



## DANS LA PRESSE...

### **Syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnelle et activation macrophagique**

Le syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnel est une complication grave observée notamment chez les patients drépanocytaires transfusés mettant en jeu leur pronostic vital et pouvant entraîner leur décès. Les mécanismes à l'origine de cette complication demeurent mal connus. Une équipe britannique vient de rapporter deux cas de patients victimes de ce syndrome et de montrer qu'une hyper activation macrophagique pourrait être en cause (Win et al. Histopathological evidence for macrophage activation driving post-transfusion hyperhaemolysis syndrome. British Journal of Haematology 2019;186:499-502).

Les auteurs rappellent que le syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnelle est caractérisé par une destruction des hématies transfusées et des propres hématies du patient avec une chute du taux d'hémoglobine post transfusionnel à un taux inférieur à la valeur pré-transfusionnelle, une réticulocytopenie et une absence de détection de nouveaux anticorps dans la forme aiguë. La physiopathologie reste peu connue, mais l'existence d'une hyper activation des macrophages a été avancée.

Le premier cas rapporté correspond à un patient drépanocytaire âgé de 26 ans hospitalisé pour douleur osseuse. A son entrée, le taux d'hémoglobine est à 74 g/L et il existe une hyper bilirubinémie (207  $\mu\text{mol/L}$ , normale inférieure à 17  $\mu\text{mol/L}$ ). La recherche des anticorps anti-érythrocytaires est négative. Le patient est traité par perfusion et analgésiques. Etudiant en période d'examen, il demande une transfusion et reçoit deux concentrés de globules rouges (CGR). Douze heures plus tard, le taux d'hémoglobine tombe à 65 g/L, le taux de bilirubine augmente à 471  $\mu\text{mol/L}$  et les urines deviennent sombres. Le test direct à l'antiglobuline est négatif et aucun anticorps anti-érythrocytaire n'est détecté en post-transfusionnel. Une nouvelle transfusion de deux CGR compatibilisés est pratiquée tôt le lendemain matin. Quatre heures plus tard, le patient décède d'un arrêt cardiaque et le dernier taux d'hémoglobine est à 31 g/L.

L'autopsie met en évidence une infiltration étendue par des macrophages avec phagocytose des hématies dans la moelle osseuse, le foie et la rate. Cette infiltration macrophagique a été confirmée par immunohistochimie (coloration avec le CD 68, marqueur des macrophages). La cause du décès est une anémie sévère provoquée par la séquestration érythrocytaire et l'hyper hémolyse.

Le second cas concerne une femme de 31 ans porteuse d'une  $\beta$ -thalassémie intermédiaire, enceinte, qui à 13 semaines de gestation a présenté une anémie à 75 g/L et reçu deux CGR. A 16 semaines, quatre CGR lui sont transfusés en raison d'une chute du taux d'hémoglobine à 54 g/L. Une semaine plus tard, elle est hospitalisée pour une infection pulmonaire et une hémolyse [hémoglobine à 51 g/L, réticulocytopenie, hyper bilirubinémie à 41  $\mu\text{mol/L}$  (normale 0-17  $\mu\text{mol/L}$ ) et augmentation de LDH à 1185 ui/L (normale 220-450 ui/L)]. Le taux de ferritine était

augmenté à 864 µg/L avec une valeur de base d'environ 400 µg/L. Après une nouvelle transfusion de 3 CGR, le taux d'hémoglobine s'est maintenu à 52 g/L mais avec une augmentation du taux de bilirubine et de LDH. Le diagnostic de syndrome hémolytique aigu posé, un traitement intraveineux comportant méthyl prednisolone et immunoglobulines est initié. Une interruption médicale de grossesse est pratiquée à 20 semaines après administration de 3 CGR. Quatre jours plus tard le taux d'hémoglobine rechute à 45 g/L. Un traitement par rituximab n'a pas permis une augmentation du taux d'hémoglobine. En raison d'une splénomégalie douloureuse s'aggravant, une splénectomie de sauvetage sous laparoscopie est effectuée avec transfusion de 3 CGR. Les signes biologiques d'hémolyse ont disparus progressivement en quatre semaines. Le test direct à l'antiglobuline humaine et la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires étaient restés négatifs. L'augmentation du taux de ferritine témoignait d'une activation macrophagique. L'examen histologique de la rate montrait une augmentation du nombre des macrophages phagocytant des hématies et une hématopoïèse extra médullaire.

