



Importance de la recherche des Agglutinines Irrégulières (RAI) avant toute transfusion sanguine en Afrique subsaharienne : une mini -revue

Utility of irregular agglutinin test before blood Transfusion in sub-Saharan Africa: a mini-review

Jean François Konde Disonama^{1,2}, Bobette Matulonga^{3,4}, Marie Noelle Nkembo Lukau Wameso⁵

Correspondance

Jean François Konde Disonama, MD
Email: jfdisonama1@gmail.com
Centre Hospitalier d'Arpajon, 18, avenue de Verdun 91294 (France)

Summary

Irregular agglutinins are antierythrocyte antibodies directed against certain molecules at the surface of red cells. Testing for irregular agglutinins (IAT) is very meaningful to strictly select for red cells to transfuse. Irregular agglutinins appear in the blood only after a blood transfusion, or in the women, after a pregnancy. Unfortunately, in many sub-Saharan Africa countries, irregular agglutinins are not usually searched before blood transfusion. Yet, this mandatory and fundamental pre-blood transfusion test is essential to prevent immune-induced blood transfusion accidents.

Key words: RIA, blood transfusion, irregular agglutinins, alloimmunization

Received: February 28th, 2019

Accepted: November 11th, 2019

1 Département de Médecine Interne, service d'hématologie, Université de Kinshasa, RDC

2 Centre Hospitalier d'Arpajon, 18, avenue de Verdun 91294 (France)

3 Observatoire Régional de santé Ile-de-France .75015 Paris /France

4 Université Paris Sud /Paris Saclay, Faculté de Médecine, Le Kremlin Bicêtre /France

5 Département de médecine interne, service de Néphrologie, Université de Kinshasa, RDC

Résumé

Les agglutinines irrégulières sont des anticorps anti-érythrocytaires qui attaquent certaines molécules (les antigènes) présentes à la surface des globules rouges. Elles n'apparaissent dans le sang qu'après une immunisation, soit après, une transfusion sanguine, soit, chez la femme, après une grossesse. La recherche d'agglutinines irrégulières s'avère donc être un examen important pour sélectionner de façon plus stricte les globules rouges à transfuser. Malheureusement, la majorité d'institutions sanitaires dans les pays d'Afrique subsaharienne ne recourent pas à cet examen. Pourtant, cet examen pré-transfusionnel devra être rendu obligatoire et fondamental pour la prévention des accidents immuno- hémolytiques de la transfusion sanguine souvent méconnus dans ces contrées.

Mots clés : RAI, Transfusion sanguine, anticorps anti-érythrocytaires, allo-immunisation

Reçu le 28 février 2019

Accepté le 30 novembre 2019

Introduction

La polytransfusion sanguine consiste à transfuser un malade au moins deux fois. Lors de chaque transfusion, des règles de compatibilité sont des mises, car les transfusions les plus conformes sont celles iso groupes iso rhésus. Ceci permet d'éviter tout conflit entre l'antigène et l'anticorps et aussi toutes formes de sensibilisation du receveur (1).

La thérapeutique transfusionnelle dans le monde entier est croissante surtout dans les pays en voie de développement (1). Cependant, elle n'est pas dénuée de risques qui sont des plusieurs ordres : infectieux, hémodynamique, métabolique et immunologique qui apparaissent soit immédiatement soit 8 jours après (2). Comparativement, les risques immunologiques sont nettement supérieurs. Le cumul des risques immunologiques majeurs (hémolyse immédiate, choc anaphylactique, TRALI, GVH) est autour de 1/100.000 (3).

La transfusion érythrocytaire homologue apporte obligatoirement des globules rouges porteurs d'antigènes des groupes sanguins inconnus du receveur. A ce jour, l'international Society of Blood Transfusion (ISBT) a identifié plus de 300 antigènes érythrocytaires, répertoriés dans 36 systèmes de groupe sanguins. Ces antigènes seront susceptibles de déclencher une immunisation avec l'apparition d'agglutinines « irrégulières » (4). Ces immunoglobulines, sont dites irrégulières car elles ne sont pas présentes chez tous les individus. Elles n'apparaissent dans le sang qu'après une immunisation, soit après une transfusion sanguine, soit chez la femme, après une grossesse ou après un avortement (5). Ces agglutinines irrégulières (ou anticorps), qui sont potentiellement dangereuses peuvent attaquer et détruire les propres globules rouges du patient (4). Les agglutinines irrégulières sont dirigées respectivement contre les antigènes RH1, RH3, KELL 1, RH2, RH4, MNS1, MNS3Jka et Fy (4). La synthèse de ces anticorps est imprévisible, irréversible et variable dans le temps. En revanche, les concentrations d'Anticorps (Ac) fluctuent en fonction du rythme des stimulations antigéniques. L'absence d'anticorps avant la transfusion, ne signifie pas que le sujet n'est pas immunisé. Une nouvelle transfusion peut réactiver cette immunisation infra-sérologique et faire réapparaître les Ac (6). Tout acte transfusionnel devrait faire l'objet d'une évaluation rigoureuse du bénéfice en fonction du risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire (7-8). Si en Occident la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) fait partie systématiquement des moyens de prévention des complications Transfusionnelles, tel n'est pas encore le cas, dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne (ASS) y compris en République Démocratique du Congo (RDC). L'objectif a été de montrer à travers cette mini-revue de la littérature l'importance de la recherche des agglutinines irrégulières, avant toute transfusion sanguine en vue d'une meilleure sécurité transfusionnelle.

