

Allo-immunisation anti-érythrocytaire et syndromes myélodysplasiques

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



France Pirene
Université Paris Est Créteil
INSERM U955
Etablissement Français du Sang

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Patients poly transfusés : conséquences de l'allo immunisation anti érythrocytaire

- Impasse transfusionnelle
- Mauvais rendement transfusionnel
- Développement d'auto anticorps
- Hémolyses post transfusionnelles pouvant mettre en jeu le pronostic vital

Facteurs de risques d'allo immunisation

- Le polymorphisme des groupes sanguins
- Un état inflammatoires du patient (*Hendrickson JE, 2006*)
- Des expositions fréquentes aux CGR
 - Mais il existe **un seuil d'exposition** à partir duquel un patient qui ne s'est pas immunisé, ne s'immunisera plus (avec des exceptions qui confirment la règle ...)
 - Avant d'atteindre ce seuil, on ne peut rien conclure sur le statut de haut et bas répondeur d'un patient
- Des facteurs immuno génétiques associés au statut de haut et bas répondeur au cours de la drépanocytose (*Hendrickson, 2020; Elayeb, 2017, Vingert, 2015, Tamagne, 2021, Yazdanbakhsh, 2020, Castilho, 2015.....*)

Facteurs de risques d'allo immunisation au cours des SMD

Aucune étude immunogénétique sur allo immunisation et SMD mais de nombreuses études sur la dérégulation immunitaire

> *Acta Haematol.* 2012;128(3):178-82. doi: 10.1159/000339498. Epub 2012 Aug 10.

Patients with early-stage myelodysplastic syndromes show increased frequency of CD4⁺CD25⁺CD127(low) regulatory T cells

Claudio Fozza¹, Francesco Longu, Salvatore Contini, Antonio Galleu, Patrizia Virdis, Silvana Bonfigli, Marco Murineddu, Attilio Gabbas, Maurizio Longinotti

Quelles conséquences pour l'allo immunisation ????

IL-17-producing CD4⁺ T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome

Shahram Y. 2009 *British Journal of Haematology*, **145**, 64–72

Où se situe le risque d'allo immunisation des SMD en Hématologie

Drépanocytose

Thalassémies

SMD

**Pathologies Onco-Hémato
Avec immuno suppression**



Différences entre donneurs et receveurs ++++
Maladie inflammatoire (acute events) ++++
Exposition fréquente ++

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

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

Les antigènes les plus immunogènes

RH : D, C, E, c, e
KEL : K

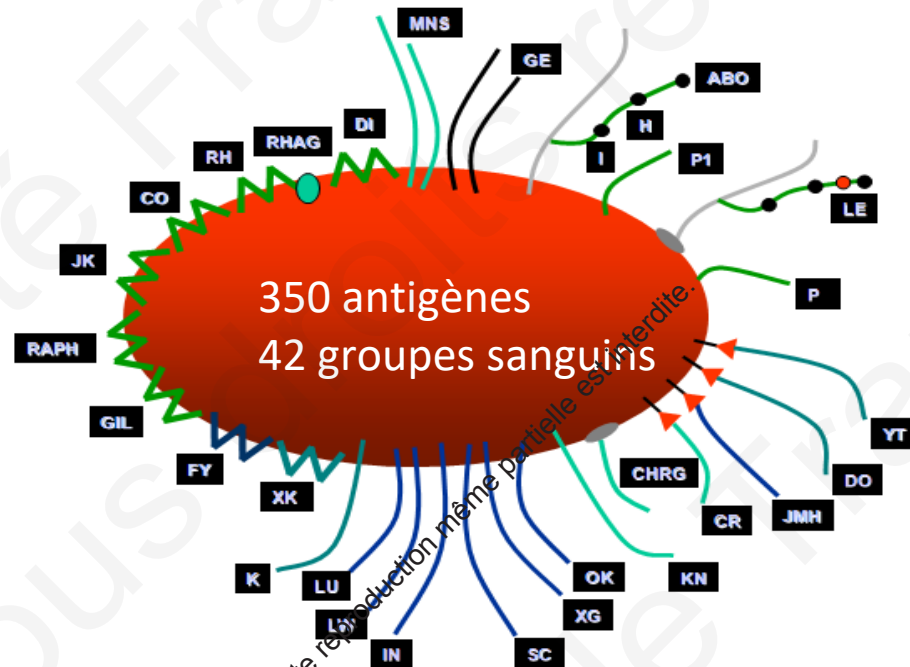
Puis

FY
JK
MNS

**Moins immunogènes mais anticorps
associés dangereux**

Et surtout évanescents

**Disparition après primo immunisation
Restimulation fréquente**



Recommandations HAS Transfusion de Globules Rouges 2014

AE

Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé RH-KEL1 » dans les situations suivantes, avec pour objectif de prévenir l'apparition d'allo-anticorps :

- femmes, de la naissance jusqu'à la fin de la période procréatrice ;
- patients atteints d'hémoglobinopathies ;
- patients atteints d'affections chroniques dont la survie prolongée est conditionnée par des transfusions itératives de CGR comme dans les myélodysplasies ;
- patients présentant un groupe sanguin rare.

