



LYMPHOPÉNIES ASSOCIÉES AUX APHERÉSES PLAQUETTAIRES

Pascale Richard – SFH 9 Novembre 2021

Risque de lymphopénie chez les donneurs de plaquettes

1981 : Sur H-30 : spoliation de 30% des lymphocytes circulants par procédure . Parmi 10 donneurs réguliers (1/sem) sur H-30, 20% présentent une lymphopénie. *Koepke JA et al. Transfusion. 1981;21:59–63.*

1982 : Diminution du nombre de lymphocytes (-23%), des lymphocytes T (-25%) et B (-43%). *Senhauser et al. Transfusion. 1982;22:302-304.*

1985 : 18,6% des donneurs réguliers ont une lymphopénie, avec un effet cumulatif. *Robbins et al. Clin Lab Haemat. 1985, 1, 225-230.*

→ Conséquences de la lymphopénie observée débattues

1986 : Tout comme Senhauser, diminution des CD4+, des CD8+, du ratio CD4/CD8, du taux d'Ig, de la réponse aux mitogènes et alloantigènes, mais Pas d'effet clinique. *Matsui et al. Transfusion. 1986;26:446-452.*

→ Recommandation FDA d'informer les donneurs d'aphérèse d'un risque de lymphopénie dont les conséquences sont inconnues

ARRIVEE DES SEPARATEURS DE DEUXIEME GENERATION



Milieu des années 80 :

La nouvelle génération de séparateurs permet une leucoréduction en ligne, avec restitution des GB au donneur.

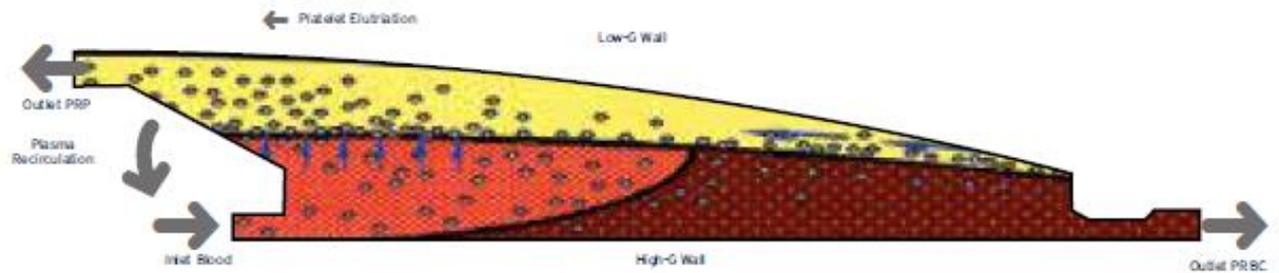
Après 24 dons/an, le nombre de lymphocytes spoliés devient inférieur à la perte lors d'un seul don de ST.

