

Transfusion en Onco Hématologie au vu des risques d'allo immunisation et d'hémolyse post-transfusionnelle



France Pirene, EFS Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
france.pirene@efs.sante.fr

Journée de Médecine Transfusionnelle
Société Française d'Hémaphérèse, Hôpital Cochin, Paris
Le 15 novembre 2019

Transfusion de globules rouges en hématologie

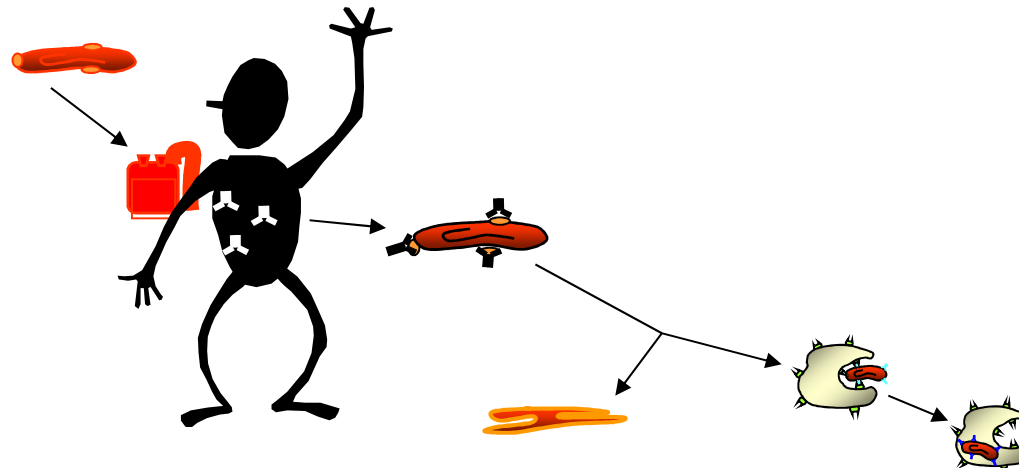
- Principales maladies hématologiques nécessitant la transfusion de CGR
 - Drépanocytose
 - Thalassémie
 - SMD
 - Maladies onco hématologiques avec traitements immuno suppresseurs

Complications de la transfusion chez les patients fortement transfusés

- Surcharge en fer
- **Allo immunisation contre les GR**

Conséquences de l'allo immunisation

- Impasse transfusionnelle
- Délai transfusionnel: auto-immunisation, complexité de la RAI, analyses complémentaires chronophages
- Maladie hémolytique du nouveau-né
- Hémolyse post-transfusionnelle
 - Peut être très sévère, notamment au cours de la drépanocytose



Pourquoi l'allo immunisation peut conduire à une hémolyse post-transfusionnelle ?

• Cela ne devrait pas arriver!

- Une RAI est toujours prescrite avant une transfusion
- Si la RAI est positive, des épreuves de compatibilité au laboratoire sont réalisées entre le plasma du patient et un échantillon du CGR sélectionné. Cette épreuve prévient contre une incompatibilité vis-à-vis d'un anticorps non détecté à la RAI.

Pourquoi l'allo immunisation peut conduire à une hémolyse post-transfusionnelle ?

• Cela ne devrait pas arriver!

- Une RAI est toujours prescrite avant une transfusion
- Si la RAI est positive, des épreuves de compatibilité au laboratoire sont réalisées entre le plasma du patient et un échantillon du CGR sélectionné. Cette épreuve prévient contre une incompatibilité vis-à-vis d'un anticorps non détecté à la RAI.

• Pourtant, ça arrive !

- Du fait d'une restimulation d'un anticorps préexistant fruit d'une immunisation primaire mais ayant disparu du plasma (anticorps évanescent)
- Parce que la compatibilité ne peut prendre en compte tous les groupes sanguins connus

36 groupes sanguins, > 350 antigènes

les plus immunogènes :

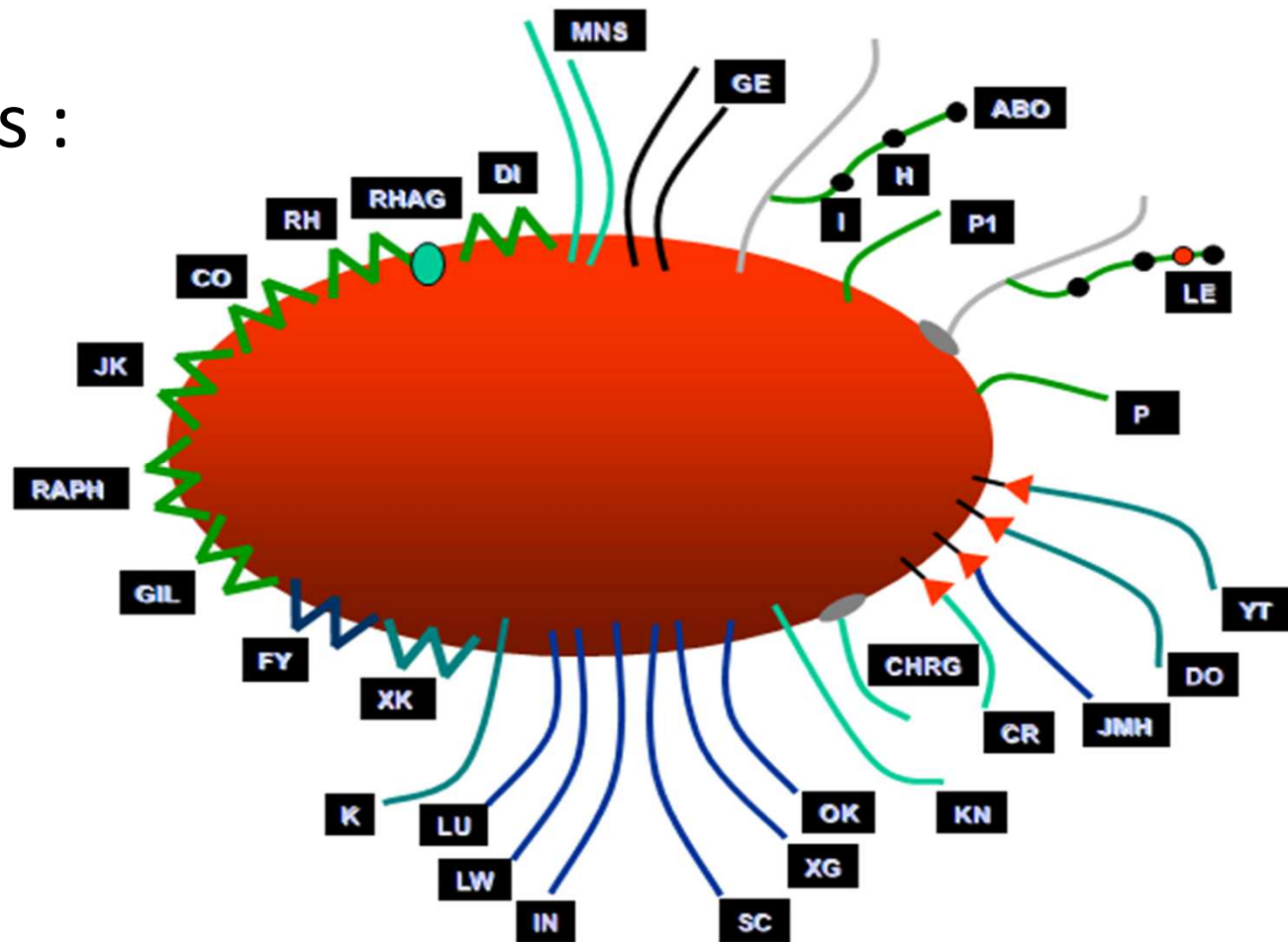
RH : D, C, E, c, e

KEL: Kell

FY : Fya, Fyb

K : Jka, Jkb

MNS : S, s



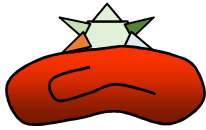
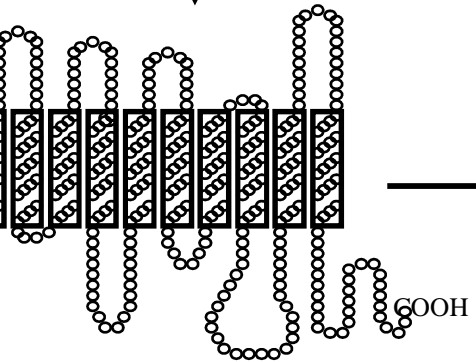
Première cause de l'allo immunisation : le polymorphisme des groupes sanguins entre donneurs et receveurs