Prévalence de l'allo-immunisation en occident et en Afrique subsaharienne

La prévalence d'immunisation antiérythrocytaires rapportée dans la littérature est très variable d'un pays à un autre mais d'une façon générale, les spécificités des anticorps rapportées dans différentes études sont comparables. Le système de groupe sanguin le plus impliqué dans l'allo-anticorps identifiés (seuls et associés) est majoritairement le système RH (75 %), suivi par ordre de fréquence par le système KELL (9 %), MNS (7 %), Kidd (4,4 %) et Duffy (3 %) (1, 9). L'allo-immunisation est une complication fréquente chez les patients drépanocytaires de l'ordre de 4 à 40% (10).

En effet en 2001, en France, le bilan national d'hémovigilance a décrit 21,8% de fiches d'incident transfusionnel déclarés pour un diagnostic d'apparition d'anticorps irréguliers anti érythrocytaire à la suite de transfusions sanguines des globules rouges, soit environ 1400 patients par an (11).

Norol *et al.* ont rapporté en 1994, dans une étude menée sur 281 drépanocytaires dans une région Parisienne, une incidence d'allo-immunisation anti-érythrocytaire de 8,2% (12). En revanche, Vichinsky *et al.* ont décrit jusqu'à 30 % des cas d'allo-immunisation chez les polytransfusés (13).

Dans une étude britannique de 1996, le taux d'immunisation était évalué à 8,2 % des patients transfusés en chirurgie (14). En 1990, sur le même type de population effectuée aux États-Unis, la fréquence d'allo-immunisation a été estimée à 0,55% des patients transfusés (15).

Une étude multicentrique réalisée par la société Française de transfusion sanguine, l'institut National de la transfusion sanguine avait recensé en 1996, 61 accidents liés à une incompatibilité érythrocytaire : 26 cas concernant une incompatibilité ABO, 35 cas une incompatibilité par allo anticorps de systèmes autres que ceux du système ABO (16). Baby M. *et al.* ont trouvé une fréquence d'allo-immunisation à 10,3% chez les polytransfusés au Mali en 2010 (1).

Sekongo YM *et al.*, en 2017 et Akre DP *et al.* ont trouvé respectivement, chez les drépanocytaires polytransfusés une prévalence de 28% et 62 % (17).

Boco *et al.* trouvèrent une fréquence de 8.2 % dans une étude conduite chez les patients hémophiles au centre national universitaire de Cotonou (Benin) (18).

Des auteurs Ivoiriens et Maliens rapportent des fréquences d'allo-immunisation plus faibles. En effet, Ces fréquences pourraient s'expliquer par la faiblesse des techniques utilisées par ces deux auteurs, la faible taille de l'échantillon dans l'étude ivoirienne et enfin la forte proportion (86,7%) des receveurs qui étaient à leur première transfusion sanguine pour ce qui concerne l'étude malienne.

Facteurs liés au risque d'une allo-immunisation

Le risque d'allo-immunisation augmente avec le volume transfusé, la fréquence des transfusions et l'immunogénicité des différents antigènes de groupes sanguins. Ce risque peut engendrer des retards transfusionnels et conduire parfois à des situations d'impasse transfusionnelle (8).

Pinto *et al.* ont rapporté que le risque de développer un allo-anticorps anti érythrocytaire est de 16 fois plus élevé chez les patients ayant reçu plus de 10 transfusions sanguines (19).

D'après Sarnaik *et al.*, pour les patients déjà immunisés, le risque de développer un autre anticorps un autre anticorps est multiplié par 3,5% (20).

Rose *et al.* ont démontré que 45 % des patients immunisés avaient développé un seul anticorps, alors que 17% des patients immunisés avaient 4 anticorps anti-érythrocytaires ou plus (21).