➔ **Abrogation de la recommandation d'information en 2007**

ARRIVEE DES SEPARATEURS DE DEUXIEME GENERATION



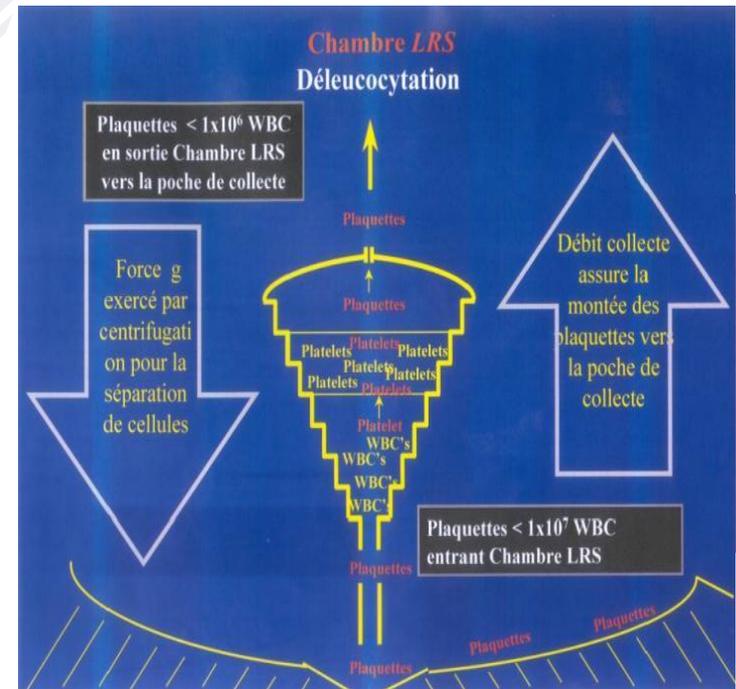
AMICUS



ARRIVEE DES SEPARATEURS DE DEUXIEME GENERATION



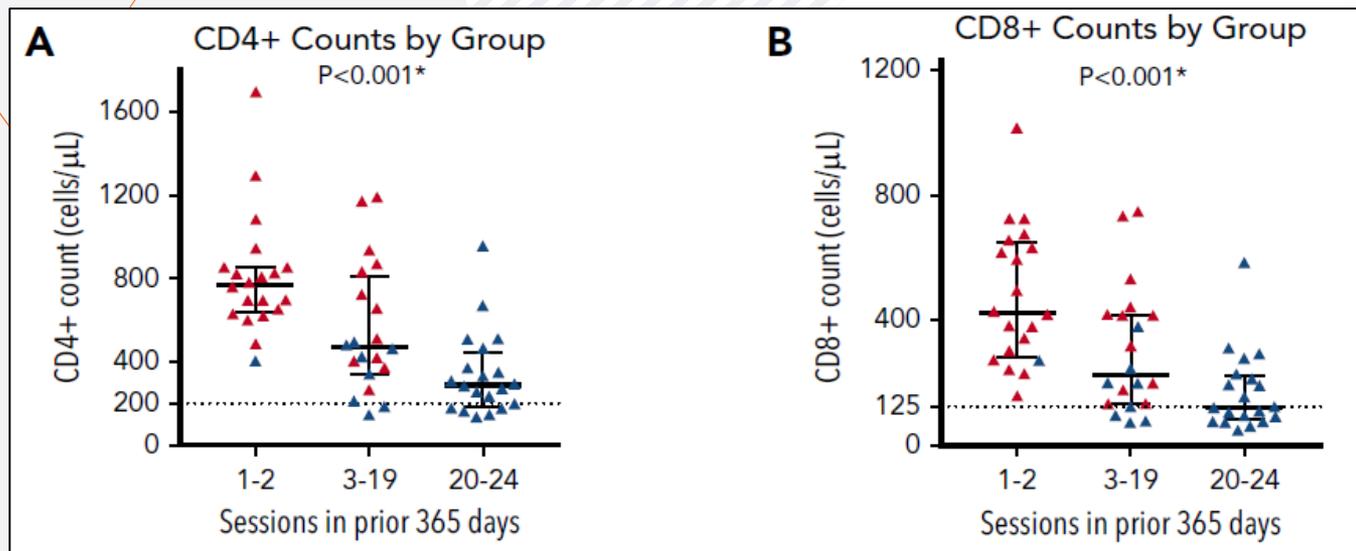
TRIMA



Plateletpheresis-associated lymphopenia in frequent platelet donors

Gansner JM et al. Blood. 2019;133:605–614.

- Découverte fortuite d'une lymphopénie sévère < 200 CD4+/ μ L chez 2 donneurs réguliers d'aphérèse donnant sur Trima
- Etude sur 60 donneurs répartis en 3 groupes (20/groupe) en fonction du nombre de dons sur une période de 365 jours



Plateletpheresis-associated lymphopenia in frequent platelet donors

Gansner JM et al. Blood. 2019;133:605–614.