- Phénotype le plus fréquent chez un individu d'origine caucasienne
 - D+C+E-c+e+, Kell-, Fy^{a+}b+, Jka+b+, S+s+

Première cause de l'allo immunisation : le polymorphisme des groupes sanguins entre donneurs et receveurs

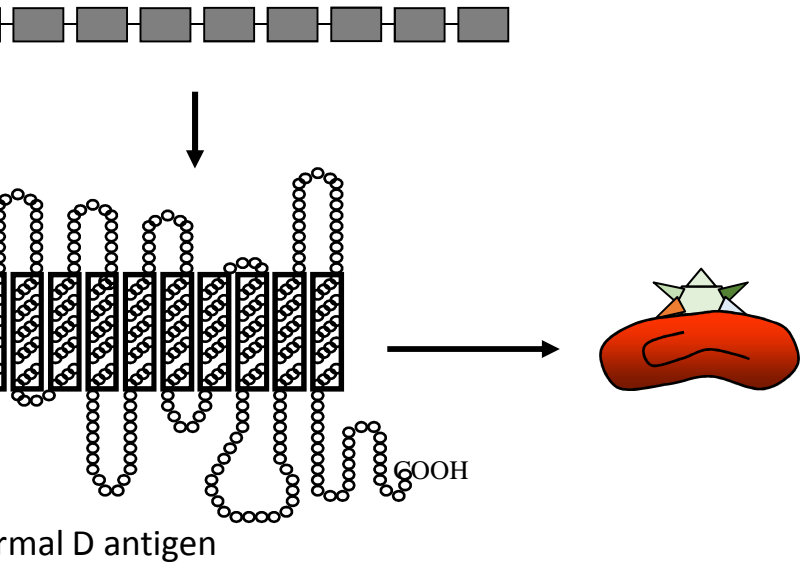
- Phénotype le plus fréquent chez un individu d'origine caucasienne
 - D+C+E-c+e+, Kell-, Fy**a+**b+, Jka+b+, S+s+
- Phénotype le plus fréquent chez un individu d'origine africaine
 - D+C-E-c+e+, Kell-, Fy**a-**b-, Jka+b-, S-s+
 - De plus, chez les individus d'origine africaine, **D est fréquemment partiel** :
 - Chez ces individus partiels, lorsque des CGR D+ sont transfusés, le patient peut développer un anti-D contre les épitopes qu'il n'exprime pas.

