

## ARTICLE ORIGINAL

# Allo-immunisation chez les polytransfusés et stratégie transfusionnelle

## Alloimmunization in multi-transfused patients and transfusion strategy

Houda Romdhane\*<sup>1,2</sup>

Zeineb Benlamine<sup>1,3</sup>

Imen Jarray<sup>1,3</sup>

Neila Boukadida<sup>1,3</sup>

Sabrina Hammouda<sup>1,2</sup>

Batoul Houissa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) de Sousse

<sup>2</sup> Faculté de Pharmacie de Monastir

<sup>3</sup> Faculté de Médecine de Sousse

\* **Auteur correspondant :**

Houda Romdhane

**Adresse courriel :**

houda.romdhane@gmail.com

### Résumé

**Introduction :** Chaque transfusion de concentré globulaire comporte un risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les receveurs. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'allo-immunisation chez les polytransfusés dans d'autres systèmes que le RH (FY, MNS, JK etc) et d'étudier son impact sur la stratégie transfusionnelle adoptée en Tunisie.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective menée au laboratoire d'immuno-hématologie du Centre Régional de Transfusion Sanguine de Sousse, sur une période de 3 ans et 5 mois allant du 1er janvier 2021 jusqu'au 31 mai 2024. La collecte des données a été effectuée à l'aide d'une fiche préalablement conçue à partir du logiciel informatisé et du registre du laboratoire.

**Résultats :** La population étudiée était composée de 09 patients allo-immunisés, présentant une prédominance féminine (6/9 patients), avec un âge moyen de 40,78 ans. La majorité des patients a présenté un seul allo-anticorps (7/9 patients). Les allo-anticorps les plus fréquents étaient l'anti-M et l'anti-JK1 (chez 3/9 patients chacun). L'association d'un auto-anticorps aux allo-anticorps était observée chez 3/9 patients. Un taux de 53,88 % de Concentrés de Globules Rouges compatibles a été observé.

**Conclusion :** Le phénotypage étendu et la constitution de registres de donneurs présentant un phénotype étendu peuvent jouer un rôle crucial dans l'amélioration de la sécurité transfusionnelle mais des contraintes économiques subsistent en Tunisie.

**Mots clés :** allo-immunisation, polytransfusés, phénotypage érythrocytaire étendu.

### Abstract

**Introduction:** Each transfusion of red blood cell concentrates carries a risk of alloimmunization against erythrocyte antigens for recipients. The aim of this study was to evaluate the prevalence of alloimmunization among multi-transfused patients in antigen systems other than RH (such as FY, MNS, JK, etc.) and to examine its impact on the transfusion strategy adopted in Tunisia.

**Materials and Methods:** This is a retrospective study conducted in the immunohematology laboratory of the Regional Blood Transfusion Center in Sousse, over a period of 3 years and 5 months from January 1, 2021, to May 31, 2024. Data collection was carried out using a pre-designed form based on the computerized system and the laboratory's registry.

**Results:** The study population consisted of 9 alloimmunized patients, with a female predominance (6 out of 9 patients) and an average age of 40.78 years. Most patients developed only a single alloantibody (7 out of 9 patients). The most frequent alloantibodies were anti-M and anti-JK1 (each observed in 3 out of 9 patients). An association of autoantibodies with alloantibodies was observed in 3 out of 9 patients. A compatibility rate of 53.88% for Red Blood Cell concentrates was observed. **Conclusion :** Extended phenotyping and the creation of donor registries with extended phenotypes could play a crucial role in enhancing transfusion safety, though economic constraints persist in Tunisia.