- Baisse des CD4+ et des CD8+ chez les donneurs du groupe 3 (20-24 dons au cours des 365 derniers jours)
- Baisse significative au-delà de 50 dons cumulés sur une période de 20 ans
- Diminution pouvant être profonde (<200 CD4+/ μ l) : 0/20 groupe 1; 2/20 groupe 2; 6/20 groupe 3)
- Pas d'impact sur la diversité du répertoire des récepteurs T
- Donneurs en bonne santé!!

Plateletpheresis-associated lymphopenia in frequent platelet donors

Gansner JM et al. Blood. 2019;133:605–614.

- Diminution des lymphocytes T parfois profonde, avec un effet cumulatif dose-dépendant
 - Sans conséquence clinique apparente
 - De mécanisme inconnu (LRS?)

CD4+ T-cell lymphopenia in frequent platelet donors who have ceased platelet donation for at least 1 year

Rahmani M et al. Transfusion. 2019;59:1644-1649.

- 15 donneurs ayant cessé de donner depuis plus de 12 mois, ayant réalisé plus de 24 aphérèses sur une période de 365 jours entre 2011 et 2017
- CD4+ < 200/ μ l chez 2/15 donneurs
- CD4+ entre 200 et 300/ μ l chez 3/15 donneurs
- Pas d'infections opportunistes, pas de fréquence accrue des cancers

➔ Une lymphopénie profonde et durable

➔ Sans conséquence clinique apparente

Severe CD4+ T-cell lymphopenia is not observed in frequent plateletpheresis donors collected on the Fenwal Amicus

Gansner JM et al. Transfusion. 2019;59:2783-2787.

- 30 donneurs ayant réalisés plus de 24 aphérèses sur une période de 365 jours sur Amicus
- CD4+ < 200/ μ l chez 0/30 donneurs (versus 30% dans la série publiée sur Trima)
- CD4+ entre 200 et 300/ μ l chez 1/30 donneurs

➔ **Le rôle de la rétention des lymphocytes sur la chambre LRS de la Trima est évoqué**

Frequent platelet donation is associated with lymphopenia and risk of infections: A nationwide cohort study

Zhao et al. *Transfusion*. 2020;1-10.

- Croisement de la base de donnée SCANDAT 3-S et la base de données nationale des patients en Suède
- 74.408 donneurs d'aphérèse (plasma inclus): 3 groupes d'exposition selon la fréquence des dons sur séparateur avec LRS (Trima ou Cobe) (70% ayant cessé de donner depuis plus d'un an)