Conventional RHD allele

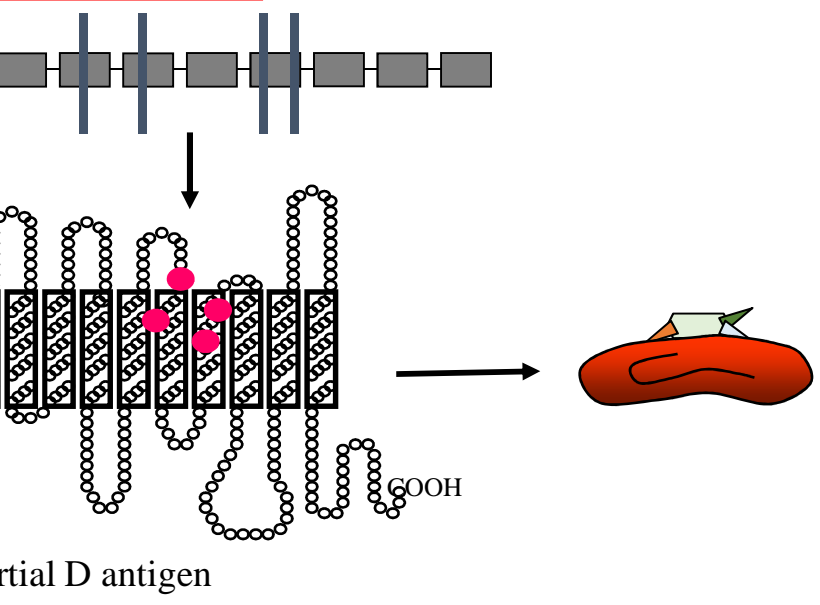


Normal D antigen

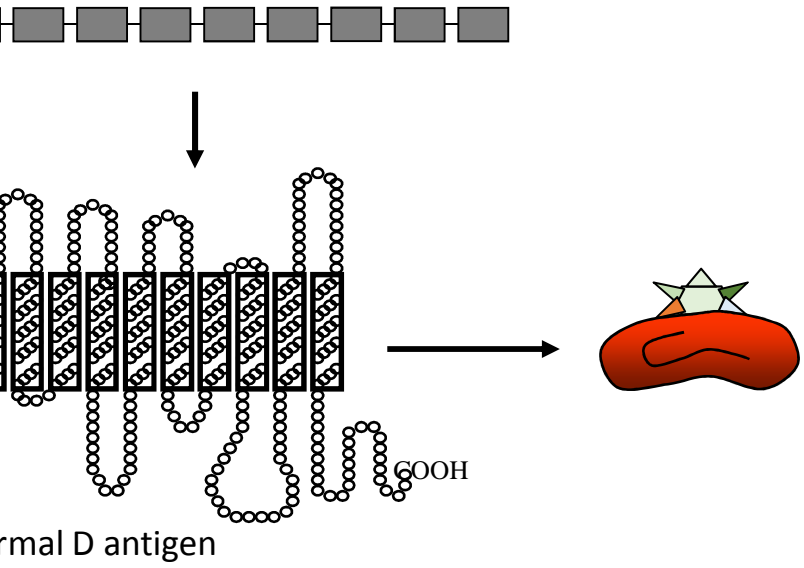
Conventional RHD allele



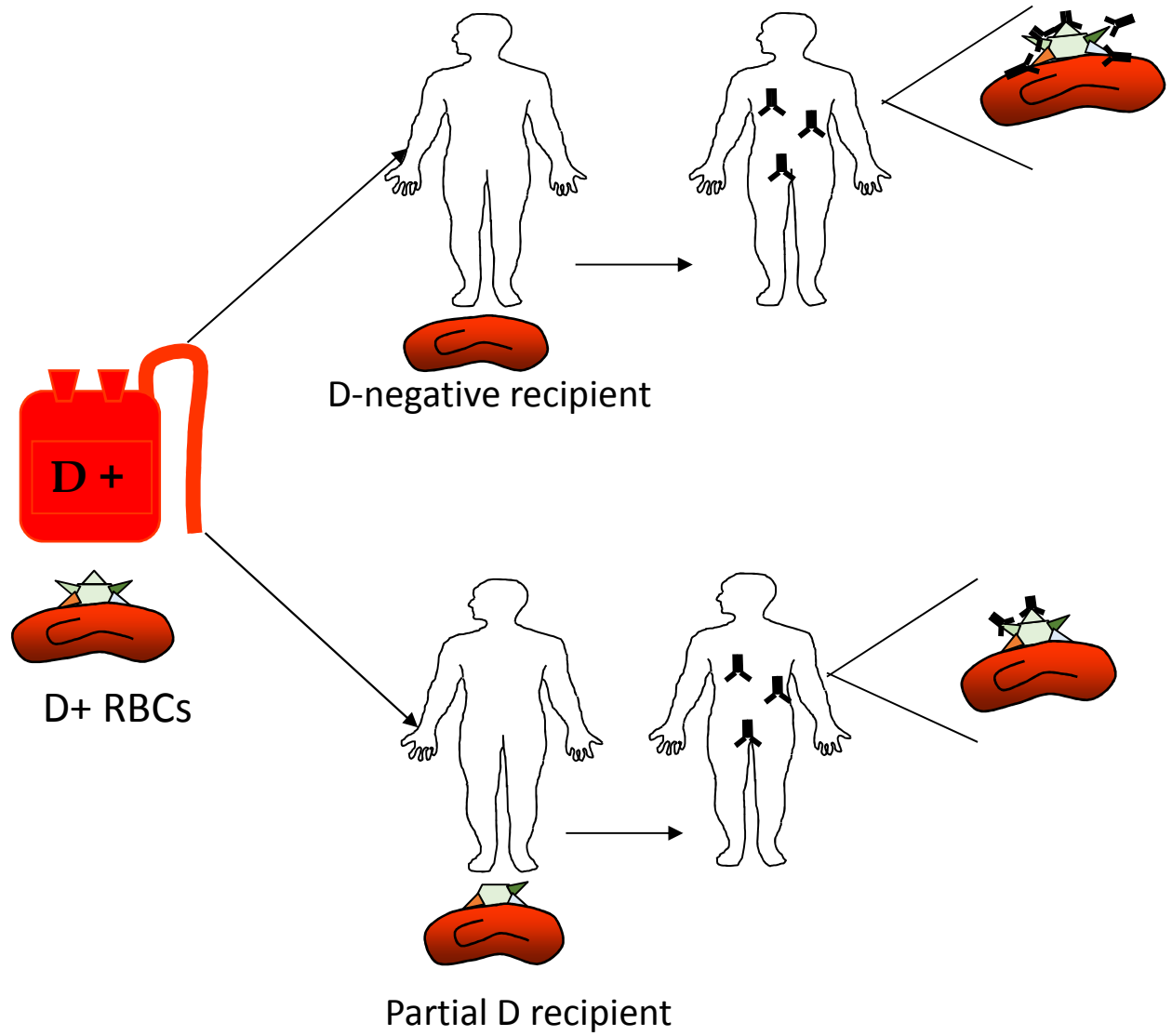
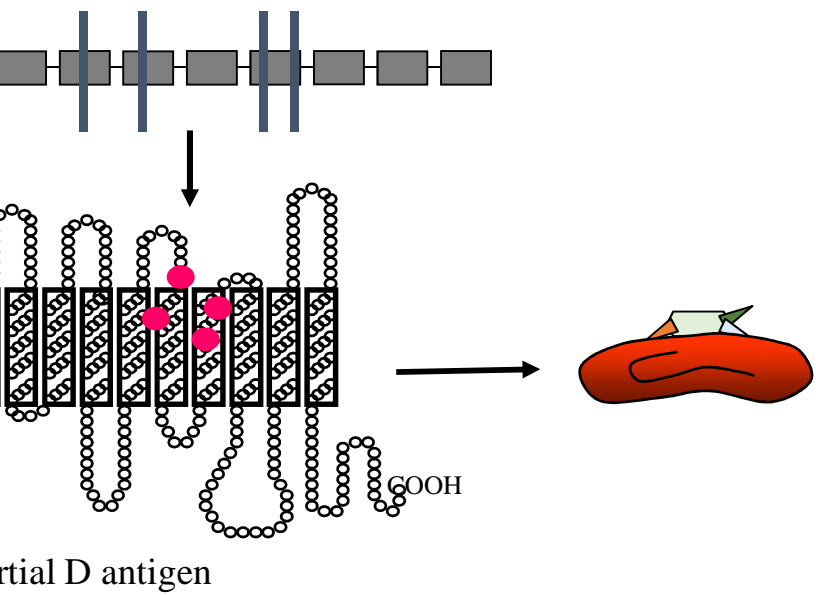
Partial RHD allele



Conventional RHD allele



Partial RHD allele



Première cause de l'allo immunisation : le polymorphisme des groupes sanguins entre donneurs et receveurs

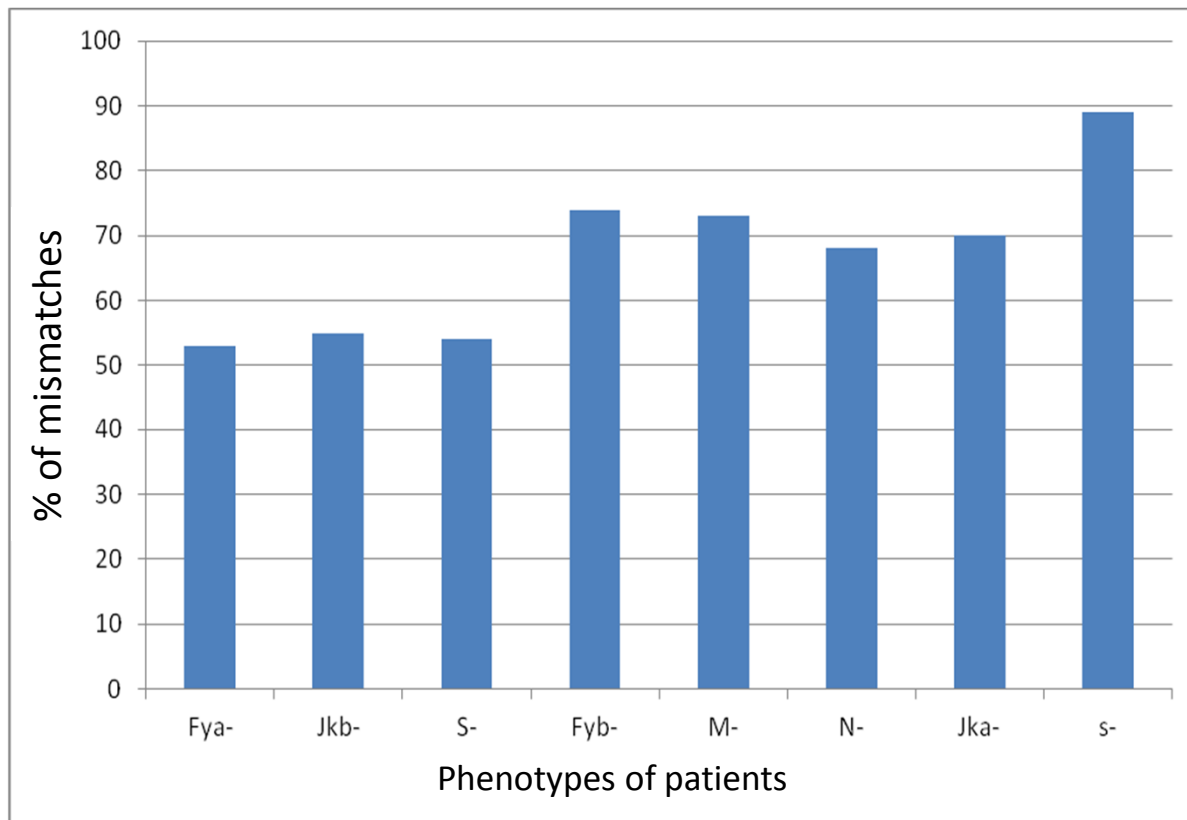
- Phénotype le plus fréquent chez un individu d'origine caucasienne
 - D+C+E-c+e+, Kell-, Fy**a+**b+, Jka+b+, S+s+
- Phénotype le plus fréquent chez un individu d'origine Africaine
 - D+C-E-c+e+, Kell-, Fy**a-**b-, Jka+b-, S-s+
 - De plus, chez les individus d'origine africaine, **D est fréquemment partiel** :