**Keywords :** allo-immunization, multi-transfused patients, extended erythrocyte phenotyping.

## INTRODUCTION

Les concentrés de globules rouges (CGR) sont des éléments essentiels de la thérapeutique transfusionnelle, notamment pour les patients polytransfusés comme les drépanocytaires, les thalassémiques, les dialysés et ceux atteints d'hémopathies. Cependant, chaque transfusion de concentré globulaire expose les receveurs au risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire. Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'immuno-hématologie, la transfusion de CGR présente toujours le risque d'introduire des antigènes étrangers chez les receveurs (1,2). L'apparition d'allo-anticorps (alloAC) anti-érythrocytaires chez le receveur résulte de la présence d'antigènes érythrocytaires étrangers, absents de ses propres hématies. Ce phénomène, connu sous le nom d'allo-immunisation anti-érythrocytaire, est particulièrement préoccupant chez les sujets polytransfusés, avec un risque accru associé au nombre de poches de CGR transfusés (1). La classification de la Société internationale de transfusion sanguine (International *society of blood transfusion [ISBT]*) reconnaît actuellement 366 antigènes de globules rouges, répartis en 47 systèmes distincts (3). La diversité génétique de ces antigènes, leur pouvoir immunogène et la susceptibilité individuelle à l'allo-immunisation expliquent le risque accru d'allo-immunisation anti-érythrocytaire ce qui complexifie l'obtention de globules rouges compatibles, avec un risque potentiel de réactions transfusionnelles hémolytiques parfois mortelles (4). En Tunisie, comme dans de nombreux pays, la transfusion sanguine se limite généralement à la compatibilité ABO, RH-KEL1 pour les polytransfusés, sans tenir compte des autres systèmes érythrocytaires tels que, Kidd (JK), Duffy (FY) et MNS, dont les antigènes sont également immunogènes. Cette pratique pourrait accroître les risques d'allo-immunisation anti-érythrocytaire et entraîner des complications cliniques chez les polytransfusés. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'allo-immunisation chez les polytransfusés dans d'autres systèmes que le RH et d'étudier son impact sur la stratégie transfusionnelle adoptée en Tunisie.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'immuno-hématologie du Centre Régional de la Transfusion Sanguine (CRTS) de Sousse, sur une période de 3 ans et 5 mois allant du 1<sup>er</sup> janvier 2021 jusqu'au 31 mai 2024. Ont été inclus tous les patients polytransfusés ayant une RAI positive et ayant bénéficié d'un test de compatibilité au laboratoire au cours de la période d'étude. Les patients avec dossier incomplet ont été exclus de l'étude pour manque de traçabilité. La collecte de données a été effectuée à partir du logiciel informatisé et du registre immuno-hématologique du laboratoire

à l'aide d'une fiche préalablement conçue à cet effet qui incluait les paramètres suivants : âge, sexe, service, groupe sanguin, résultats de la recherche des agglutinines irrégulières (RAI) et du test de Coombs direct (TCD), nombres de CGR testés et nombre des CGR compatibles.

Les données collectées ont été saisies et organisées dans un tableau Excel® pour traitement. Les indicateurs suivants ont été calculés : le sexe ratio (H/F) qui est le rapport entre le nombre de patients masculins et féminins allo-immunisés, le taux de compatibilité des CGR qui est la proportion de CGR compatibles obtenue en divisant le nombre de CGR compatibles par le nombre total de CGR testés et les statistiques descriptives qui sont l'âge moyen et l'écart type calculés pour les patients allo-immunisés.

La RAI a été réalisée par la technique de Coombs indirect (TCI) et la technique enzymatique sur gel test (ID Liss / Coombs et ID-cardNacl, enzyme test de BIO-RAD®) en utilisant un panel de 9 hématies tests (Panel produit par le Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis).

Les résultats ont été exprimés en pourcentages et ratios. Les figures et tableaux ont été élaborés à l'aide de logiciels adaptés (Excel® et logiciels graphiques).

## RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude, nous avons dénombré 9 patients polytransfusés allo-immunisés.

### *Répartition des patients selon le sexe et l'âge*

Six/9 des patients étaient de sexe féminin, représentant ainsi 66,67% du total, tandis que 3/9 étaient de sexe masculin avec un ratio H/F=0,5. L'âge moyen était de 40,78 ans allant de 22 à 74 ans avec un écart type de 15,43 ans. (**Figure 1**).

### *Répartition des patients selon le service*

Cinq/9 des patients provenaient de l'hôpital du jour du service hématologie, 3/9 du service gynécologie et 1/9 du service de médecine interne.

### *Répartition des patients selon le type et le nombre d'allo-anticorps*

D'après les résultats de la RAI, 6/9 des patients avaient un alloAC du système MNS. Les alloAC anti-M et anti-JK1 étaient les plus fréquents. En outre, 7/9 patients présentaient un seul alloAC, 1/9 présentait deux alloAC et 1/9 avait trois alloAC associés ce qui porte à 12 le nombre total d'alloAC dans notre population (**Tableau 1**) (**Figure 2**).