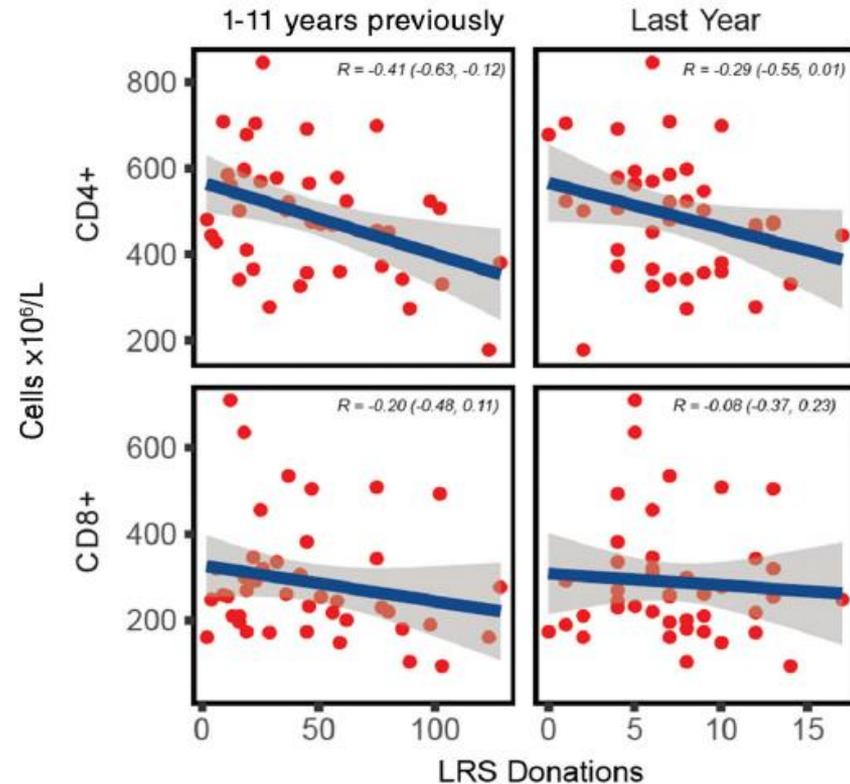


FIGURE 3 CD4+ and CD8+ T-cell counts in frequent apheresis donors. The horizontal axis shows number of LRS donations between 1 and 11 years previously (left) and LRS donations in the past year (right). Blue line depicts mean and the gray band depicts 95% CI for the mean. R depicts the Pearson correlation (95% CI) [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Frequent platelet donation is associated with lymphopenia and risk of infections: A nationwide cohort study

Zhao et al. *Transfusion*. 2020;1-10.

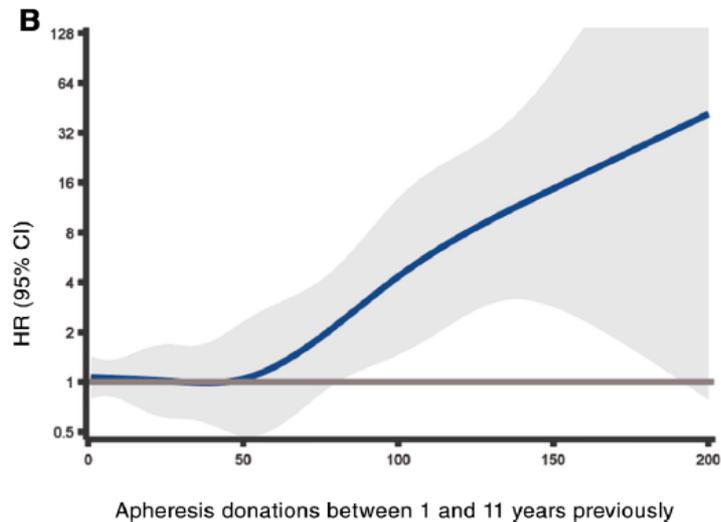
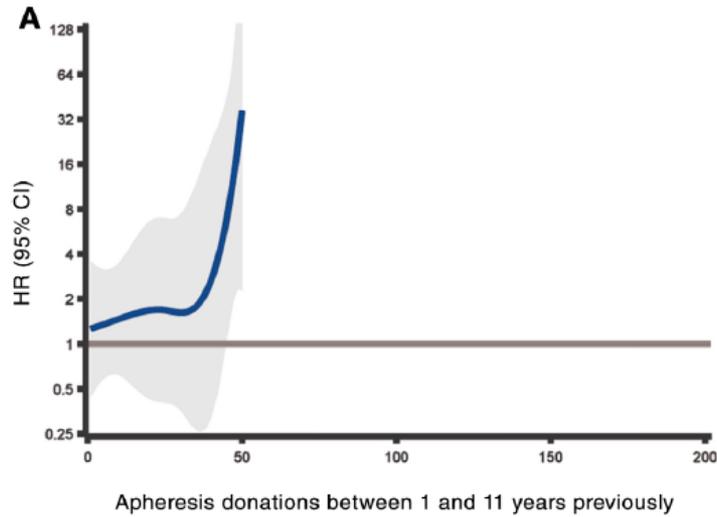


FIGURE 2 Risk of infections comparing LRS donations to non-LRS donations, in relation to number of past donations between 1 and 11 years previously modeled as a restricted cubic spline. A, Immunosuppression-related infections. B, Common bacterial infections. The range of the y axes is restricted to 128 for legibility [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Frequent platelet donation is associated with lymphopenia and risk of infections: A nationwide cohort study