Schonewille *et al.* ont rapporté que 21% des patients déjà immunisés, développent un anticorps additionnel après des nouvelles transfusions sanguines (22), la médiane étant après une transfusion de 2 unités de sang de transfusion (1).

Les facteurs influençant l'apparition des allo-anticorps restent multiples et concernent aussi bien le patient que le produit transfusé (1).

Physiopathologie de l'immunisation

Lors de l'introduction d'un antigène incompatible dans la circulation du receveur, une cascade immunologique se produit :

- S'il s'agit d'un antigène T-indépendant, de nature polysaccharidique (ABO/H, P, Le), il y aura une stimulation directe des Lymphocytes B et production d'Ig M. Ce sont des anticorps « naturels » qui ne sont pas le fruit d'une allo-immunisation mais d'une hétéro-immunisation liée à des cross-réactivités répétées avec des substances présentes dans l'environnement. Dans ce cas, les anticorps préexistent à l'introduction de l'antigène et il faut différencier les anticorps naturels ABO, des autres anticorps naturels détectés par RAI.

S'il s'agit d'antigène T-dépendant, de type protéique, comme c'est le cas pour les antigènes des systèmes RH, KEL, JK, FY, DO, l'initiation de la réponse immunitaire humorale dépend de la reconnaissance de l'antigène par un lymphocyte T, il y aura présentation de l'antigène aux lymphocytes TCD4 selon les séquences épitopiques immunogènes associées aux molécules HLA de classe II, entraînant une activation lymphocytaire puis une coopération étroite avec les lymphocytes B aboutissant à la production d'anticorps dirigés contre les antigènes natifs (23).

Données de l'hémovigilance en France et Afrique subsaharienne

Hémovigilance, une composante essentielle de la sécurité transfusionnelle est organisée dans les pays développés depuis 1985 (18). En revanche en Afrique subsaharienne, bien que la plupart des pays aient des centres transfusionnels, les données sur l'hémovigilance restent fragmentaires (2).

Selon l'OMS en 2013, l'hémovigilance n'est pas bien organisée en Afrique, sur 40 pays seuls 10 pays (25%) ont mis en place un système national d'hémovigilance et dans ces 10 pays, 5 pays seulement avaient rapporté un total de de 384 incidents transfusionnels et réactions indésirables (2).

En 2000, le Burkina Faso a entrepris de réformer son système transfusionnel selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé et les standards internationaux. Au cours de la période 2005–2009, 34729 produits sanguins ont été distribués pour un total de 23418 malades transfusés. Le taux de notification des incidents transfusionnels est passé de 1,1 à 16,1 pour 1000 produits transfusés au cours de la période (24).

En RDC, l'hémovigilance restent également peu documentée. Mulumba *et al.* ont rapporté une fréquence des réactions transfusionnelles de 1,8% à Kinshasa en 2004 (25).

Conséquences de l'allo-immunisation transfusionnelle

Allo-immunisation aboutit à une grande difficulté de transfuser. Au fur et à mesure que les Ac apparaissent chez un receveur et dans la mesure où ils correspondent à des anticorps de fréquences relativement élevées, le nombre de donneurs compatibles devient de plus en plus petit (1). Les allo-anticorps anti-érythrocytaires peuvent induire une hémolyse post-transfusionnelle grave. Les conséquences cliniques vont de l'inefficacité transfusionnelle au décès du patient (5). Ainsi, il est nécessaire de dépister « le sujet à risque » de tels conflits lors de la transfusion sanguine potentielle ou itérative, de la surveillance post-transfusionnelle et de la grossesse.

Prévention de l'allo-immunisation

Les mesures préventives des risques immunologiques reposent sur : la rédaction de bonnes pratiques cliniques, le respect des règles de réalisation du contrôle ultime et son évolution technique, la pratique et l'interprétation des tests de dépistage et de l'identification des anticorps irréguliers (4). La transfusion de culots globulaires iso phénotypes dans les systèmes RH-KEL 1, constituent les systèmes de groupes sanguins les plus immunogènes réduit le risque d'allo-immunisation. Mais il subsiste encore le risque d'immunisation dans les autres systèmes, en particulier les systèmes Duffy, Kidd et MNS

(9). La présence « d'agglutinines irrégulières » chez un futur receveur nécessite la sélection d'unités de sang phénotypé dépourvu de l'antigène correspondant. La RAI occupe une place de choix dans la panoplie des analyses immunohématologies visant à assurer la sécurité transfusionnelle (9).