### *Répartition des patients selon la présence ou non d'auto-anticorps*

Dans notre étude, tous les patients étaient porteurs d'alloAC, mais seuls 3 d'entre eux avaient également un auto-anticorps (AAC) associé.

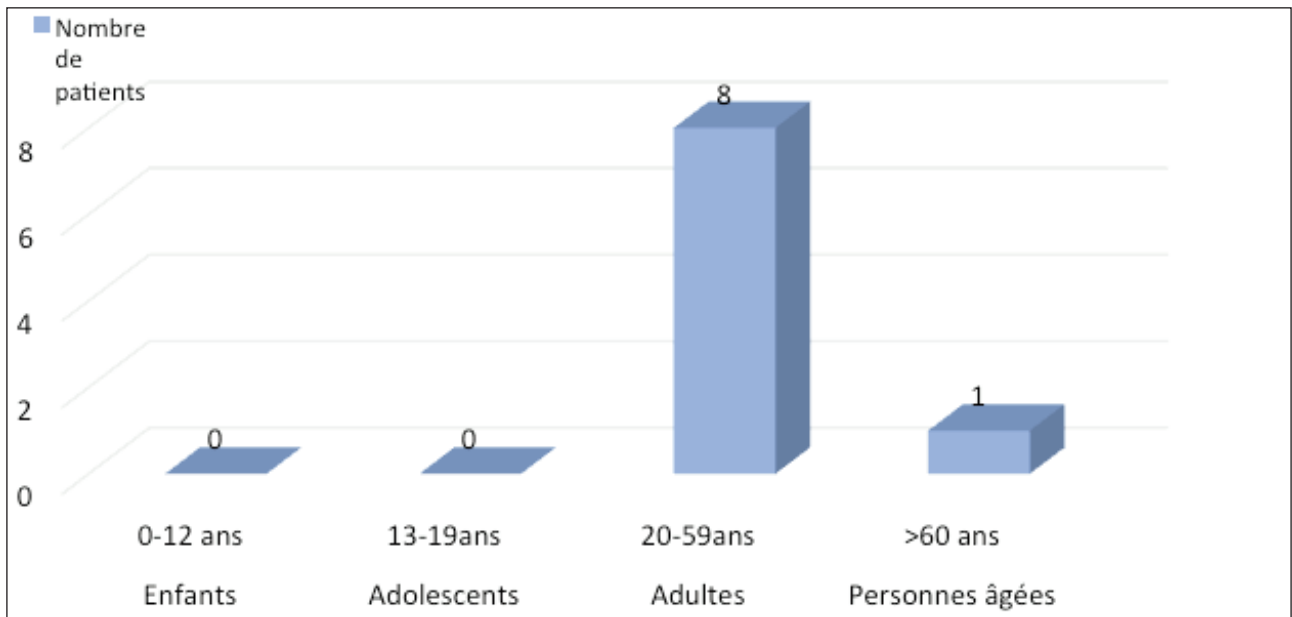


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

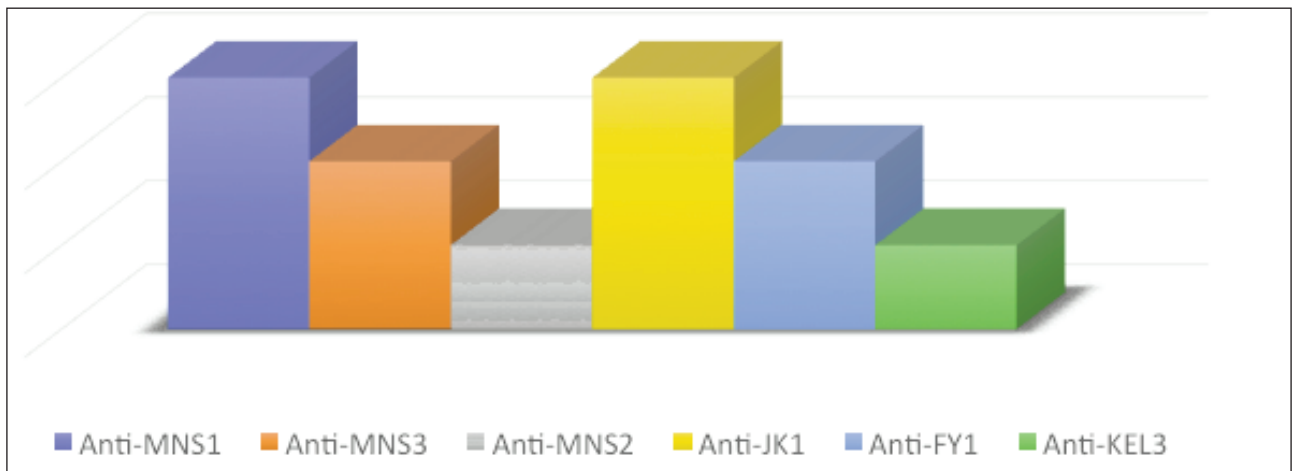


Figure 2 : Types et nombre d'allo-anticorps dans notre population

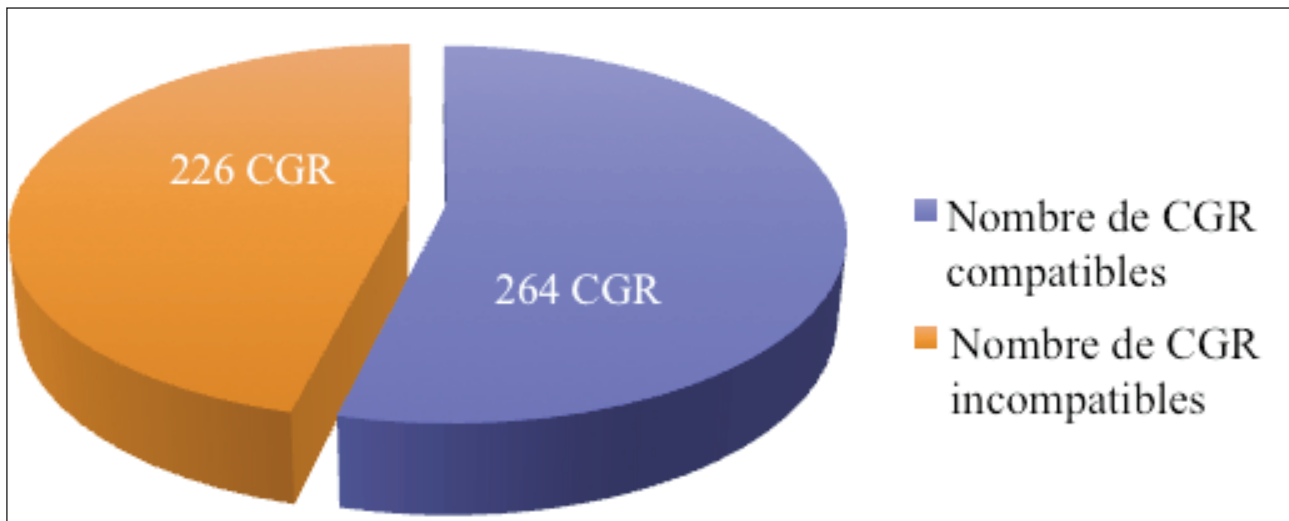
Tableau 1 : Nombre et type d'anticorps individualisés chez chaque patient

Patient numéro:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nombre d'allo-anticorps	1	3	1	1	2	1	1	1	1
Type d'allo-anticorps	Anti-FY1	Anti-JK1 Anti-MNS1 Anti-MNS3	Anti-JK1	Anti-JK1	Anti-FY1 Anti-MNS3	Anti-KEL3	Anti-MNS1	Anti-MNS2	Anti-MNS1

**Taux de CGR compatibles**

Au cours de la réalisation du test de compatibilité, 490 CGR au total ont été testés pour

nos patients. Les résultats ont révélé un taux de compatibilité de 53,88% (264 CGR compatibles/490 CGR testés) (**Figure 3**).