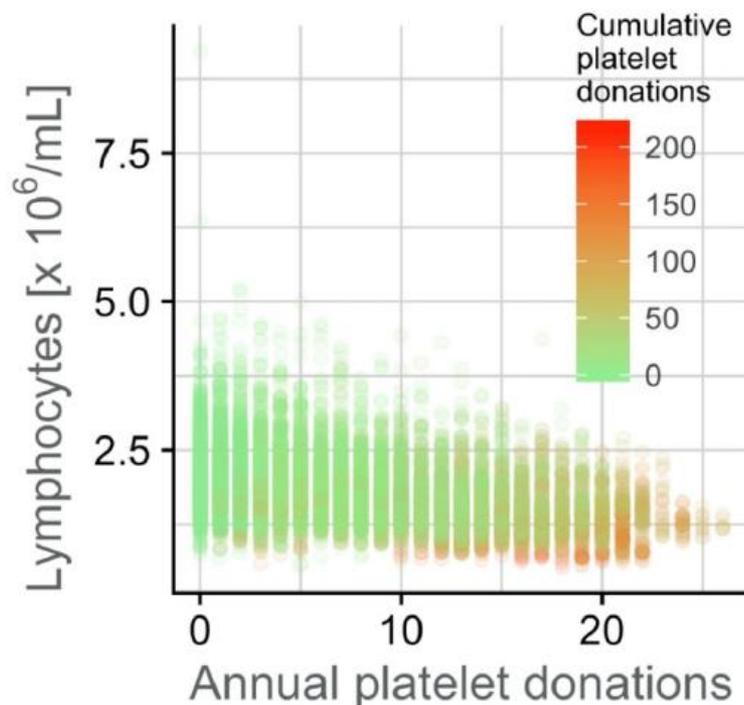
Zhao et al. Transfusion. 2020;1-10.

- Diminution des lymphocytes T avec un effet cumulatif dose-dépendant
- Risque d'infection majoré
 - Significatif au-delà de 45 dons pour les infections de type viral (Varicelle, Zona, HSV) et 80 pour les infections bactériennes
 - Retardé (12 ans)

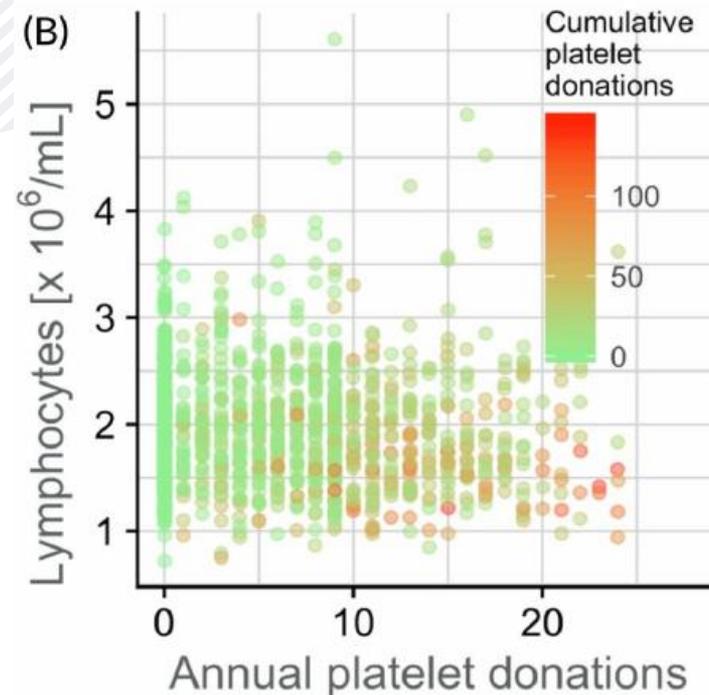
Total platelet donation count and donation frequency are determinants of plateletpheresis-associated lymphopenia

Thuer et al. *Transfusion*. 2021; DOI: 10.1111/trf.16666.