La recherche des agglutinines irrégulières : principe, modalités techniques et interprétation des résultats

La recherche des agglutinines irrégulières (RAI) est un test obligatoire permettant de détecter les anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes (Ag) des systèmes érythrocytaires autre que le système ABO. C'est un examen pré-transfusionnel obligatoire et fondamental pour la prévention des accidents immuno-hémolytiques de la transfusion sanguine. Elle est valable 72 heures après une transfusion sanguine dans un contexte d'allo-immunisation potentielle, ce délai est de 21 jours dans le cas contraire (1). Les deux techniques utilisées sont le Coombs indirect et la technique enzymatique (6).

• Principe

Le test de RAI consiste à mettre en présence le sérum de chaque patient avec des hématies test d'origine humaine de groupe O qui ont une antigénicité connue dans les systèmes de groupes sanguins les plus immunogènes (Rh, Kell, Duffy, MNS, Kidd, P1PK, LU, LE). Ce test comporte une première étape de dépistage, qui s'il s'avère négative, la RAI est rendue négative, en revanche, si le dépistage est positif, une identification est alors obligatoire.

Les panels utilisés sont composés de 3 hématies-tests du groupe O pour le dépistage et de dix hématies-tests pour l'identification (25). L'identification est effectuée en test indirect à l'anti-globuline (Coombs indirect), mais peut être complétée par une méthode enzymatique, si cela est nécessaire, généralement une technique avec des hématies traitées à la papaine.

• Modalités techniques

La technique de test de Coombs indirect consiste à augmenter la sensibilité de la réaction Ag-Ac en ajoutant de l'anti-globuline polyvalente (IgG + complément). La méthode enzymatique quant à elle utilise des enzymes protéolytiques (papaine, broméline ou fuscine) qui augmentent la réactivité de certains Antigènes (Rhésus, Kidd, Lewis et P). Parfois ces enzymes peuvent inactiver d'autres Antigènes, notamment ceux des systèmes MNS et Duffy. Des nombreuses études (25) ont démontré que les Ac anti - érythrocytaires dépistés uniquement par la méthode enzymatique, ne présentaient aucun intérêt clinique en transfusion. Actuellement, cette technique est de plus en plus abandonnée pour le dépistage, néanmoins, elle est recommandée en complément au Coombs indirect pour identification des anticorps.

• Interprétation des résultats de la RAI

La positivité de la RAI égale présence d'un ou de plusieurs anticorps dirigés contre un ou des antigènes érythrocytaires. Devant toute RAI positive, la transfusion est effectuée en culots globulaires (CGR) phénotypés respectant le ou les anticorps identifiés et impérativement comptabilisés.

Lorsque l'identification s'avère difficile, et que le patient doit être transfusé rapidement, la sécurité transfusionnelle impose d'utiliser des culots globulaires phénotypes RH-KEL, si possible en tenant compte également des antigènes FY, JK, Ss et comptabiliser ces unités (3).

Conclusion

Le risque immuno-hématologique par incompatibilité érythrocytaire est encore important de nos jours dans le monde entier mais probablement sous-estimé en AAS compte tenu de la carence des données sur l'hémovigilance. L'immunisation anti-érythrocytaire représente un sérieux problème pour les patients candidats à des transfusions sanguines multiples. Cependant,

si l'utilisation du sang phénotypé dans les systèmes RH-KHEL 1 a pour objectif de prévenir la survenue d'une allo-immunisation transfusionnelle, le respect de la compatibilité du phénotype étendu des CGR vise à prévenir un conflit immunologique, chez le patient immunisé qui peut engager son pronostic vital (9).

La RAI est une étape indispensable pour révéler un anticorps capable d'engendrer une réaction hémolytique, pouvant avoir des effets secondaires graves, ou même des conséquences mortelles.

La RAI doit être fiable, sensible, spécifique et adapté aux patients, un point essentiel à la sécurité transfusionnelle.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article.

Contribution des auteurs

JFKD a conçu et rédigé le manuscrit. BM et MNNK ont rédigé et recherché des articles en lien avec la revue de la littérature. Tous les auteurs ont approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

Références

1. Baby M, Foongoro S, Cissé M, Gakou Y, Bathily M, Dembele AK, *et al.* Fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les malades polytransfusés au centre hospitalo-universitaire du Point G, Bamako, Mali. *Transfus Clin Biol* 2010 ; **17**(4) : 218-222.
2. Nshimba M, Sumaili EK, Muwonga JM, Nganga MK, Nzengu FL *et al.* Etude observationnelle sur l'hémovigilance transfusionnelle à Kinshasa, République démocratique du Congo. *Ann Afr Med* 2018 ; **12**(1): e3128-3132.
3. Py JY. Risques infectieux et immunologiques de la transfusion érythrocytaire. *Réanimation* 2003 ; **12**(8) :564-574.
4. Tissier AM, Lepennec PY, Hergon E, Rouger PH. Les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels IV: Analyse, risques et prévention. *Transfus Clin Biol* 1995; **3**(1):167-180.
5. Ness PM, Shirey RS, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long -

