



DANS LA PRESSE... - Revue de presse n°31, 01.2020

Transfusion en pédiatrie : un risque lié aux résidus toxiques présents dans les concentrés de globules rouges issus de donneurs fumeurs ?

La transfusion en pédiatrie constitue un champ particulier tant du point de vue des indications, des doses,...que des effets indésirables immédiats tout comme à long terme. Une équipe brésilienne a étudié, dans les concentrés de globules rouges (CGR) produits à partir de dons effectués chez des donneurs fumeurs, les éléments toxiques existants et le risque potentiel en transfusion pédiatrique (Boehm et al. Toxic elements in packed red blood cells from smoker donors: a risk for paediatric transfusion? Vox Sanguinis 2019;114:808-815).

Les auteurs rappellent que le CGR est le produit sanguin labile le plus utilisé. Les enfants prématurés présentent, en proportion, le taux le plus élevé de patients transfusés et sont souvent polytransfusés. Afin de réduire l'exposition à des donneurs multiples, le CGR d'un donneur est divisé en unités pédiatriques. Du fait de transfusions multiples de produits issus d'un même donneur, l'enfant receveur est exposé à des éléments potentiellement toxiques. En 2015, les auteurs avaient relevé un taux de 5,9% de donneurs fumeurs.

L'étude est observationnelle et comporte un appariement cas-contrôles. Les donneurs fumant 20 cigarettes par jour ou plus ont été inclus. Un appariement âge et sexe a été effectué avec des donneurs non-fumeurs. Des questions complémentaires portant sur les caractéristiques socio-économiques, l'état de santé et le mode de vie ont été posées. Pour les donneurs fumeurs, des questions sur les habitudes tabagiques ont été incluses telles que le nombre de cigarettes fumées par jour, la durée d'abstinence tabagique avant le don,... La charge tabagique moyenne (paquets/année) a été déterminée. Enfin, les donneurs exposés à un tabagisme passif, à des fumées (charbon, automobiles, machines,...) ont été exclus.

Les auteurs ont étudiés de multiples paramètres dans les CGR: carboxyhémoglobine, éléments traces toxiques (cadmium, plomb, nickel, mercure,...) et éléments essentiels (calcium, magnésium, cuivre, manganèse,...).

Trente-six donneurs fumeurs et non-fumeurs ont été incorporés. Il n'y avait pas de différence pour la charge tabagique entre femmes et hommes.

Le taux médian de carboxyhémoglobine était 14 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (0,4% versus 5,9%). Il existait une corrélation négative entre le temps d'abstinence pré don et le taux de carboxyhémoglobine. En matière d'éléments traces, les taux de cadmium et de plomb étaient significativement plus élevés dans les CGR de donneurs fumeurs que dans ceux de non-fumeurs (1,0 µg/L versus non détectable pour le premier, 27,0 µg/L versus 19,0 µg/L pour le second, respectivement). Pour les éléments essentiels testés, seul le molybdène se trouvait

significativement à un niveau plus élevé dans les CGR de donneurs fumeurs (27,2 µg/L) que dans ceux de non-fumeurs (11,2 µg/L).

Les auteurs notent qu'aucune recommandation portant sur une limite de sécurité pour les taux de carboxyhémoglobine n'existe en transfusion. Dans une étude antérieure portant sur la chirurgie cardiaque pédiatrique, en se basant sur les valeurs de référence de qualité de l'air, seuls les CGR avec un taux de carboxyhémoglobine inférieur à 1,5% étaient acceptables et tous les CGR de tous les donneurs testés avant la transfusion (étude citée par les auteurs de l'article : Ehlers et al. *J Cardio-thorac Vasc Anesth* 2009;23:336-338). Les auteurs soulignent que les taux observés chez les donneurs fumeurs ne rendent pas les CGR issus de leur don éligibles, même après une abstinence de 12 heures. En ce qui concerne le plomb, en raison des risques d'effet indésirables, l'emploi de CGR prélevés chez des donneurs fumeurs expose les enfants à une source inutile et une prévention est possible. De même, aucune recommandation stratégique n'existe pour éviter cette exposition.

Les auteurs notent qu'en raison d'obstacles éthiques, leur étude présente quelques limites. Il n'y pas eu de suivi des CGR issus de donneurs fumeurs et de mesure des taux de carboxyhémoglobine et d'éléments toxiques chez les receveurs. De même, les effets indésirables n'ont pas été recherchés. Les auteurs rappellent que dans une étude précédente ils proposaient d'inclure une enquête sur les habitudes tabagiques dans l'interrogatoire pré don et prênaient une abstinence tabagique d'au moins 12 heures avant un don. En raison des problèmes de délais et de coûts induits par la détermination des taux de carboxyhémoglobine et d'éléments toxiques, ils suggéraient d'étiqueter les CGR issus de donneurs fumeurs.

Tocilizumab et traitement du syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnel

Récemment, une équipe britannique a rapporté deux cas de patients victime d'un syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnel et a montré qu'une hyper activation macrophagique pourrait être en la cause (Win et al. *Histopathological evidence for macrophage activation driving post-transfusion hyperhaemolysis syndrome. British Journal of Haematology* 2019;186:499-502). Un anticorps monoclonal, le tocilizumab, dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) (cytokine clé de l'inflammation impliquée dans l'activation macrophagique), a été employé avec succès chez un patient pour traiter un syndrome d'hyperhémolyse post-transfusionnel avec menace vitale immédiate (Lee et al. *Posttransfusion hyperhemolysis is arrested by targeting macrophage activation with novel use of Tocilizumab. Transfusion* 2020;60:30-35).

