produits compatibles et/ou phénotypés peut s'avérer nécessaire pour éviter une future inefficacité transfusionnelle.

Attitude vis-à-vis des produits sanguins labiles

L'information immédiate du service de distribution de l'ETS est nécessaire pour que ce dernier puisse prendre, le cas échéant, les mesures de blocage nécessaires sur les autres PSL issus des dons incriminés et destinés à un usage thérapeutique direct.

Le diagnostic avéré d'incompatibilité immunologique non érythrocytaire ne justifie pas de telles mesures puisque l'anticorps est chez le receveur. Néanmoins, un blocage temporaire peut être justifié devant un tableau clinique sévère, dans l'attente d'avoir écarté une origine bactérienne à l'EIR.

Attitude vis-à-vis du donneur

Aucune dès lors que les diagnostics différentiels ont été écartés.

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire liée à un anticorps dirigé contre des plaquettes

Attitude vis-à-vis du receveur

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire est constatée *a posteriori* d'une transfusion et sa prise en charge ne va concerner que les transfusions à venir.

Si les anticorps anti-HLA ou HPA sont présents, il est recommandé d'administrer des plaquettes HLA ou HPA compatibles :

- il peut s'agir de plaquettes HLA ou HPA phénotypées par rapport au phénotype du patient et/ou à la spécificité de ses anticorps,
- il peut s'agir de plaquettes compatibles dans la technique ayant mis en évidence les anticorps,
- les plaquettes phénotypées peuvent être aussi compatibles.

En l'absence de tels produits, il faut limiter la transfusion aux situations de type curatif plutôt que préventif. Le cas échéant, ce seront alors des produits standards qui seront utilisés, issus d'aphérèse ou de sang total.

La question d'augmenter la dose et celle de fractionner les transfusions au cours de la journée restent à ce jour des pratiques plutôt empiriques, mais qui peuvent cependant être mises en œuvre. Il en est de même avec l'action de privilégier les mélanges de concentrés de plaquettes standards (MCPS) par rapport aux concentrés plaquettaires issus d'aphérèse (CPA) dans le but d'avoir dans le MCPS une partie des plaquettes ne portant pas la(es) cible(s) des anticorps du receveur.

Attitude vis-à-vis des produits sanguins labiles

Aucune car ils ne sont pas en cause.

Attitude vis-à-vis du donneur

Aucune car il n'est pas en cause.

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

La réaction fébrile liée à un anticorps dirigé contre des leucocytes

Les investigations immédiates

Elles seront en rapport avec le processus de diagnostic différentiel :

- élimination d'une incompatibilité immunologique érythrocytaire :
 - vérification du contrôle ultime,
 - vérification des documents et des produits utilisés pour la transfusion,
 - analyses de contrôle sur un tube post-transfusionnel (test direct à l'antiglobuline, Recherche d'Anticorps Irréguliers), en comparaison si besoin avec les résultats sur un prélèvement pré-transfusionnel,
- élimination d'une infection bactérienne :
 - hémocultures du patient,
 - si cela est jugé pertinent, examen direct et mise en culture des PSL incriminés,
- prescription de la recherche d'anticorps anti-HLA, sauf si la présence de ces anticorps est déjà connue.

Les investigations secondaires

Il peut s'agir de la recherche des autres types d'anticorps non érythrocytaires, anti-granuleux et anti-plaquettes, notamment en cas d'absence d'anticorps anti-HLA, ainsi que de la vérification de l'incompatibilité entre donneur et receveur.

L'inefficacité transfusionnelle plaquettaire liée à un anticorps dirigé contre des plaquettes

Les investigations immédiates

Devant un cas d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire, il conviendra de prescrire une recherche classique d'anticorps anti-HLA. Cette recherche peut être complétée par une recherche des anticorps anti-HPA.

Parallèlement, les autres facteurs liés au produit ou au patient, non immunologiques, seront bien entendu explorés.

Les investigations secondaires

En cas de négativité de la recherche des anticorps anti-HLA, ou de non résolution de l'état réfractaire en respectant les anticorps anti-HLA trouvés, la recherche d'anticorps anti-HPA sera lancée.

Quelle procédure d'information et de déclaration appliquer ?

Signalement

L'observation de tout EIR lors d'une transfusion doit impérativement donner lieu à un signalement immédiat auprès de l'ETS pour que ce dernier puisse, le cas échéant, bloquer d'autres produits sanguins labiles potentiellement à risque tant que le diagnostic différentiel n'a pas été mené à son terme.

Ce signalement est aussi fait vers le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé (ES).

Déclaration dans l'application e-fit

La symptomatologie précise sera renseignée, et notamment les constantes avant et après transfusion, et les autres signes cliniques comme les douleurs lombaires.

Les résultats des investigations seront précisées, notamment le test direct à l'antiglobuline en cas de transfusion érythrocytaire, ainsi que les groupes ABO et RH1 du patient et du PSL incriminé.

Les renseignements relatifs au donneur et à l'âge du produit incriminé seront également renseignés.

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 utilisé en précisant l'anticorps en cause.

L'imputabilité sera cotée de la manière suivante :

- **imputabilité certaine (3)** si le conflit immunologique est prouvé biologiquement, avec identification de l'antigène et des anticorps en cause,
- **imputabilité probable (2)** si l'anticorps est présent mais que la confirmation de son incompatibilité avec les produits sanguins labiles transfusés n'a pas été apportée,
- **imputabilité possible (1) :**
 - si, à côté de l'anticorps du receveur, d'autres causes significatives existent qui peuvent expliquer le tableau observé, sans pouvoir trancher entre les deux mécanismes,
 - ou si la recherche de l'anticorps du receveur n'a pas pu être faite,
- **imputabilité exclue-improbable (0) :**
 - si, après enquête, il apparaît qu'une cause n'impliquant pas l'anticorps du receveur explique le tableau observé,
 - ou si la recherche d'anticorps revient négative et qu'un autre diagnostic ne semble pas dès lors prendre le pas,
- **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 santé (ES), la mention de l'anticorps irrégulier ou de l'inefficacité transfusionnelle doit ressortir en cas de nouvelle prescription, notamment dans le cadre d'un protocole transfusionnel défini avec l'ETS.

La FEIR clôturée doit être insérée dans le dossier transfusionnel du patient.

Côté ETS, l'information doit être aussi intégrée au dossier du receveur. Le cas échéant, le protocole transfusionnel défini avec le médecin en charge du patient doit être pris en compte lors des transfusions ultérieures.

Glossaire

Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, remplacée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à partir du 2 mai 2012
CCI	: Corrected Count Increment
CPA	: Concentrés Plaquettaires issus d'Aphérèse
EIR	: Effet Indésirable Receveur
ES	: Etablissement de Santé
ETS	: Etablissement de Transfusion Sanguine
FEIR	: Fiche d'Effet Indésirable Receveur
HLA	: Human Leucocyte Antigen (<i>Complexe Majeur d'Histocompatibilité</i>)
HPA	: Human Platelet Antigen (<i>antigène spécifique des plaquettes</i>)
IINE	: Incompatibilité Immunologique Non Erythrocytaire
MCPS	: Mélanges de Concentrés de Plaquettes Standards
PSL	: Produits Sanguins Labiles
RFNH	: Réaction Fébrile Non Hémolytique
RTP	: Rendement Transfusionnel Plaquettaire
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRALI	: Transfusion Related Acute Lung Injury (<i>Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë-Transfusionnel</i>)