

Aphérèse de granuleux Evolution de leur utilisation

Dr Michel RABA
Responsable délivrance EFS Auvergne Rhône-Alpes



17^E CONGRES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HEMAPHERESE
CORUM, MONTPELLIER, 7 AU 9 NOVEMBRE 2018

LES CONCENTRES DE GRANULOCYTES D'APHÉRÈSE



Les concentrés de granulocytes d'aphérèse (CGA) sont obtenus (à partir de donneurs volontaires) par centrifugation différentielle sur séparateur de cellules.

Le CGA contient (dans un volume total de 200 à 650 mL)

- au minimum $2 \cdot 10^{10}$ granulocytes
- un nombre élevé de plaquettes : 2 à $4 \cdot 10^{11}$.
- des globules rouges,
 - => respect de la compatibilité ABO (et RHK).
 - => risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire
- des lymphocytes => irradiation obligatoire

Conservation entre 20 et 24°C,
Péremption : 12 heures (réglementaire),
mais perte d'efficacité au-delà 6 heures

INDICATIONS DES CGA



La réalisation de transfusions curatives de granulocytes peut être indiquée, en complément de la chimiothérapie antiinfectieuse, chez les patients ayant réuni les trois critères suivants :

1) Sur le plan pronostique

Le pronostic doit être favorable,

Il n'est pas justifié de transfuser de granulocytes en situation d'échec du traitement de fond d'une hémopathie maligne.

Mais indications antalgiques si douleurs ++ (éthique)

2) Sur le plan hématologique

- soit une neutropénie centrale avec moins de 0,2 G/L PNN (ou 0,5 G/L), alors qu'on ne peut pas espérer une sortie d'aplasie rapide,

- soit un défaut fonctionnel documenté des polynucléaires neutrophiles (granulomatose septique).

L'utilisation des facteurs de croissance ne permet pas d'espérer un contrôle rapide de la situation.



3) Sur le plan infectieux : état sévère non contrôlé par la chimiothérapie anti-infectieuse

- **Cellulite du siège ou de la face :**

risque majeur d'extension du foyer de nécrose mettant en jeu le pronostic vital et exposant à des séquelles sévères.

- **Autres états septiques sévères :**

La gravité du tableau clinique, mettant en jeu à court terme le pronostic vital, et l'inefficacité des traitements anti-infectieux mis en œuvre doivent faire discuter au cas par cas la transfusion de CGA en cas d'état septique bactérien ou fongique documenté non contrôlé.

PRESCRIPTION CGA



Prescription de Concentrés de Granulocytes d'Aphérèse (CGA)

ETABLISSEMENT DE SANTE :

SERVICE :

Nom de naissance du patient *(Coller l'étiquette)*

Nom marital ou usuel :

Poids :

Prénom :

Sexe :

Taille :

Date de naissance :

Pathologie hématologique : Recherche d'Ac Anti-HLA (date et résultat) :

Pathologie infectieuse motivant cette prescription :

Nombre de polynucléaires circulants :

Durée prévue de l'aplasie : Sérologie CMV :

Traitement anti-infectieux en cours :

Traitement anti-infectieux depuis le :

Facteurs de croissance (date) :

Selon les recommandations de l'Afssaps 2003 « Après étude du dossier et accord du médecin responsable du conseil transfusionnel : **Prescription de Concentrés de Granulocytes d'Aphérèse (CGA) qui pourront être délivrés avant connaissance des résultats de biologie moléculaire virale (DGV HIV-HCV-«HBV»), non disponibles dans le temps de validité du CGA** alors que le produit est conforme pour toutes les autres exigences réglementaires. Dans ce cas, le médecin prescripteur doit avoir recherché le consentement éclairé du patient ou de sa famille. »





PRESCRIPTION D'1 CGA PAR JOUR PENDANT :	JOURS
DATE SOUHAITEE DE LA PREMIERE TRANSFUSION :	

J'ai bien été informé(e) des recommandations ci-dessus.
En raison des contraintes spécifiques à ce don (corticoïdes, héparine, macromolécule, procédure longue, ...) imposées au donneur, je reconnais l'absence d'autre solution thérapeutique pouvant se substituer à celle-ci, et préviendrai immédiatement l'EFS en cas de modification de la prescription et d'arrêt du protocole.