- 819 donneurs ayant donné depuis 2016 sur séparateurs avec LRS/1011 donneurs ayant un passé sur séparateur sans LRS : dose dépendance en fonction du nombre total de dons (plutôt qu'en fonction du nombre annuel de dons)



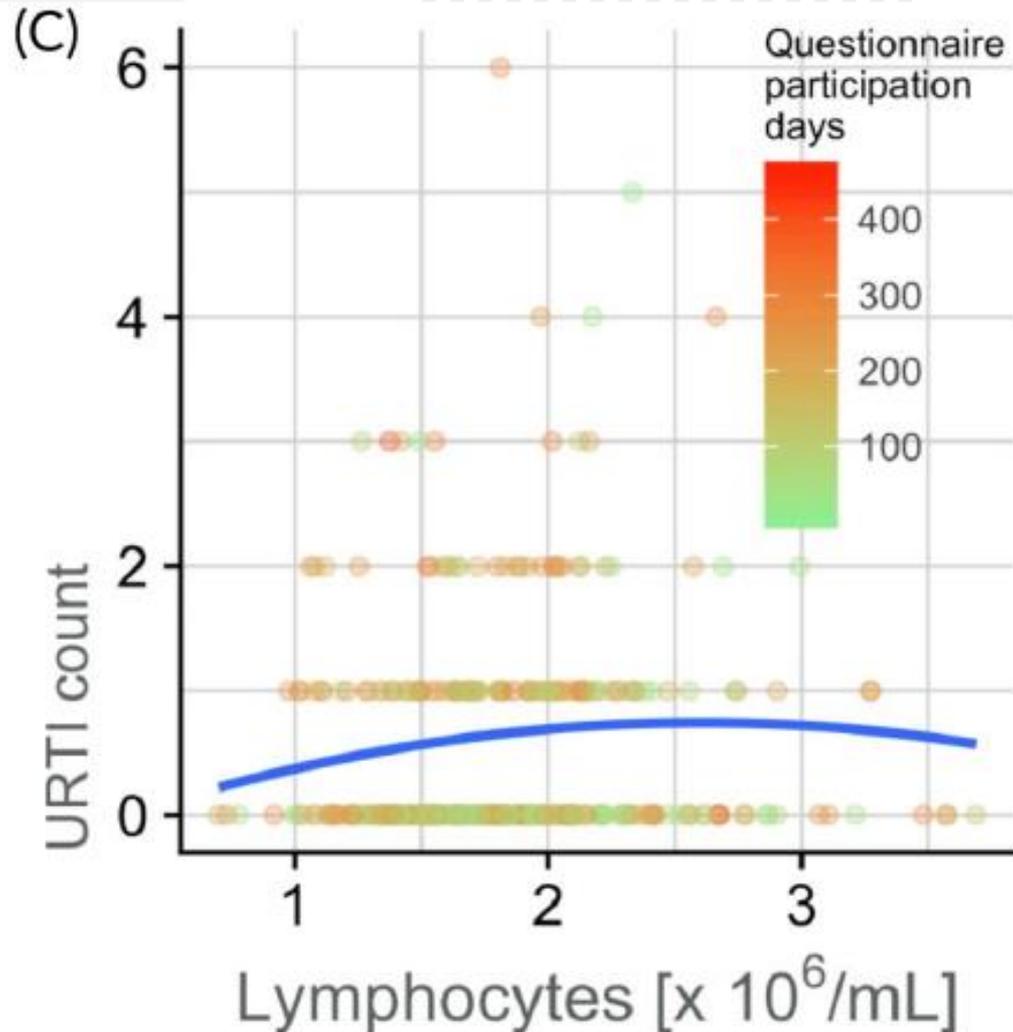
LRS



Non LRS

Total platelet donation count and donation frequency are determinants of plateletpheresis-associated lymphopenia

Thuer et al. *Transfusion*. 2021; DOI: 10.1111/trf.16666.