La patiente, âgée de 36 ans, porteuse d'une drépanocytose et traitée avec de l'hydroxyurée a été hospitalisée pour une anémie symptomatique (taux d'hémoglobine à 55 g/l). Elle présentait une alloimmunisation anti-érythrocytaire antérieure (anti-RH2, anti-RH5, anti-KEL1 et anti-FY1). Elle a été transfusée avec des concentrés de globules rouges (CGR) phénotypés et matchés. Le taux d'hémoglobine était immédiatement remonté à 88 g/L. Une crise vaso-occlusive a été notifiée 6 jours plus tard (fièvre et douleurs). L'existence d'une hémolyse intravasculaire a été établie avec un taux d'hémoglobine à 64 g/L, des taux de bilirubine totale et directe respectivement à 12,6 et 7,8 mg/dL, un taux de LDH à 976 U/L (limite haute normale à 225 U/L), de l'haptoglobine indétectable et une hémoglobinurie. Le test direct à l'antiglobuline était négatif et aucun nouvel anticorps anti-érythrocytaire n'a été détecté.

Au 2^{ème} jour d'hospitalisation, le taux d'hémoglobine est tombé à 51 g/L. Elle a reçu une nouvelle transfusion mais sans amélioration de ce taux. Un syndrome d'hyperhémolyse étant suspecté, des immunoglobulines et de la prednisone en intraveineux lui ont été administrées durant 5 jours. Le taux d'hémoglobine a poursuivi sa chute à 33 g/L. La surveillance a détecté une insuffisance cardiaque. Après 3 jours d'immunosuppression, une nouvelle transfusion a été effectuée. Elle s'est accompagnée de douleurs et a été arrêtée. Le taux d'hémoglobine a chuté à 21 g/L. Le taux de ferritine est monté à 16300 ng/mL (contre 157 ng/mL initialement) et le taux de LDH a atteint 2199 U/mL. Le taux d'IL-6 initialement à 275 pg/mL s'est accru, en une semaine, et a atteint 825 pg/mL.

En raison de l'augmentation extrême du taux de ferritine (marqueur non spécifique d'activation macrophagique), du tocilizumab en intraveineux à la dose de 8 mg/kg/jour a été administré pendant 4 jours.

Devant l'altération progressive multi organes, un transporteur d'oxygène à base d'hémoglobine (hémoglobine bovine polymérisée) a été introduit. Aucune réaction immédiate n'a été notée avec le tocilizumab. Le taux de ferritine a immédiatement décru et l'hémolyse disparu. Une amélioration a été obtenue sur le plan cardiaque et neurologique hormis une crise d'épilepsie après six doses du transporteur d'oxygène. Au 23^{ème} jour, le taux d'hémoglobine était à 88 g/L, les taux de bilirubine, ferritine et LDH s'étaient normalisés. Aucun nouvel anticorps anti-érythrocytaire n'a été détecté et la positivité observée sur le test direct à l'antiglobuline a été imputée aux immunoglobulines humaines.

Le cas rapporté montre que le tocilizumab peut être utilisé pour le traitement du syndrome d'hémolyse posttransfusionnel. L'administration du produit entraîne un arrêt de la destruction des globules rouges, un retour des réticulocytes et une diminution du taux de ferritine. Les auteurs mettent en avant le rôle de la molécule CD47 dans la destruction des globules rouges sans intervention des anticorps. La molécule CD47 représente un signal inhibant la phagocytose par les macrophages. La transfusion de CGR dont les globules rouges ont une réduction d'expression de la molécule CD47 lors du stockage constituerait un signal d'érythrophagocytose par les macrophages chez un patient drépanocytaire en crise avec un état inflammatoire et des taux augmentés de cytokines. Dans le cas rapporté, tous les CGR transfusés étaient déleucocytés mais avaient une durée de stockage supérieure à 14 jours. La manière dont le tocilizumab réduit l'activation des macrophages et la phagocytose reste peu claire.

Le cas apporte des éléments de preuve du rôle de l'activation macrophagique dans la destruction des globules rouges dans le cadre de l'hyperhémolyse posttransfusionnelle sans anticorps anti-érythrocytaires en cause. Le tocilizumab représente, selon les auteurs, une thérapeutique de sauvetage dans l'hyperhémolyse post-transfusionnelle réfractaire.

Le virus Zika

Une revue sur le virus ZIKA a été publiée récemment (Musso et al. Zika Virus Infection – After the pandemics. New England Journal of Medicine, 2019;38:1444-1457).

Découvert en 1947 en Afrique (Ouganda), ce virus a été responsable d'épidémies dans le Pacifique entre 2007 et 2015 puis sur le continent américain en 2015. Après un long exposé sur l'épidémiologie, les auteurs abordent sa transmission (moustiques, transfusion, transmission sexuelle, transmission materno-fœtale) et développent les différentes manifestations cliniques. Les moyens diagnostiques disponibles, le traitement et la prévention sont exposés. Cette revue, bien documentée, compte 75 références.

Dr Pierre MONCHARMONT.