En accord avec les protocoles transfusionnels en vigueur, je souhaiterais que le CGA soit :

CMV négatif Déplasmatisé

Dans le cas d'une transfusion dont le volume est restreint :

Le volume maximal de transfusion est de : (ml)

Date :

Nom du médecin prescripteur :

Signature :

*A faire parvenir au service de distribution/délivrance de l'EFS accompagné des résultats des examens immunohématologiques et des protocoles ou consignes transfusionnels du patient.
Cette prescription doit être confirmée quotidiennement à l'EFS par le mode de transmission choisi avec le site de distribution/délivrance.*

Accord, date et visa du médecin en charge du conseil transfusionnel :

Prescription à communiquer au site préleveur accompagnée de l'entête du dossier transfusionnel.

PRÉLÈVEMENT DES CGA



3 régions prélèvent CGA : IdF, BFC et NdF

Convocation sur fichier de donneurs d'aphérèse, de moins de 50 ans avec voies d'abord bilatérales et absence de CI aux corticoïdes, à l'héparine et à l'HEA. Interrogatoire la veille

Ce donneur stimulé par corticoïde dans le but d'augmenter sa concentration sanguine en granulocytes (prise per os de corticostéroïdes la veille midi + la veille au soir, éventuellement complétée par injection IV de corticostéroïdes juste avant le prélèvement).

Durée du don :# 3 heures => disponibilité 1/2 journée

Pendant la centrifugation dans le séparateur de cellules, un agent de sédimentation (solution macromoléculaire) est utilisé pour faciliter l'individualisation et le prélèvement de la couche granulocytaire, en favorisant la sédimentation des globules rouges.

EXPEDITION TRANSPORT RÉCEPTION DÉLIVRANCE TRANSFUSION



La vitesse de la transfusion doit être lente (2 heures), en raison du risque de leucostase pulmonaire.

Une voie d'abord centrale peut être utilisée si elle est disponible. Les transfusions de granulocytes doivent être réalisées sous surveillance médicale étroite, pendant et après l'acte transfusionnel.

La transfusion de granulocytes doit être réalisée le plus à distance possible (au moins 2 heures) de la perfusion d'amphotéricine B.

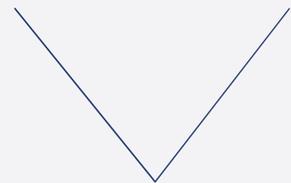
SUIVI



Une radiographie de thorax, recommandée avant transfusion, contrôlée également après transfusion s'il existe des symptômes respiratoires, permet de surveiller l'état pulmonaire et de juger d'une détérioration après la transfusion

Nécessité d'un contact quotidien avec le service clinique , en particulier le matin avant le prélèvement pour confirmer le don , en fonction de l'évolution clinique : favorable (sortie d'aplasie) ou défavorable.