Le syndrome d'hyperhémolyse existe sous deux formes aiguë et retardée. Deux mécanismes ont été mis en avant pour expliquer la destruction des hématies allogéniques et des propres hématies du receveur : un « bystander effect » correspondant à l'hémolyse des hématies ne possédant pas les antigènes contre lesquels sont dirigés les anticorps et une activation des macrophages. Le premier mécanisme n'a jamais été confirmé. L'activation des macrophages avec érythrophagocytose est proposée comme mécanisme du syndrome d'hyper hémolyse aigu avec plusieurs facteurs déclenchant : stimulation des voies d'activation, augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les hématies et environnement inflammatoire. Les données histopathologiques présentées ouvrent la possibilité de recours à des thérapeutiques alternatives ciblant les macrophages ou les voies de l'inflammation.

### **Intérêt d'un registre national pour les anticorps anti-érythrocytaires**

En pratique courante, la connaissance du ou des différents anticorps anti-érythrocytaires actuellement présents ou antérieurement détectés chez un patient devant être transfusé est absolument fondamentale pour assurer la sécurité transfusionnelle. Cette connaissance permet de prévenir les accidents d'hémolyse par la délivrance de concentrés de globules rouges (CGR) sélectionnés phénotypés et compatibilisés. En pratique, la mise à disposition de l'ensemble de ces informations peut s'avérer délicate. La demande des acteurs de la transfusion de bénéficier d'un système national centralisant l'ensemble des données immuno-hématologiques d'un patient accessible en permanence à du personnel autorisé est récurrente. Un article récent, publié par une équipe néerlandaise, met en lumière tout l'intérêt d'un tel système. (van Gammeren et al. A national transfusion register of irregular antibodies and cross (X)-match problems: TRIX, a 10-year analysis. *Transfusion* 2019;59:2559-2566; **Editorial** Hauser et al. TRIX with treats: the considerable safety benefits of a transfusion medicine registry. *Transfusion* 2019;59:2489-2492).

Le système TRIX est un système national de données mis en service aux Pays Bas en 2007. Parmi les informations qui peuvent être collectées, figurent les anticorps anti-érythrocytaires détectés chez des patients que saisissent les laboratoires d'immunohématologie via une connexion informatique. Ils peuvent également

consulter les informations importantes pour les tests pré-transfusionnels, inconnues dans leur propre système informatique. La saisie dans le système TRIX porte principalement sur les anticorps anti-érythrocytaires issus de tests de dépistage concernant, par an, 200 000 grossesses, 500 000 patients hospitalisés et 800 000 dons de sang pour une population néerlandaise comptant approximativement 17 millions d'habitants.

De 2007 à 2016, 80 164 nouveaux allo-anticorps ont été identifiés et enregistrés chez 62 110 individus. La population féminine était très largement majoritaire avec 50 244 patientes pour 64 881 anticorps anti-érythrocytaires. Les spécificités les plus fréquentes impliquaient les antigènes du système RH et les antigènes KEL1, FY1 et JK1. Chez les hommes, le nombre de nouveaux anticorps était le plus élevé dans la tranche d'âge 66 - 75 ans. Chez les femmes, l'immunisation constatée est clairement liée aux grossesses des femmes en âge de procréer. Chez les femmes âgées de plus de 45 ans, beaucoup d'anticorps étaient observés pour la tranche d'âge 66-75 ans, comme chez les hommes. En matière de spécificité, 44% des anticorps concernaient le système RH avec principalement l'antigène RH3 (38%) puis l'antigène RH1 (26%). Pour le système KEL, l'antigène KEL1 est le plus impliqué (92%). Pour les systèmes JK et FY, ce sont les spécificités JK1 (80%) et FY1 (92%) qui étaient les plus retrouvées.

Un élément très intéressant est apporté par cette étude et porte sur la disparition des anticorps anti-érythrocytaires. Un laboratoire testant un patient et ne retrouvant pas l'anticorps anti-érythrocytaire précédemment détecté peut le notifier. La terminologie utilisée est « notification de disparition d'anticorps ». Un total de 1041 notifications de disparition d'anticorps concernant 214 hommes et 800 femmes a été trouvé. Pour l'anti-RH3, 224 (22%) notifications ont été observées contre 98 (9,7%) pour l'anti-LE1, 90 (8,9%) pour l'anti-KEL1. La probabilité de disparition d'un anticorps la plus élevée a été notée pour l'anti-JK2 (3,74), la plus faible pour l'anti-RH1 (0,30).

Les auteurs ont observé une augmentation du nombre annuels de saisies de 2007 à 2013 (par augmentation des connexions des laboratoires) puis après 2013, une décroissance. Ils expliquent cette observation par l'introduction, en 2011, d'une directive conduisant à la mise en place de stratégies de cross-match préventives. L'introduction de politiques transfusionnelles restrictives peut également expliquer ce constat. De 2001 à 2013, le nombre moyen de CGR transfusés par habitant aux Pays Bas est passé de 38 à 27 pour 1000 habitants, soit une diminution de 30%. Enfin, le nombre de grossesses a aussi légèrement diminué : approximativement 180 000 naissances en 2012 pour 173 000 en 2016 avec pour corollaire une diminution des immunisations.