- term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion* 1990; **30**: 688-93.
6. Atouf O, Brick C, Benseffaj N, Ouadghiri SH, Annaz El, Essakalli M. Recherche des anticorps anti-érythrocytaire en milieu hospitalier : à propos de 2027 patients marocains. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2013 ; **28** :240-244.
 7. Thibert B, Danic B, Delarmaire M, elugin L, Dugor C, Le Vacon F *et al.* Organisation de la prise en charge des besoins transfusionnels des patients atteints d'hémoglobinopathie à l'établissement français du sang bretagne. *Transfus Clin Biol* 2015 ; **22** : 5-11.
 8. Pham BN, LePennec PY, Rouger P. Alloimmunisation anti-érythrocytaire. *Transfus Clin Biol* 2012; **19**: 321-332
 9. Achargui S, Zidouh A, Abirou.S, Merhfour FZ, Monsif S, Amahrouch, A *et al.* Identification des allo-anticorps seuls et associés: bilan des trois années au centre régional de transfusion sanguine Rabat /Maroc et difficultés de prise en charge. *Transfus Clin Biol* 2017; **24**: 422-430.
 10. Germain S, Brahimi L, Rohrlich P, Benkerrou M, Gerota I, Ballerni P. Transfusion dans la drépanocytose. *Pathologie et biologie* 1999; **47**(1) : 65-72.
 11. Rapport annuel 2001, unité hémovigilance - données nationales : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé : 2003 disponible sur <https://ansm.sante.fr> consulté le 14 avril 2019.
 12. Cocchini. Etude DREPANOEA. Thèse de doctorat en Médecine. Université de Val-de-Marne Paris 12, France 2013 disponible sur <https://doxa.u-pee.fr> consulté le 15 avril 2019.
 13. Vichnisky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A and Lubin B. Allo-immunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched. *Blood N Engl J Med* 1990; **322**(23): 1617-1621.
 14. Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. *Vox sang* 1996; **71**(4): 216-220.
 15. Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The difference of delayed serology and delayed hemolytic transfusion reaction: incidence, long-term serologic findings and clinical significance. *Transfusion* 1990; **30**(8): 688-693.
 16. Lepennec PY, Tissier AM, Mannessier L, Agulles O, Babinet J, Bidert ML *et al.* Les accidents immuno-hématolytiques transfusionnels III. Etude de 61 cas. *Transfus Clin Biol* 1996; **31**(3); 157-165.
 17. Sekongo YM., Kouacou APV, Kouamenan GS, Kassogue K, Siransy-Bogui L, N'Guessan P *et al.* Anti-Erythrocyte Allo Immunization to Sickle Cell Disease Patients Followed in Transfusion Therapy Unit of the National Blood Transfusion Center of Abidjan Côte D'Ivoire. *International Journal of Immunology* 2017; **5**(1): 1-4.
 18. Akre DP, Seka-Seka J, Dasse SR, Kple-Faget P, Hien S, N'Guessan K *et al.* Recherche d'auto-anticorps anti érythrocytaire dans un échantillon de patients drépanocytaires suivis au CHU de Cocody-Abidjan. *Rev. Int. Med.* 2008; **10** (3): 7-12.
 19. Pinto PC, Braga JA, Santis AM. Risk factors for alloimmunization in patients with sickle cell anemia. *Rev Assoc Med Bras* 2011; **57**(6): 668-671.
 20. Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM. The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. *Transfusion* 1986; **26**: 249-252.
 21. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dossik H, Moohr J *et al.* Transfusion and allo-immunization in sickle cell disease .The cooperative study of sickle cell Disease. *Blood* 1990; **76**: 1431-1437.
 22. Schnewille H, Van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusion in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary? *Transfusion* 2006; **46**: 630-635.
 23. Ansart-Pirenne H, Rouger P, Noizat-Pirrene F. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire: mécanismes cellulaires. *Transfus Clin Biol* 2005; **12** : 135-141.
 24. Mulumba MA, Kapinga M, Mulumba MP, Musongela JP, Matondo D, Mapumba LP, Mbayo K. Evaluation des accidents immunohématologies liées à la transfusion sanguine à Kinshasa. *Annales Fac Med* 2004 ; **1**: 83-94.
 25. Carole Emile. Recherche d'agglutinines irrégulières. *Vocation sage-femme* 2008 ; **66**(7) : 37-38.