➤ Pas de lien entre la survenue d'infections respiratoires hautes et le taux de lymphocyte

Total platelet donation count and donation frequency are determinants of plateletpheresis-associated lymphopenia

Thuer et al. Transfusion. 2021; DOI: 10.1111/trf.16666.

- ➔ Un effet dose dépendant, quel que soit le type de séparateur, même si plus marqué pour les donneurs LRS
- ➔ Pas de lien entre la survenue d'infections respiratoires hautes et le taux de lymphocytes

LYMPHOPENIES ASSOCIEES AUX DONNS DE PLAQUETTES



CE QUE L'ON SAIT

- ⇒ 30% des donneurs qui donnent souvent peuvent présenter une diminution sévère des lymphocytes B, notamment des CD4+
- ⇒ Cette déplétion peut être profonde et durable (observée même si pas de don depuis plus d'un an) mais s'atténue avec le temps
- ⇒ Il pourrait y avoir un lien entre lymphopénie en CD4 + et des infections bactériennes, virales (zona). Ces conclusions questionnent.
- ⇒ Ce phénomène pourrait également être observé, mais moins prononcé, chez les donneurs prélevés sur Amicus (Gansner et Thuer résultats contradictoires)

LYMPHOPENIES ASSOCIEES AUX DONS DE PLAQUETTES

LES QUESTIONS



- ⇒ Mécanisme ? LRS ? Mais peut être aussi observé sur Amicus.
- ⇒ Impact sur les lymphocytes circulants (3% des lymphocytes totaux) mais quel impact sur le pool lymphocytaire total?
- ⇒ Importance clinique sur la santé des donneurs? Les $CD4+ < 200/\mu l$ interrogent mais Rôle dans les infections semble émerger mais quid vis-à-vis des cancers/hémopathies? De la mortalité CV?
- ⇒ Quel impact des évolutions technologiques ? V7 versus V6 (rend 80% des lymphocytes retenus dans le LRS par rapport à la V6) Impact de l'utilisation de la fonction rinse back (30 ml de plasma supplémentaire, utilisé pour la purge de la LRS?)
- ⇒ Quelle méthodologie pour suivre les donneurs perdus de vue et détecter les effets à long terme?