**Figure 3 : Nombre de CGR testés en compatibilité CGR: Concentré de globules rouges**

**DISCUSSION**

Notre étude a porté sur une petite population de 9 individus, avec une prédominance féminine chez les patients allo-immunisés, illustrée par un ratio H/F de 0,5 (6/9 patients de sexe féminin contre 3/9 patients de sexe masculin). Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature. En effet, une étude rétrospective menée sur une période de quatre ans à l'Institut de Transfusion de Macédoine a mis en évidence une prédominance de l'allo-immunisation chez les patientes (67,7%) (5). Deux autres études ont confirmé cette tendance : la première d' Abou Taha *et al.* en Palestine, a également montré une prédominance féminine avec un ratio H/F de 0,59 (6) et la deuxième, menée par Alkindi *et al.* à Oman, a souligné une légère prédominance féminine(7). Par ailleurs, deux études ont observé une équivalence entre les patients de sexe féminin et masculin : une de Nickel *et al.* aux États-Unis (8) et l'autre de Beshlawy *et al.* en Égypte (9). L'âge moyen de notre population était de 40,78 ans, avec un âge compris entre 22 et 74 ans, mettant en évidence une prédominance des adultes. Nos résultats sont similaires aux données de la littérature. En effet deux autres études ont également signalé une prédominance d'allo-immunisation chez les adultes : La première, menée en Égypte par Beshlawy *et al.* en 2020 (36% de patients sont des adultes ,32% adolescents et 32% enfant) (9), la deuxième, menée à Oman

par Alkindi *et al.* (7) .Cependant, deux autres études ont révélé des résultats différents: Une étude menée par Nickel *et al.* a rapporté un âge moyen de 13 ans (8) et une étude menée par Abou Taha *et al.* a révélé un âge moyen de 18 ans (6).

Chez les patients polytransfusés, le risque d'allo-immunisation est réduit par la transfusion de CGR phéno-compatibles dans les systèmes RH-KEL1, qui sont les systèmes sanguins les plus immunogènes. Cependant, le risque d'immunisation demeure présent dans d'autres systèmes, notamment les systèmes FY, JK, LE et MNS (10,11). Dans notre étude, les alloAcs du système MNS étaient les plus fréquents chez 6/9 des patients (3/9 présentaient un anti-M, 2/9 un anti-S et 1/9 un anti-N), suivis du système JK (3/9 patients présentaient l'anti-JK1). En troisième position, on retrouvait le système FY (l'anti FY1 chez 2/9 patients), et enfin le système KEL en dernière position (l'anti-KEL3 chez 1/9 patient). Ces constatations sont en accord avec les résultats d'une étude menée en Égypte par Hussein *et al.*, où le système MNS était également prédominant après les systèmes RH et KEL1, suivi de JK, FY, et enfin du système LE (12). Une autre étude réalisée par Nickel *et al.* a également montré une prévalence élevée des alloAcs du système MNS (3/16 patients présentaient un anti-M et 3/16 patients présentaient un anti-S), suivi du système KEL (un anti-KEL3 chez 5/16 patients), du système JK (2/16

patients avaient un anti-JK2 et 1/16 un anti-JK1), et enfin du système FY (1/16 patient avait un anti-FY1 et 1/16 un anti-FY2) (8). Dans l'étude du Beshlawy *et al.*, on a constaté que les anticorps du système LE étaient les plus fréquents (12/30 patients), suivis respectivement par les anticorps du système MNS, JK et FY (8/30, 7/30 et 3/30 patients) (9). La fréquence de l'allo-immunisation dépend étroitement du pouvoir immunogène de l'antigène en question, ainsi que de facteurs intrinsèques au receveur et du nombre de transfusions (9). L'anti-Kpa (anti-KEL3) présente rarement un intérêt clinique, sa présence chez un patient ne nécessite pas nécessairement la transfusion d'unités de globules rouges dépourvues de l'antigène Kpa ; il convient toutefois de transfuser des CGR compatibles. Dans notre étude, la majorité des patients immunisés présentaient un seul alloAC (7/9 patients). On note une répartition égale entre ceux présentant une association de deux alloAC et ceux présentant une association de trois alloAC (1/9 patients pour chaque cas). Cette prédominance a été également observée dans l'étude menée par Hussein *et al.* en Égypte, où un seul alloAC a été identifié chez 5/8 patients, deux alloAC chez 2/8 patients, et enfin trois alloAC chez 1/8 patient (12). De même, une autre étude égyptienne a montré une prédominance de la présence d'un seul alloAC chez 22/36 patients, suivie par une association de 2 alloAC chez 4/36 patients, et une association de 3 alloAC chez 3/36 patients (9). Par ailleurs, dans l'étude menée par Nickel *et al.* 13/26 patients avaient un seul alloAC, 8/26 avaient deux alloAC, et 5 /26 avaient une association de trois alloAC (8). Les auto-anticorps (AAC) anti-érythrocytaires sont moins fréquents que les alloAC, mais ils peuvent tout de même entraîner une hémolyse clinique, ce qui diminue l'efficacité des transfusions de CGR et pose des défis techniques lors de la recherche de CGR compatibles en laboratoire. Ces AAC ciblent généralement des antigènes érythrocytaires publics, rendant ainsi tout CGR incompatible entraînant potentiellement un retard dans la gestion transfusionnelle du patient. De plus, la présence d'un AAC peut rendre la détection d'un éventuel alloAC, qui lui est probablement associé, difficile voire impossible (13). Outre les alloAC identifiés chez nos patients, trois d'entre eux présentaient également des AAC. D'autres études ont également rapporté la présence d'AAC associés aux alloAC. Chez Dhawan *et al.*, la moitié des patients allo-immunisés présentaient également un AAC associé (14) et l'étude menée par Nickel *et al.* a trouvé que 18/26 des patients allo-immunisés avaient des AAC associés (8). Dans notre étude, sur les 490 poches de CGR testées, seules 264 étaient compatibles avec le sérum du patient et ne présentaient pas les antigènes correspondant aux