Lorsqu'un patient d'origine africaine reçoit des CGR standards d'un donneur d'origine européenne il peut potentiellement produire :

Anti-D, anti-C, anti-Fya, anti-Jkb, anti-S

7% des patients drépanocytaires présentent un D partiel , le diagnostic est fait en biologie moléculaire

Exposition des patients drépanocytaires aux antigènes qu'ils n'expriment pas



From the Medecine thesis, Sylvain Cohen, 2016

- Enfants : *Allali et al, BJH, 2017*
 - Incidence chez 175 patients transfusés: **13.7%**
 - Plus élevé chez les patients transfusés ponctuels
- Adultes : *Narbey et al, AJH, 2017*
 - Incidence chez 311 patients transfusés : **42%**
 - Avec anti-Rh et K : 16%
 - Avec anti- Fy, Jk, MNS, autres cliniquement significatifs : **8%**

Table 1

Characteristics and outcomes of the 15 eligible cross-sectional studies from SSA on RBC alloimmunization in transfused patients with SCD

First author (year of publication) ^{ref}	Country (region)	No. of patients/Transfused patients	Male to female ratio	Patient age (SD; range)	RBCs transfused (SD; range)	Antibody test method	No. of patients with alloantibodies (%; 95% CI)	No. of alloantibodies: antibody specificities
Batina Agasa (2010) [40]	Congo (Central)	144 / 127	1.26*	Mean 15.5 (11.1; 4-63)	Mean 5.3 (6.6; 1-40)	CGA-LISS	13 (10.2; 5.6-17)	17: 3D, 3C, 2E, 9UI
Boma Muteb (2017) [41]	Congo (Central)	39 / 39	0.77	Mean 8.6 (6.4; 2-27)	82% >2 U (NR; NR)	NR	4 (2.6; 0.1-15.1)	1: 1K
Mangare (2015) [42]	Kenya (East)	137 / 137	0.99	Mean 8 (NR; 1-36)	Mean 2.4 (NR; 1-8)	CGA-NaCl/LISS	4 (2.9; 0.9-7.8)	4: 1C ^w , 1S, 1M, 1Co ^b
Abbas (2013) [43]	Sudan (East)	100 / 100	1.33	Median 2-8 (NR; 0.5-17)	Mean 6.7; Median 5 (4.5; 2-20)	TT NaCl/LISS	4 (4.0; 1.3-11)	4: 2K, 1C, 1E
Eldour (2015) [44]	Sudan (East)	210 / 210	1.44	Median 2-5 (NR; 2-20)	≥2 U (NR; NR)	NR	9 (4.3; 2.1-8.3)	10: 5K, 2E, 1c, 1 Kidd [†] , 1Le ^b
Meda (2014) [45]	Tanzania (East)	365 / 365	0.81	Median 16 (NR; 0.5-49)	Mean 3.2; Median 2 (NR; 1-40)	TT-NISS	15 (4.1; 2.4-6.8)	63: 12K, 9Le ^a , 5Co ^b , 4Fy ^b , 4Kp ^a , 3D, 3E, 3C ^w , 3Lu ^a , 2C, 2Le ^b , 2S, 2s, 2Jk ^b , 2P, 1M, 1N, 1Jk ^a , 1PAN, 1UI 32: 10E, 7D, 4S, 2C, 2Jk ^a , 2PAN, 1K, 1Fy ^a , 1Le ^a , 1C ^w , 1M 14: 6E, 4C, 1D, 1e, 1S, 1UI
Natukunda (2010) [46]	Uganda (East)	428 / 428	1.04	Median 12 (NR; 2-44)	Median 3 (NR; 2-100)	CGA-LISS	26 (6.1; 4.1-8.9)	
Sekongo (2017) [47]	Cote d'Ivoire (West)	42 / 42	1.00	Mean 24.5 (NR; 4-68)	Mean 9, Median 6-10 (NR; 1-22)	CGA-LISS	12 (28.6; 16-45)	
Siransy (2018) [48]	Cote d'Ivoire (West)	31 / 27	0.82*	Mean 25.8 (NR; 7-55)	Mean 5.7 [†] (NR; 1->10)	CGA (E-NR)	5 (18.5; 7.0-39)	3: 1C, 1E, 1Le ^a (specificity was determined in 2 patients)
Boateng (2019) [49]	Ghana (West)	154 / 154	1.30	Median 9 (NR; 1-50)	Median 2-4 (NR; 1->10)	CGA-LISS	10 (6.5; 3.3-11.9)	13: 3D, 3M, 2E, 2C, 1e, 1C ^w , 1UI
Diarra (2013) [50]	Mali (West)	133 / 90	0.73*	Mean 21* (NR; 1-62)	NR	CGA (E-NR)	4 (4.4; 1.4-12)	4: 2C, 1D, 1c
Kuliya-Gwarzo (2005) [51] (2005)	Nigeria (West)	135 / 68	1.52	Mean 14 (6.5; NR)	Median 1-5 (NR; 1-10)	TT-Alb and CGA	6 (8.8; 3.6-18.9)	11: 2D, 2E, 1Kp ^b , 1Js ^b , 1Wr ^a , 1M [§] , 1Vw, 1Di ^a , 1Go ^a
Kangiwa (2015) [52]	Nigeria (West)	120 / 80	0.78	Median 21* (NR; 1-50)	Mean 3 (NR; 2-25)	CGA-LISS and enzymes	15 (18.8; 11-29)	13: 2E, 2c, 2e, 1D, 1Fy ^a , 1Fy ^b , 1k, 1Kp ^b , 1Js ^b , 1Lu ^a
Ugwu (2015) [53]	Nigeria (West)	86 / 86	1.10	Mean 26 (7.4; 18-48)	≥2 U (NR; 2-NR)	CGA-LISS	8 (9.3; 4.4-18)	11: 3E, 2C, 1D, 1e, 1k, 1Kp ^a , 1Js ^b , 1Lu ^b
Adewoyin (2016) [54]	Nigeria (West)	55 / 41	1.39*	Mean 23* (12; 2-51)	Mean 4.5; Median 2 (7.6; 1-55)	TT (E-NR)	4 (9.8; 3.2-24)	6: 2C, 2E, 1k, 1Le ^a

Protocoles transfusionnels de base au cours de la drépanocytose

- Patients non immunisés (RAI du jour **et** historique)
 - Compatibilité ABO/RH (D, C, E, c, e)/K
- Patients immunisés (RAI du jour **et/ou** historique)
 - Compatibilité ABO/RH (D, C, E, c, e)/K , FY, JK, MNS
- Dans tous les cas : épreuves de compatibilité au laboratoire pour prévenir une incompatibilité liée à des anticorps plus rares (mais probablement fréquents dans cette population), mais non détectés à la RAI car cible antigénique non présente sur les GR tests