Ne pas prélever inutilement un donneur



CAS CLINIQUE

CONTEXTE PATHOLOGIQUE



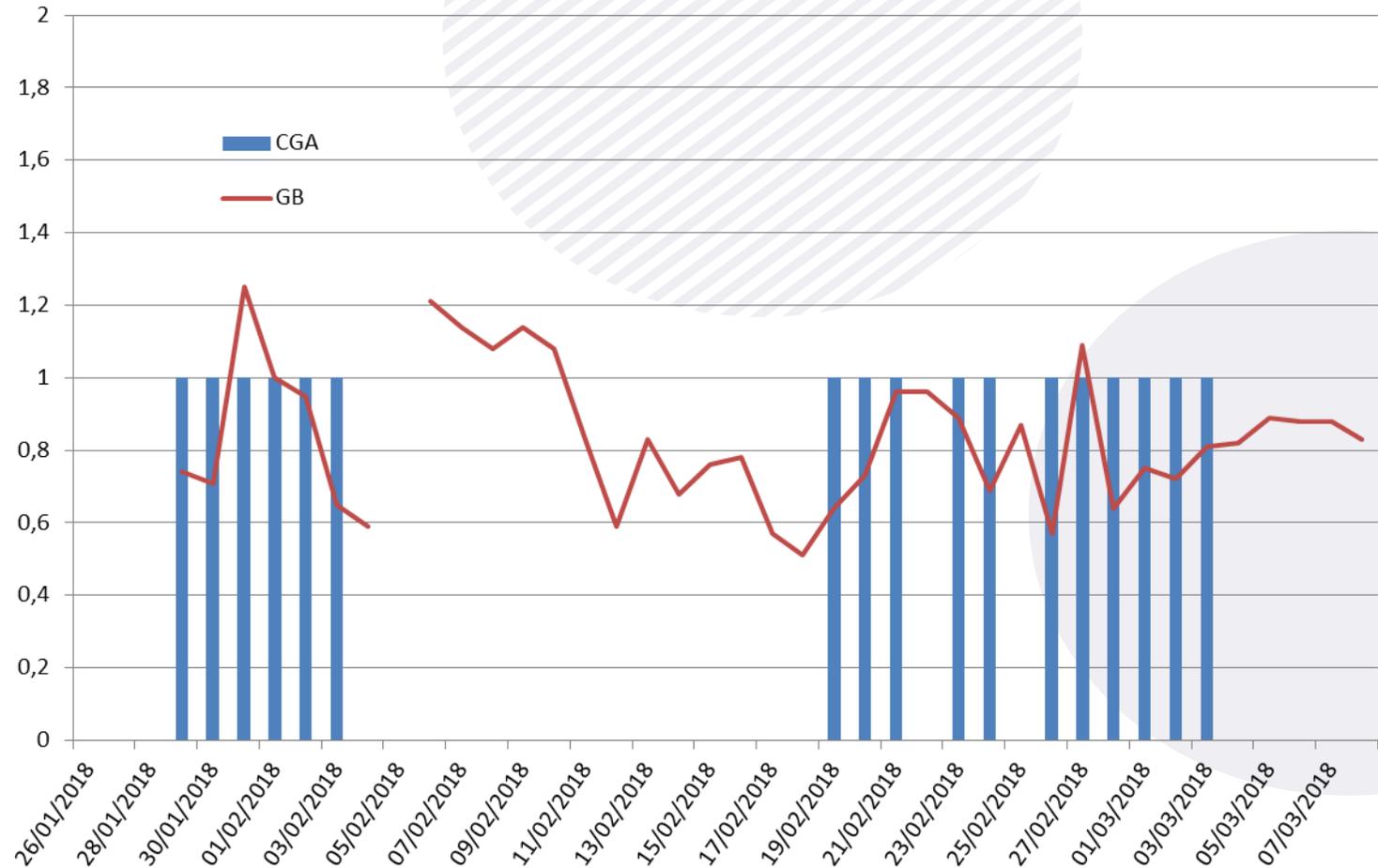
Patient de 43 ans

- . **Diagnostic de LGL a été porté en 2008**
- . **Neutropénie importante, devenue chronique.**
- . **Plusieurs épisodes de cellulite avec infiltration de la paroi rectale et micro-abcès péri-rectaux.**
- . **Transfusions de 6 CGA en janvier 2018 avec nette amélioration locale.**
- . **Mis sous Tofacitinib en février 2018, mais sans efficacité.**
- . **Récidive Cellulite nécrotico-extensive torpide**
- . **Nouvelle indication de CGA en février : 11 CGA**
- . **Nouvelle indication fin mai : 4 CGA**
- . **Permet une mise à plat chirurgicale**