alloAC du receveur, ce qui représente un taux de compatibilité de 53,88%. Ceci souligne l'importance de disposer d'un stock considérable de CGR à tester ce qui prend beaucoup de temps, jusqu'à une dizaine de jours, retardant la transfusion chez les patients dans un état critique. En effet, il est important de mentionner qu'il faut avoir une grande réserve de sang afin d'atteindre l'auto-suffisance ou de disposer de donneurs de sang réguliers avec un phénotype connu. Selon une étude chinoise, constituer une base de données de donneurs est primordiale pour fournir du sang négatif en antigène aux patients présentant des alloAC multiples (15). Par ailleurs, Gerritsma *et al.* ont montré un taux d'incidence faible de réactions hémolytiques post transfusionnelles qui pourrait être attribué à l'effet protecteur du respect du phénotypage étendu systématique chez les polytransfusés par l'utilisation d'un registre national de donneurs (16). Malheureusement, cet idéal est très loin d'être atteint dans certains pays comme au Bénin et au Burkina Faso où la transfusion sanguine se limite uniquement à la vérification de la compatibilité ABO RHD entre le donneur et le receveur (1,2). Une telle pratique pourrait accroître les risques d'allo-immunisation anti-érythrocytaire, et engendrer des complications cliniques chez les polytransfusés tout en compromettant l'avenir obstétrical des sujets de sexe féminin (1). En effet selon Castro *et al.*, le respect du phénotype standard RH KELL1, qui nécessite des globules rouges facilement disponibles, permettrait de prévenir l'apparition d'allo-anticorps chez 53,3 % des patients. Selon le même auteur, un appariement phénotypique étendu permettrait de prévenir l'allo-immunisation chez 70,8 % des patients, cependant, cela nécessiterait des phénotypes qui sont 22,7 fois moins fréquents parmi les donneurs de sang aléatoires et est donc peu pratique comme stratégie à long terme (17).

## CONCLUSION

En Tunisie, la stratégie transfusionnelle actuelle repose sur la distribution de CGR phénotypés RH KELL1 pour les patients polytransfusés. Le recours au phénotypage érythrocytaire étendu, quant à lui, est réservé au respect des allo-anticorps déjà détectés chez le receveur, marquant ainsi une avancée vers une approche plus personnalisée de la transfusion sanguine. Il est clair que la constitution d'un registre de donneurs avec phénotypage étendu, peut jouer un rôle crucial dans l'amélioration de la sécurité transfusionnelle. Toutefois, sa mise en œuvre pose un défi de taille, nécessitant des ressources adaptées, une collaboration étroite entre les professionnels de la santé et un appui réglementaire pour améliorer la qualité des soins pour les polytransfusés.