SMD

- Sanz *et al*, Transfusion, 2014
 - Patients transfusés avec CGR Standards (ABO/D)
 - 272 patients, moyenne de 33 CGR(4-421)
 - Incidence de l'allo immunisation : **15%**
 - **Seulement anti-RH** dans **62%** des cas

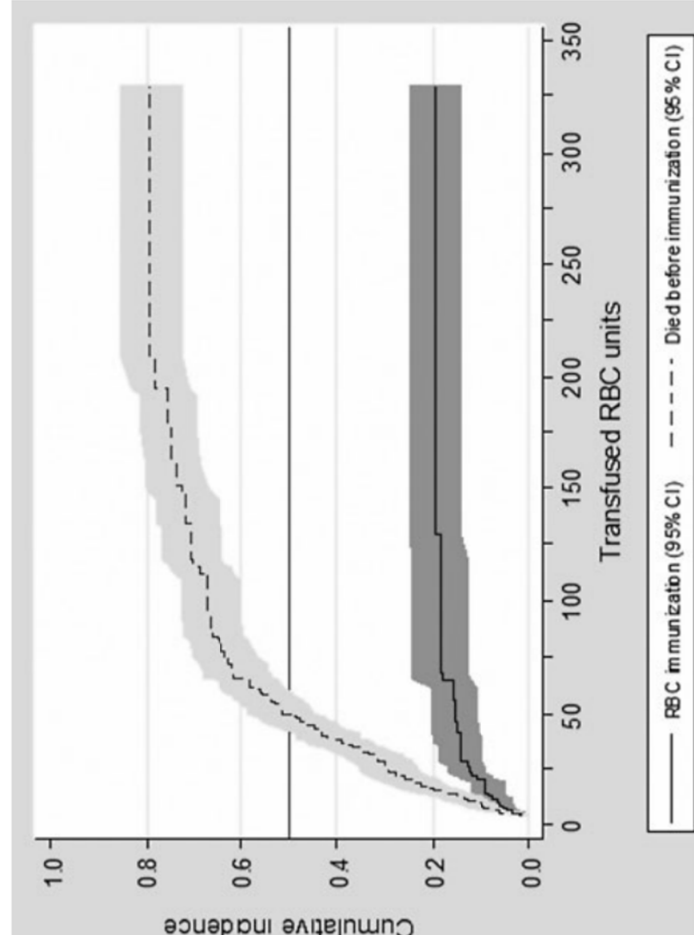
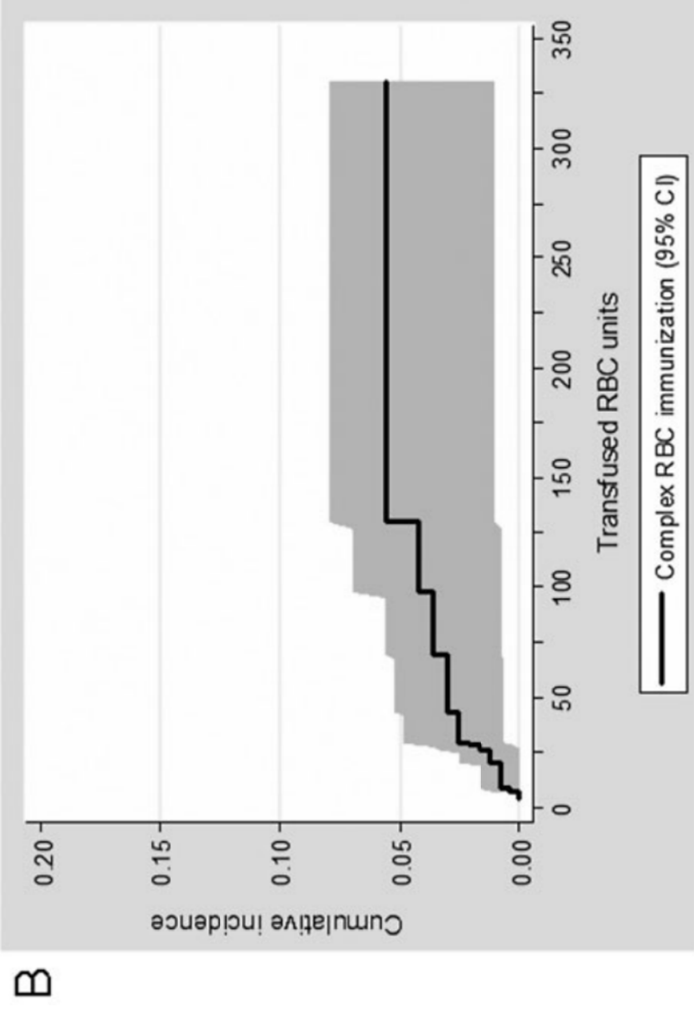


Fig. 2. Cumulative incidence of first antibody formation and the competing risk of death (A) and cumulative incidence of complex RBC immunization (B) according to the number of transfused RBC units in 272 MDS/CMML patients.

SMD

- Sanz *et al*, Transfusion, 2014
 - Patients transfusés avec CGR Standards (ABO/D)
 - 272 patients, moyenne de 33 CGR(4-421)
 - Incidence de l'allo immunisation : **15%**
 - **Seulement anti-RH** dans **62%** des cas
- Lin *et al*, Vox Sanguinis, 2017
 - Comparaison entre patients transfusés en CGR standards (ABO/D) et CGR phénotypés (ABO/RH(D,C, E, c, e)/K
 - 11% d' immunisation si CGR phénotypés
 - 23% d'immunization si CGR standards

Protocoles transfusionnels pour les SMD

- Protocole recommandé :
 - CGR phénotypés ABO/RH (D, C, E, c, e)/K
- Ceci étant :
 - Si l'on tient compte
 - **du besoin réglementaire** des CGR phénotypés pour les femmes jeunes (prévention de la MHNN)
 - **de la recommandation** de CGR phénotypés RH/K au cours de la drépanocytose et des thalassémies
 - **d'une ressource plus rare** de certains phénotypes RH : D+C-E-c+e+, D+C-E+c+e-

Peut on passer outre la recommandation de CGR phénotypés RH/K chez les patients avec SMD si mauvais pronoc

Etude rétrospective, Hopital Saint-Louis : 123 patients transfusés, dont 26 en CGR standards

Prise en charge transfusionnelle

Cohorte étudiée			Médiane de CGR reçus (min, max)	Médiane CGR reçus non phénotypés	Non phénotypés C+ / c+	Non phénotypés E+ / e+	CGR phéno
	D+C-E-c+e+	N=5	40 (12-49)	27 (10-40)	C+:26 (4-40)	E+: 3 (2-6)	4 (0-23)
26 patients	D+C-E+c+e-	N=1	46	33	C+:0	e+: 33	13
	D+C+E-c-e+	N=20	32 (15-73)	16.5 (2-30)	c+:16.5(2-28)	E+: 2 (0-12)	16.5 (1-47)

Stock de CGR phénotypés préservés:

33 CGR D+C-E+c+e-
137 CGR D+C-E-c+e+ ou D-
287 CGR D+C+E-c-e+

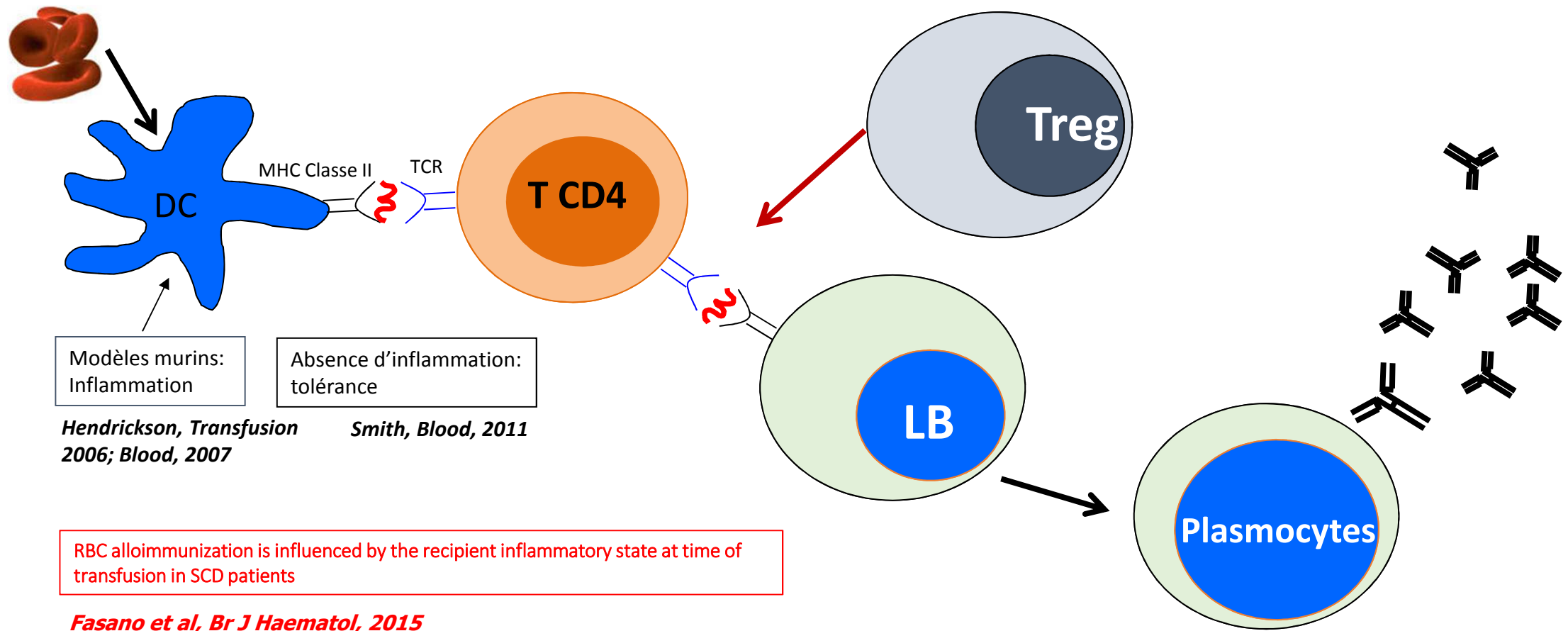
Résultat: 500 CGR préservés sur une cohorte de 123 patients suivis sur une année

Dr Anne-Claire Leprêtre, non published a

Patients sous immuno supresseurs

- Zalpuri *et al*, Transfusion, 2014
 - Moyenne de 6 transfusions (33-11)
 - Corticosteroides, traitement immuni supresseur ou les 2
 - Risque d'immunisation significativement plus bas

Inflammation : un facteur de risque d'allo immunisation



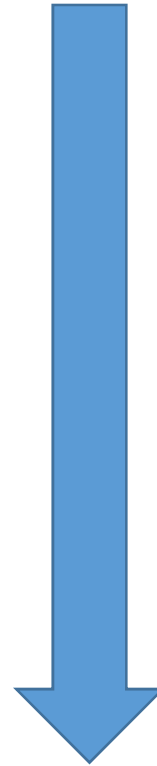
Immunisation et pathologies

Drépanocytose

Thalassémie

SMD

Autres pathologies onco-hémato



Differences entre donneurs et receveurs +++
Maladie inflammatoire (crise aigue) ++++
Expositions fréquentes ++

Differences entre donneurs et receveurs ++
Expositions fréquentes ++++

Différences entre donneurs et receveurs +
Expositions fréquentes ++++

Autres causes d'allo immunisation

- Pour un même régime transfusionnel dans le cadre d'une même pathologie (ex : drépanocytose) :
 - Certains patients s'immunisent très rapidement
 - D'autres ne s'immunisent jamais
- **Hauts répondeurs/ Bas Répondeurs**

Des facteurs immuno génétiques sont associés à l'allo immunisation au cours de la drépanocytose

Meinderts, Blood, 2017

Tatari-Calderone, Mol Immunol,

Comment prévenir l'allo immunisation et ses conséquences ?

- Prévenir l'exposition aux antigènes les + immunogènes
 - Chez les patients hauts répondeurs
 - Chez les patients avec un bon pronostic
 - Chez les femmes jeunes
- Prendre en compte dans le choix des CGR
 - Les anticorps préexistants : compatibilité ABO, RAI
 - Les anticorps connus dans l'historique : dossier transfusionnel, RAI post-transfusionnelle systématique (1 mois)+++

Transfusion au cours des pathologies hématologiques

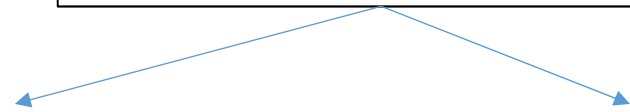
Non drépanocytaires

Phénotype ABO/RH/KEL
RAI

R phénotypés : ABO/RH (D, C, E, c, e)/K
R standards possibles ABO/D pour
SMD avec mauvais pronostic
Patients sous immuno supresseurs
(sauf femmes jeunes)

Phénotypés étendu à la spécificité de l'anticorps
Compatibilisés

Analyses pré transfusionnelles



Protocoles transfusionnels

RAI négative et historique négatif

RAI positive et/ou historique positif

Analyses post-transfusionnelles

Pour tous les patients : RAI (3 semaines -mois)

Drépanocytaires

Phénotype : ABO/RH/KEL/FY/JK/M
Analyse moléculaire du RH
RAI

CGR phénotypés ABO/RH (D, C, E,
Compatibilisés

CGR phénotypés étendus à **FY, JK, M**

Conséquences de l'allo immunisation

Attachment of Complement on
IgG-sensitized RBCs (IgG1-3)
and IgM-sensitized RBCs

IgG-sensitized RBCs

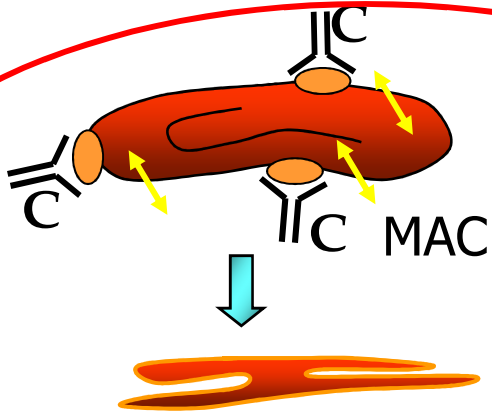
Recognition by macrophages
Through Fc γ and C receptors