PHOTO CELLULITE



SÉRIES DE CGA



CELLULITE APRÈS CGA ET REPRISE CHIRURGICALE



DECISION DE GREFFE DE CSH

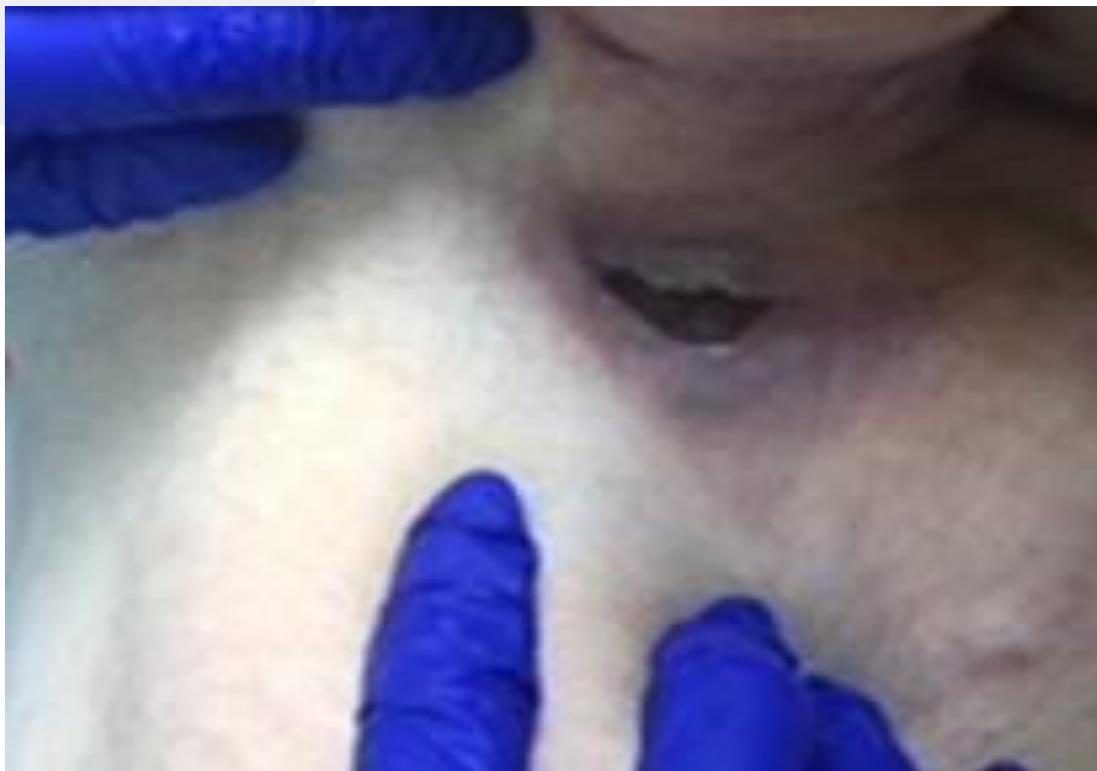


- **Sans nouvelle perspective thérapeutique, décision de réaliser une greffe de cellules Souches Hématopoïétiques « de sauvetage » pour éviter une rechute de sa maladie hématopoïétique**
- **Donneur fichier 10/10 a été retenu**
- **Greffe programmée le 05/07/18, entrée dans le service le 27/06/18**
- **Conditionnement non myéloablatif (protocole FB2 CSP Pheno)**
 - **Busilvex (3,2 mg/kg/J) 1-02/07/2018**
 - **Fluda (30 mg/m²) 29-30-1-2-03/07/2018**
 - **Ciclo (A partir de J-3)**
 - **EDX J 3 J5**



- **Problème est la persistance de cette cellulite, améliorée mais pas guérie, il n'y a pas de cicatrisation.**
- **Patient est toujours sous antibiothérapie large spectre mais avec des germes hospitaliers multi résistants : (K. Pneumoniae, Pseudomonas, Enterobacter, ...**
- **Réunion de concertation avec référents EFS et cliniciens**
- **Validation de l'indication de CGA pendant la période de la greffe, avec un planning comportant une transfusion de CGA un jour sur deux, jusqu'à la sortie d'aplasie.**
- **Prélèvements réalisés en priorité par le site de Besançon, avec complément par les sites de IdF.**