## REFERENCES

1. Baglo T, Zohoun A, Agboton BL, Vigan J, Ayaka P, Anani L, et al. Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les polytransfusés au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou: à propos de 51 cas. *Pan Afr Med J.* 24 mars 2021;38:304.
2. Yonli YD, Nébié K, Yacouba S, Kiba A, Sawadogo S, Sawadogo SM, et al. Allo-immunisation chez les patients polytransfusés avec des concentrés de globules rouges non phénotypés au Centre Hospitalier Universitaire Souro Sanou de Bobo Dioulasso (Burkina Faso). *Pan Afr Med J.* 24 mars 2022;41:244.
3. Valle Neto OG do, Alves VM, Pereira G de A, Moraes-Souza H, Martins PRJ. Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais. *Hematol Transfus Cell Ther.* 1 avr 2018;40(2):107-11.
4. Makarovska-Bojadzieva T, Velkova E, Blagoevska M. The Impact of Extended Typing On Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 8 avr 2017;5(2):107-11.
5. Bouzguenda S. PIACE DU PHENOTYPAGE ERYTHROCYTAIRE ETENDU DANS LA PRISE EN CHARGE DES POLYTRANSFUSES [Rétrospective]. [Tunisie]: Faculté de pharmacie de monastir; 2020.
6. Abu Taha A, Yaseen A, Suleiman S, Abu Zenah O, Ali H, Abu Seir R, et al. Study of Frequency and Characteristics of Red Blood Cell Alloimmunization in Thalassaemic Patients: Multicenter Study from Palestine. *Adv Hematol.* 12 nov 2019;2019:e3295786.
7. Alkindi S, AlMahrooqi S, AlHinai S, AlMarhoobi A, Al-Hosni S, Daar S, et al. Alloimmunization in Patients with Sickle Cell Disease and Thalassemia: Experience of a Single Centre in Oman. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 15 févr 2017;9(1):e2017013.
8. Nickel RS, Horan JT, Fasano RM, Meyer E, Josephson CD, Winkler AM, et al. Immunophenotypic parameters and RBC alloimmunization in children with sickle cell disease on chronic transfusion. *Am J Hematol.* 2015;90(12):1135-41.
9. El-Beshlawy A, Salama AA, El-Masry MR, El Husseiny NM, Abdelhameed AM. A study of red blood cell alloimmunization and autoimmunization among 200 multitransfused Egyptian  $\beta$  thalassemia patients. *Sci Rep.* 3 déc 2020;10(1):21079.
10. Diarra AB, Guindo A, Kouriba B, Dorie A, Diabaté DT, Diawara SI, et al. Sécurité transfusionnelle et drépanocytose à Bamako, Mali. Séroprévalence des infections à VIH, VHB, VHC et allo-immunisation anti-Rh et Kell chez les drépanocytaires. *Transfus Clin Biol.* 1 déc 2013;20(5):476-81.
11. Achargui S, Zidouh A, Abirou S, Merhfour FZ, Monsif S, Amahrouch S, et al. Identification des allo-anticorps seuls et associés : bilan de trois années au centre régional de transfusion sanguine de Rabat/Maroc et difficultés de prise en charge transfusionnelle. *Transfus Clin Biol.* 1 nov 2017;24(4):422-30.
12. Hussein E, Desooky N, Rihan A, Kamal A. Predictors of Red Cell Alloimmunization in Multitransfused Egyptian Patients With  $\beta$ -Thalassemia. *Arch Pathol Lab Med.* 1 mai 2014;138(5):684-8.
13. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood.* 1 mars 1993;81(5):1109-23.
14. Dhawan HK, Kumawat V, Marwaha N, Sharma RR, Sachdev S, Bansal D, et al. Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. *Asian J Transfus Sci.* déc 2014;8(2):84.
15. Yu Y, Ma C, Sun X, Guan X, Zhang X, Saldanha J, et al. Frequencies of red blood cell major blood group antigens and phenotypes in the Chinese Han population from Mainland China. *Int J Immunogenet.* août 2016;43(4):226-35.
16. Gerritsma J, Bongaerts V, Eckhardt C, Heijboer H, Nur E, Biemond B, et al. Extended phenotyping does not preclude the occurrence of delayed haemolytic transfusion reactions in sickle cell disease. *Br J Haematol.* février 2022;196(3):769-776
17. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion.* Juin 2002;42(6):684-90. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00126.x.