Activation of Complement cascade

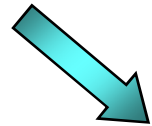


C9

MAC formation



Intravascular RBC destruction



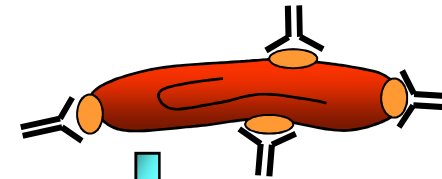
C3b

C3b

C3b

C3b

Fc receptor
C3b receptor



Fc receptor
C3b receptor

From Petz and Garraty
Immune Hemolytic Anemias
Second edition

PHAGOCYTOSIS

FRAGMENTATION

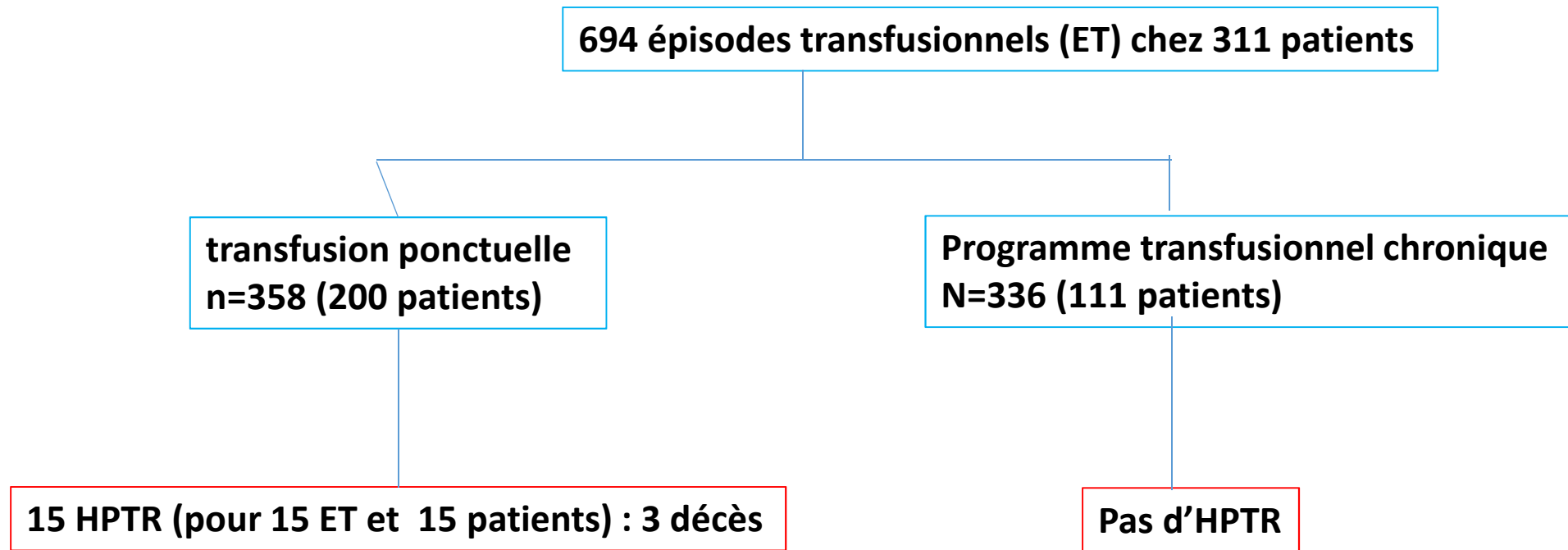
CYTOTOXICITY
(ADCC)

Extravascular RBC destruction

Hémolyse post-transfusionnelle au cours de la drépanocytose : la réaction transfusionnelle la plus grave

- Retardée: 5 à 10 jours
 - Hémolyse post-transfusionnelle retardée (HPTR /DHTR)
- Destruction des GR transfusés et des GR autologues
 - Hyperhémolyse
- Réticulopénie: aggrave l'anémie
- Présentation clinique : crise vaso occlusive
 - Explique la sous estimation/sous déclaration
- Transfusions additionnelles : exacerbent l'hémolyse
- Caractéristiques immuno-hématologiques :
 - Cause principale: allo immunisation
 - Dans 30% des cas: aucun anticorps détectable

Incidence de l'HPTR



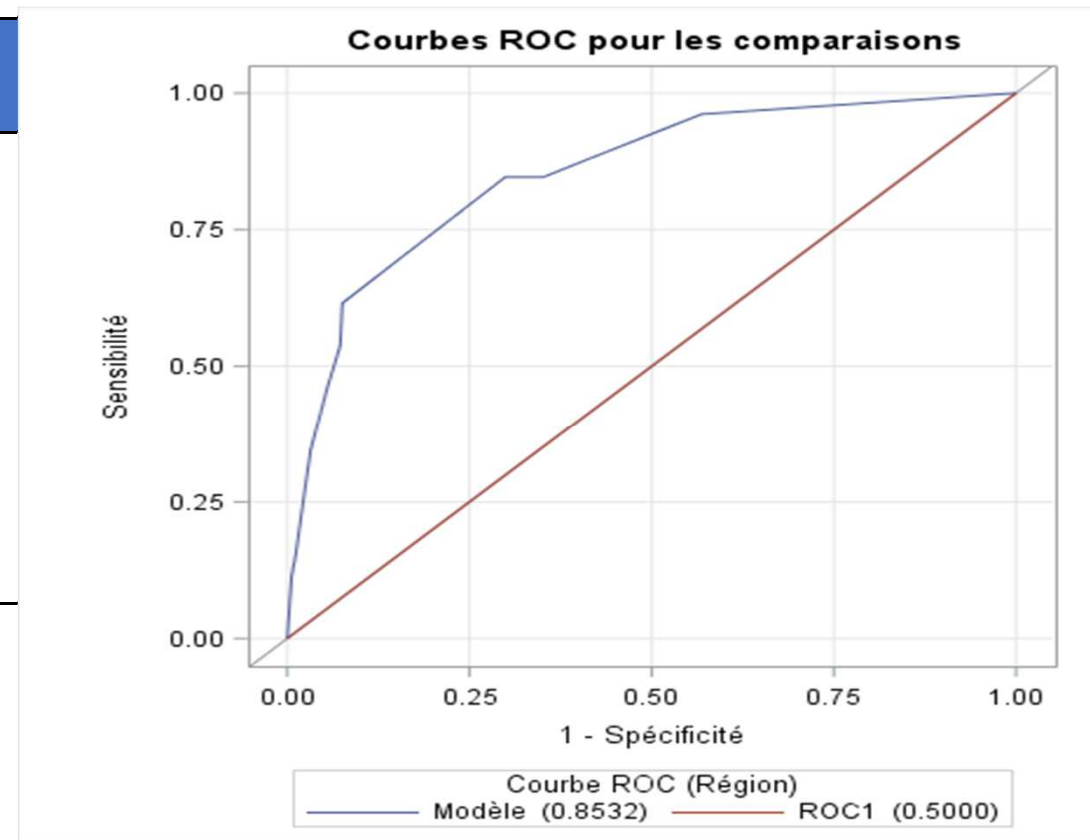
Les patients transfusés ponctuellement ont un risque significativement plus élevé d'HPTR que ceux en programme transfusionnel chronique ($p < 0.001$)

L'incidence de l'HPTR est de 4.2% par ET ponctuel (IC 95% [2.6;6.9]) et 7.7% par patient (IC 95% [4.6;12.4])

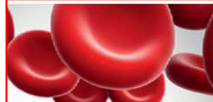
Prevention : Score prédictif d'HPTR au cours des épisodes transfusionnels ponctuels

Factors	score
Immunization history	
No immunization history	0
RH/K Ab and/or non significant Ab	5
Significant Ab	6
Previous transfused units	
≥ 12	0
< 12	8
DHTR history	5

Predictive score	DHTR	No DHTR	Total		Risk
> 14	4	4	8	PPV = 50.0%	High
[8-14]	18	99	117	NPV = 84.6%	Intermediate
< 8	4	242	246	NPV = 98.4%	Low
Total	26	345	371		



✓ Good performance of the score : $c = 0.87$ (95% CI 0.79 to 0.95, $p < 0.0001$)



From www.bloodjournal.org by guest on July 27, 2018. For personal use only.