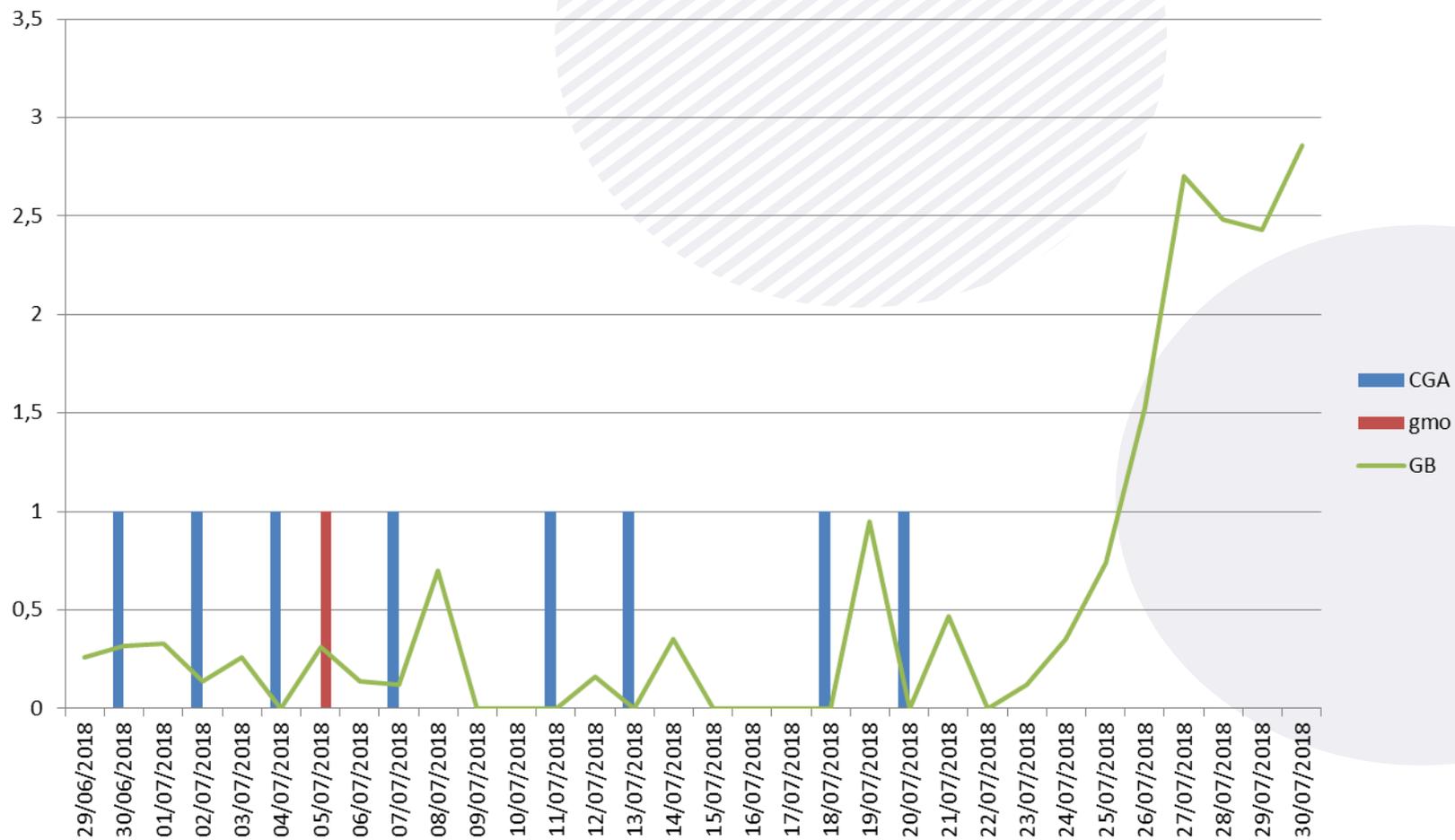
LÉSIONS ET ANTIBIOGRAMME



ATB

	Enterobacter cloacae ssp. cloacae		Pseudomonas aeruginosa	
	CMi	E-test (mg/l)	CMi	E-test
Ampicilline	R			
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	R			
Ticarcilline	R			
Ticarcilline + Ac. Clav	R		R	
Pipéracilline	R		R	
Pipéracilline + Tazobactam	R		R	
Céfalotine	R			
Céfuroxime	R			
Céfoxitine	R			
Céfotaxime	R			
Ceftriaxone	R			
Ceftazidime	R		S	
Céfépime	R		S	
Aztréonam	R		R	
Imipénème			R	
Meropeneme			R	
Gentamicine	R		S	
Tobramycine	R		S	
Amikacine	R		S	
Chloramphénicol	R			
Ofloxacine	R			
Ciprofloxacine	R		I	
Lévofloxacine	R		R	
Moxifloxacine	R			
Acide Nalidixique	R			
Cotrimoxazole	R		R	
Colistine	S			
Fosfomycine (Etest)	R			
	E-test : 256			
Colistine (Etest)	S			
	E-test : 0.250			

EVOLUTION NF



EVOLUTION CLINIQUE



L'évolution a été très favorable, prise de greffe, sortie d'aplasie et sortie du service le 09/08, revu en hôpital de jour avec une disparition des lésions de cellulite

Revu le 29/10 (J116) , va parfaitement bien, disparition des lésions

Aura reçu **29 CGA**

PHOTO SEPT 2018 (BOURGEON CHARNU , CICATRISATION)



CONCLUSION



Les indications de transfusions de granulocytes doivent rester rares et nécessitent concertation et consensus après vérification des critères d'inclusion

Néanmoins, la fréquence de prescription est corrélée à l'intensification des traitements, à l'induction de cytopénies profondes et longues, suivis souvent d'une immunosuppression sévère et prolongée. Ces différentes situations induisent une grande fragilité avec infections sévères difficilement maîtrisables par des moyens conventionnels.

PERSPECTIVES



Séparateur actuel (Spectra) date des années 90...

Absence d'autre séparateur adapté au prélèvement PN

Absence d'AMM pour l'utilisation d'héparine, de corticoïdes et d'HEA, dans cette indication (prélèvement donneur sain) => risque en cas d'incident

Avenir (2019?) les CGA seront remplacés par des mélanges de CLP

A évaluer...