Après 45 ans, le nombre d'anticorps saisis reste plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Ces anticorps pourraient principalement avoir été induits par les grossesses mais leur découverte, en l'absence de contrôle après la dernière grossesse, liée à un besoin ultérieur de transfusion. D'autres facteurs pourraient intervenir tel que le chimérisme foeto-maternel.

La notification de disparition d'anticorps constitue une prévention de la réaction hémolytique retardée mais les auteurs notent qu'habituellement seuls 50% des utilisateurs apportent cette information. Les auteurs soulignent que l'anticorps anti-JK1

est la cause la plus fréquente de réactions hémolytiques transfusionnelles rapportée dans le registre d'hémovigilance néerlandais d'effets indésirables transfusionnels. La réduction de ces réactions depuis 2011 est liée à la fois au système TRIX, à la directive de 2011 et aux politiques restrictives. Enfin, en se basant sur l'analyse des seuls hommes, l'extension du matching donneur - receveur aux antigènes RH1, KEL1, RH3, RH2, RH4, RH8, FY1 et JK1 pourrait prévenir 61,6% de toutes les saisies d'anticorps dans TRIX liées à l'immunisation transfusionnelle. Chez les caucasiens, 76,0% de toutes les immunisations pourraient être prévenues par cette pratique.

Un éditorial complète cet article (voir référence ci-dessus).

### **Anémie hémolytique auto immune en pédiatrie avec test direct à l'antiglobuline humaine négatif**

L'anémie hémolytique auto-immune est une pathologie rarement rencontrée en pédiatrie. Dans certaines situations, en particulier liées à la gravité de l'atteinte, un diagnostic rapide est nécessaire afin d'initialiser une thérapeutique adaptée. Toutefois, le diagnostic biologique peut s'avérer délicat à établir lorsque le test direct à l'antiglobuline humaine (TDA) (test permettant la mise en évidence d'anticorps fixés sur la membrane des hématies) se révèle négatif tandis que les signes cliniques et biologiques patents d'anémie et d'hémolyse sont présents. Une étude rétrospective américaine effectuée sur une longue période en pédiatrie apporte des éléments de réponse applicables en pratique (Miller et al. A case series of pediatric patients with direct antiglobulin test negative autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 2019 ;59:2528-2531).

Les auteurs rappellent que le TDA classique permet de détecter les anticorps de classe G et / ou la fraction C3 du complément fixés sur les hématies du patient. Mais ce test peut donner un résultat faux négatif dans 3 à 11% des cas chez des patients présentant une anémie hémolytique auto-immune. Les auteurs exposent quatre explications possibles : une quantité faible d'immunoglobulines G (IgG) fixées (quantité se situant au-dessous du seuil de détection du test standard), IgG de faible affinité facilement enlevées de la membrane érythrocytaire, sous types immunoglobulines A ou M, isotype d'IgG non détectés, hémolyse médiée par les cellules natural killer. Dans ces situations, le recours à des laboratoires spécialisés est nécessaire.

Les auteurs ont étudié rétrospectivement les cas de patients pédiatriques avec anémie hémolytique auto-immune et TDA négatif entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 1<sup>er</sup> août 2016 (Université de Standford). Un total de 10 patients a été trouvé, âgés de 4 mois à 25 ans. Le patient âgé de 25 ans avait été vu, à l'âge de 20 ans, dans l'institution pédiatrique où a été effectuée l'étude pour une suspicion d'anémie de Blackfan-Diamond et a été suivi ultérieurement par celle-ci. Les marqueurs biologiques d'hémolyse étaient présents chez tous les patients. Six présentaient également une thrombopénie. Le TDA donnait un résultat négatif chez tous.

Les tests complémentaires réalisés par le laboratoire d'immunohématologie de référence montraient dans 8 cas (73%) une positivité très faible, ou faible ou modérée pour le C3 fixé. Trois patients avaient des IgG fixées (un avec réactivité +, deux avec

réactivité 2+). Un patient avait des anticorps IgA et un autre des IgG détectées uniquement avec la technique LISS (low ionic strength saline) TDA.

Les auteurs émettent l'hypothèse que la rareté des cas en pédiatrie d'anémie hémolytique auto-immune avec TDA négatif serait probablement liée à un mauvais diagnostic conséquence de la non-réalisation de tests spécialisés associée à une méconnaissance de la part des cliniciens de ces tests qui ne les prescrivent pas. Les auteurs mettent également en avant la faible puissance pour le C3d des réactifs commerciaux d'anti-globuline.

Dr Pierre MONCHARMONT