How I Treat

How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions

France Pirenne^{1,2} and Karina Yazdanbakhsh³

¹Etablissement Français du Sang, INSERM U955, Université Paris Est Créteil, Créteil, France; ²Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Paris, France; and ³Laboratory of Complement Biology, New York Blood Center, New York, NY

**PATIENT IN
A CHRONIC PROGRAM
WITH NO HISTORY OF DHTR**

PATIENT RECEIVING EPISODIC TRANSFUSION

For all transfused patients:
 -Leukodepleted RBCs
 -Serological cross match
 -Monitoring of outcome:
 Antibody screening, DAT
 Pain, urine color, anemia
 For high risk patients :
 total Hb and HbA%

- Predictive score**
- Historical significant Abs 6
 - Historical non significant Abs and/or Rh/K 5
 - Previous transfused units <12 8
 - History of DHTR 5

Score < 8

Score [8-14]

Score > 14

Immunization status of the patient before transfusion	Low risk of DHTR	Intermediate risk of DHTR	High Risk of DHTR
No previous immunization or only Rh/K Abs and/or non major antibodies (auto, AUS*, low frequency)	Rh/K matched RBCs	**Case by case decision	Rh/K and extended matched (Fy, Jk, MNS)
At least one significant Abs FY,JK,MNS,DO, high frequency, other	Rh/K and matched to Ab specificity + if possible extended matched (Fy, Jk, MNS)	**Case by case decision	Rh/K and extended Matched (Fy, Jk, MNS) + Rituximab treatment (case by case decision)

**PATIENT IN
A CHRONIC PROGRAM
WITH NO HISTORY OF DHTR**

PATIENT RECEIVING EPISODIC TRANSFUSION

For all transfused patients:
 -Leukodepleted RBCs
 -Serological cross match
 -Monitoring of outcome:
 Antibody screening, DAT
 Pain, urine color, anemia
 For high risk patients :
 total Hb and HbA%

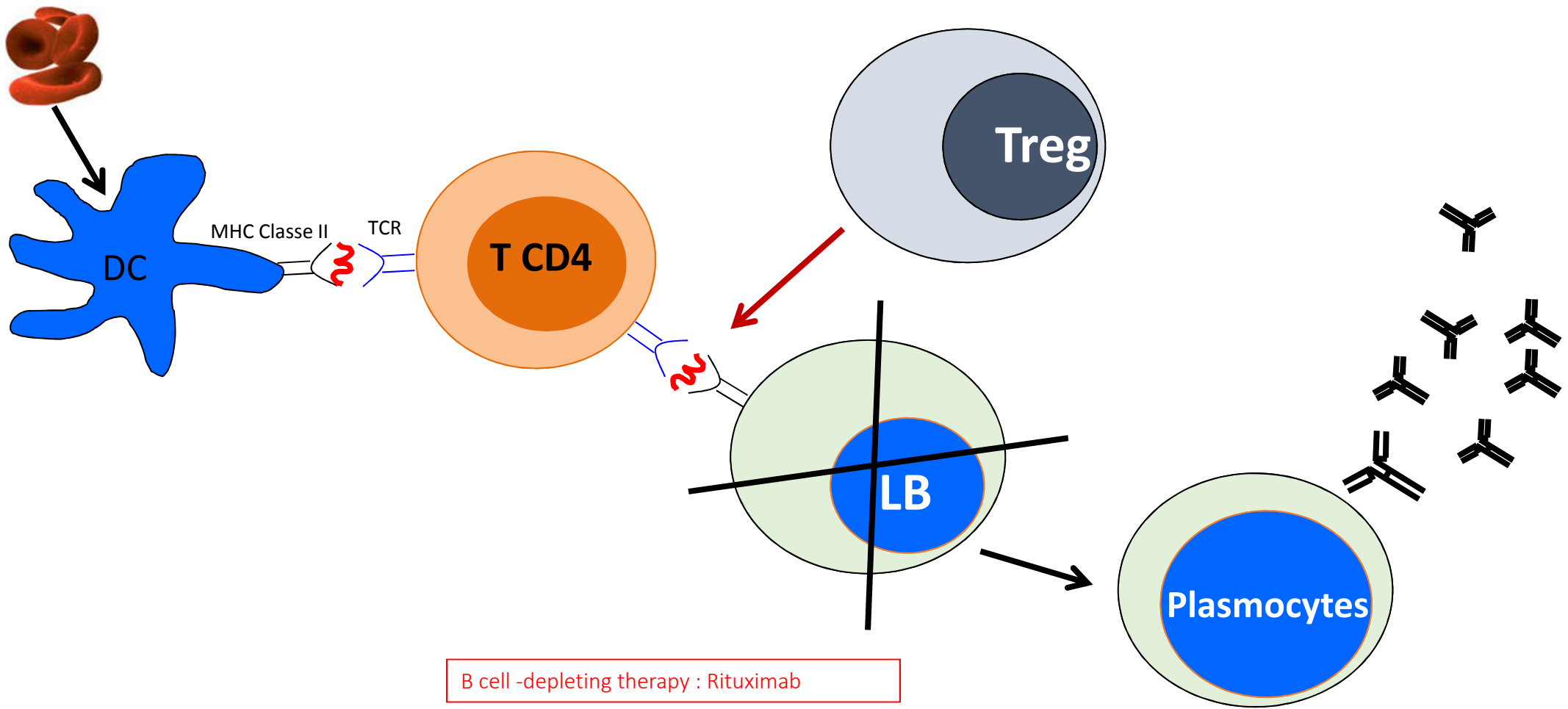
- Predictive score**
- Historical significant Abs 6
 - Historical non significant Abs and/or Rh/K 5
 - Previous transfused units <12 8
 - History of DHTR 5

Score < 8

Score [8-14]

Score > 14

Immunization status of the patient before transfusion	Low risk of DHTR	Intermediate risk of DHTR	High Risk of DHTR
No previous immunization or only RH/K Abs and/or non major antibodies (auto, AUS*, low frequency)	Rh/K matched RBCs	**Case by case decision	Rh/K and extended matched (Fy, Jk, MNS)
At least one significant Abs FY,JK,MNS,DO, high frequency, other	Rh/K and matched to Ab specificity + if possible extended matched (Fy, Jk, MNS)	**Case by case decision	Rh/K and extended Matched (Fy, Jk, MNS) + Rituximab treatment (case by case decision)



B cell -depleting therapy : Rituximab

*Noizat-Pirene, Haematologica, 2007,
Vox Sanguinis, 2015*

Conclusions

- Au cours des pathologies onco hématologiques :
 - Les protocoles transfusionnels permettent de prévenir l'allo immunisation et ses conséquences
 - La RAI post-transfusionnelle et un dossier transfusionnel à jour sont des paramètres clé de la sécurité immuno-hématologique
 - Chez les patients drépanocytaires, la mise en évidence d'une HPTR est indispensable pour mettre en œuvre des traitements adaptés, une surveillance spécifique, les protocoles transfusionnels ultérieurs.

FS-INSERM U955, Créteil

Philippe Chadebech, PhD
Benoit Vingert, PhD
David Narbey, PhD
Pr Aline Floch
Madaf Pakdaman



Centre de Référence des Syndromes
Hémolytiques Majeurs
Créteil

Pr Pablo Bartolucci
Pr Anoosha Habibi
Pr Frédéric Galactéros

Service de réanimation,
Hôpital Henri Mondor, Créteil
Pr Armand Mekonso Dessap

Service de Médecine Interne
Hôpital Henri Mondor, Créteil
Pr Marc Michel