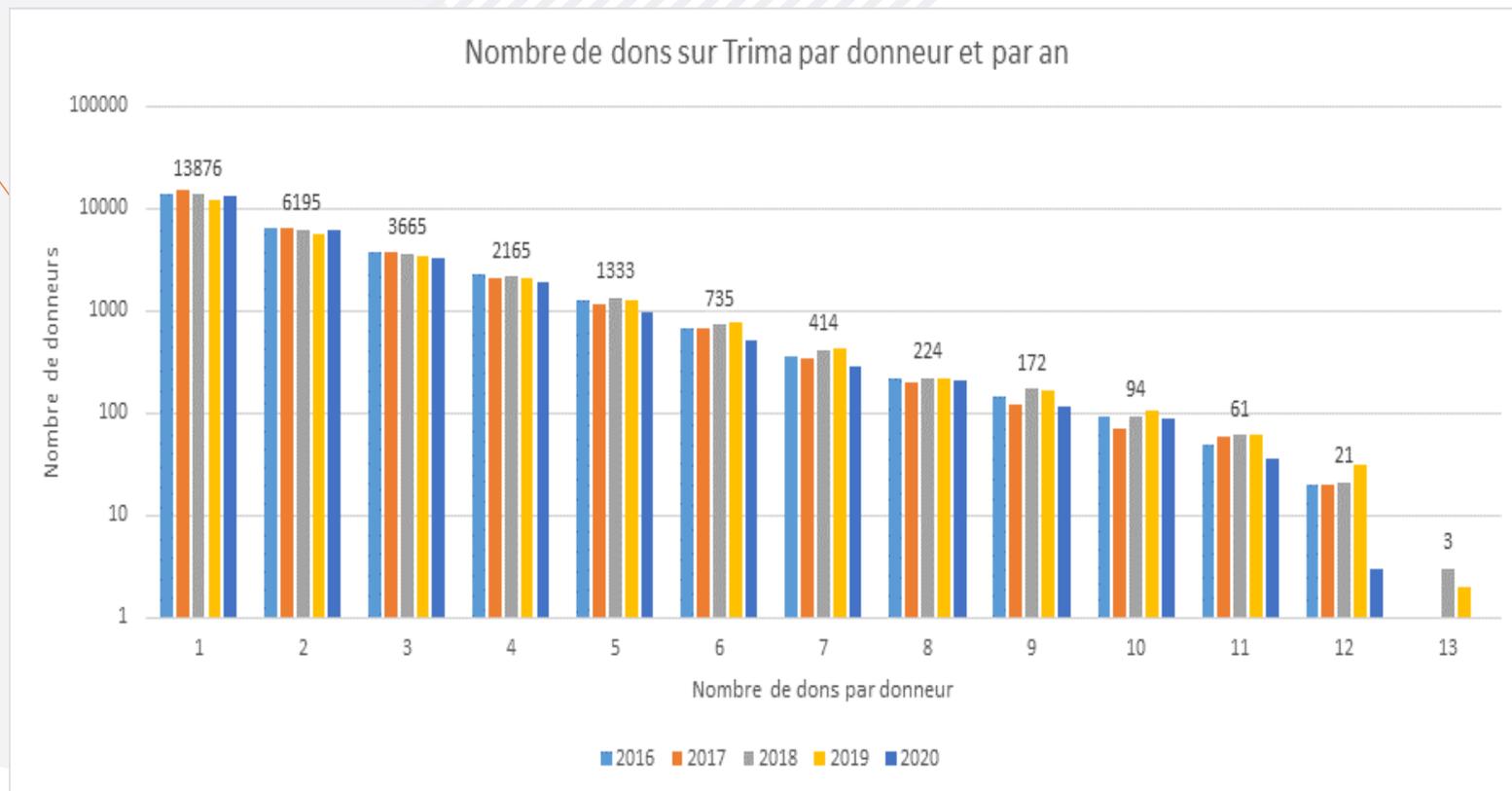
LYMPHOPENIES ASSOCIEES AUX DONNS DE PLAQUETTES



LES QUESTIONS

⇒ Quel impact chez les donneurs en France?

➤ Nombre annuel de dons limité à 12



LYMPHOPENIES ASSOCIEES AU DON DE PLAQUETTES



Données issus des automates de numération utilisés en QBD

Taux de lymphocytes (G/L)

Type de don	Nombre	Moyenne	Médiane	Ecart type	Moyenne +/- 2 ET	Nbre avec lympho < 1,0	En %
Sang total	1141	2,445	2,370	0,689	[1,07 ; 3,82]	3	0,26%
Plasma	321	2,012	1,920	0,597	[0,82 ; 3,11]	5	1,56%
Plaquettes	2411	1,843	1,78	0,532	[0,77 ; 2,91]	62	2,57%

LYMPHOPENIES ASSOCIEES AU DON DE PLAQUETTES



➤ De mai à septembre 2021 : sondage exploratoire

	nb de dons
TOTAL lympho \leq 0,8 G/L	137
TOTAL lympho \leq 0,8 G/L avec immunophénotypage	80
CD4 < 200	9
CD4 [200-300]	34
CD4]300-500]	36
CD4 >500	1

LYMPHOPENIES ASSOCIEES AU DON DE PLAQUETTES



- ➔ Enjeu de sécurité pour les donneurs ?
- ➔ Ou anomalie biologique sans conséquence?



- Nécessité d'études cliniques pour quantifier et comprendre
- Suivi prospectif des donneurs de la file active
- Suivi des donneurs perdus de vue?