**COMPATIBILITE D, C, E, c, e et K
CGR phénotypés RH/K**

Accord d'experts

AE

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les données sur allo immunisation et SMD

- Des données internationales mais des protocoles transfusionnels non comparables à ceux de la France

- Des études portent sur de grosses cohortes de patients, **mais**

- CGR pas toujours déleucocytés
- Compatibilité ABO/D le plus souvent versus ABO/D et E, C, e, c et K (reco HAS)

Sanz *et al*, Transfusion, 2014 : CGR compatibles ABO/D : incidence 11% avec 62% d'Ac RH

Lin *et al*, Vox Sanguinis, 2017 : passage d'une incidence de 23% (compatibles ABO/D) à 11% (compatibles ABO/DCEce/K)

- Peu de données en France sur l'incidence de l'allo immunisation au cours des SMD !

Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes Montcharmont et al, 2019

Table 1 Adverse transfusion reactions observed in transfused patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndrome from 1 January 2010 to 30 June 2016 in the Auvergne-Rhône-Alpes region

Type of adverse transfusion reaction	Aplastic anaemia (70 ^a)	Myelodysplastic syndrome (193)	Auvergne-Rhône-Alpes (7174)
Febrile non-haemolytic transfusion reaction	23 (33.0 ^b)	56 (29.0)	1767 (24.6)
Post-transfusion red blood cell alloimmunization	12 (17.1)	43 (22.3)	2346 (32.7)
Allergic reaction	14 (20.0)	33 (17.1)	978 (13.6)
Suspected transfusion-transmitted bacterial infection	5 (7.1)	16 (8.3)	693 (9.7)
Transfusion-associated circulation overload	3 (4.3)	8 (4.1)	237 (3.3)

^aNumber of adverse transfusion reactions.

^bPercentage.

Cette étude ne donne pas l'incidence de l'allo-immunisation au sein des patients avec MDS

Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes

Montcharmont et al, 2019

Anticorps retrouvés :

Anti-Jka : 9 cas

Anti-E : 11 cas dont 9 au décours de transfusion de plaquettes

Anti-K : 2 cas

Conséquence de l'allo immunisation : auto anticorps

- Auto-anticorps au cours des transfusions et de l'allo immunisation
 - *Garraty, Transfusion, 2004; Singer, Blood, 2000; Noizat-Pirenne, Haematologica, 2007; Young, Transfusion, 2004*
- Conséquences
 - Délai dans la mise à disposition des CGR : techniques pour sécuriser la RAI
 - Rendement transfusionnel diminué , augmentation des besoins en CGR

Conséquences de l'allo immunisation

Myelodysplastic syndromes

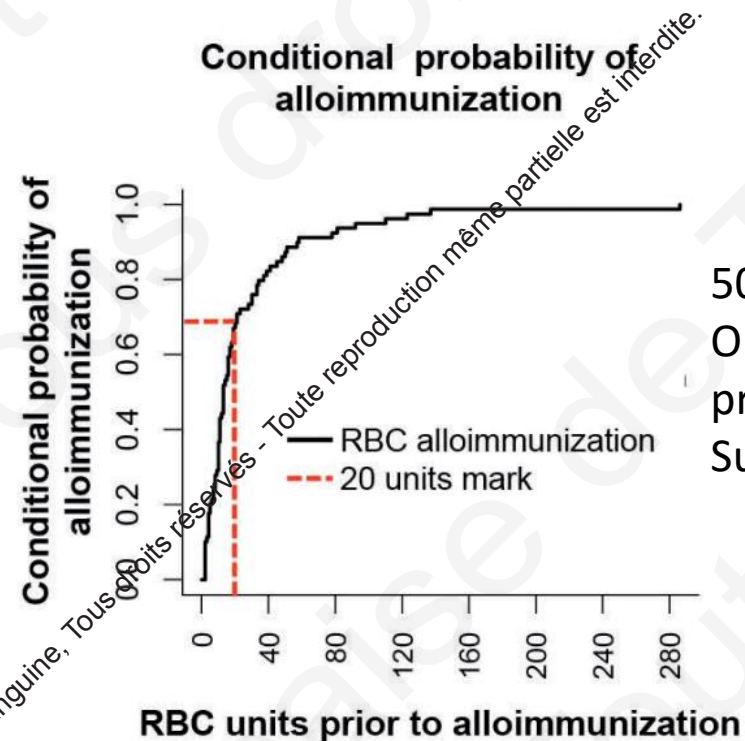
Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome

Haematologica 2017
Volume 102(12):2021-2029
Deepak Singhal

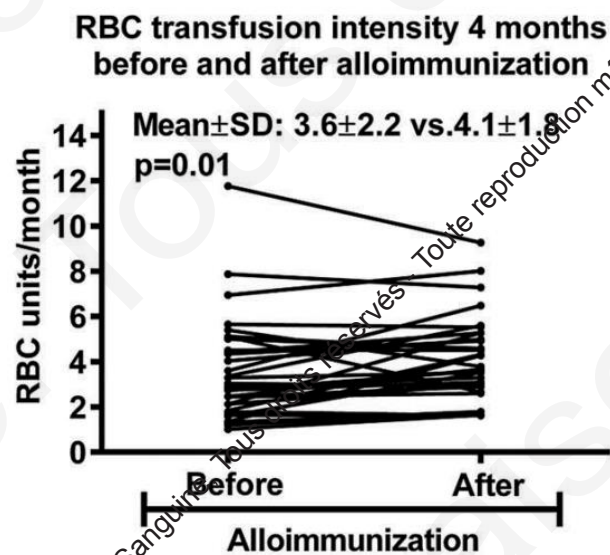
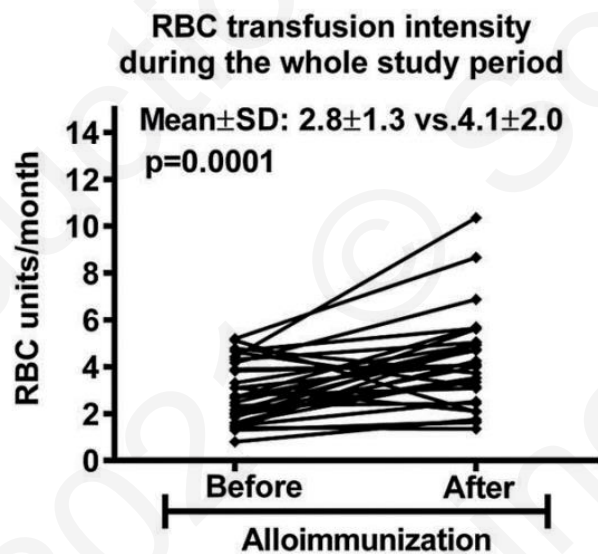
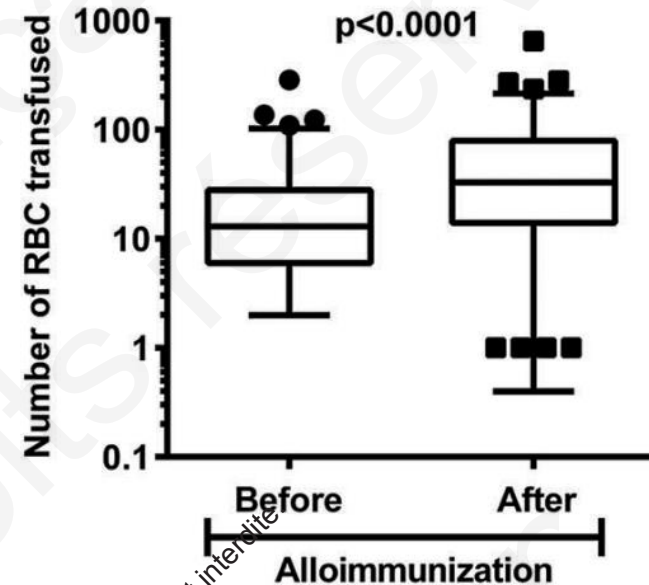
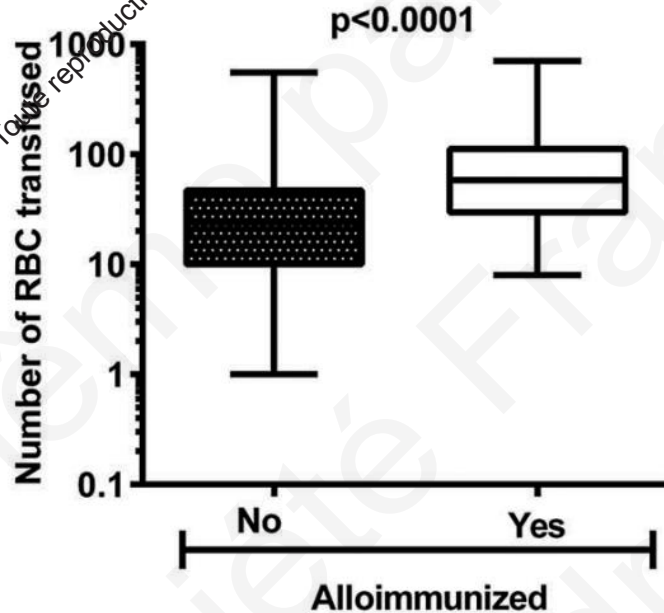
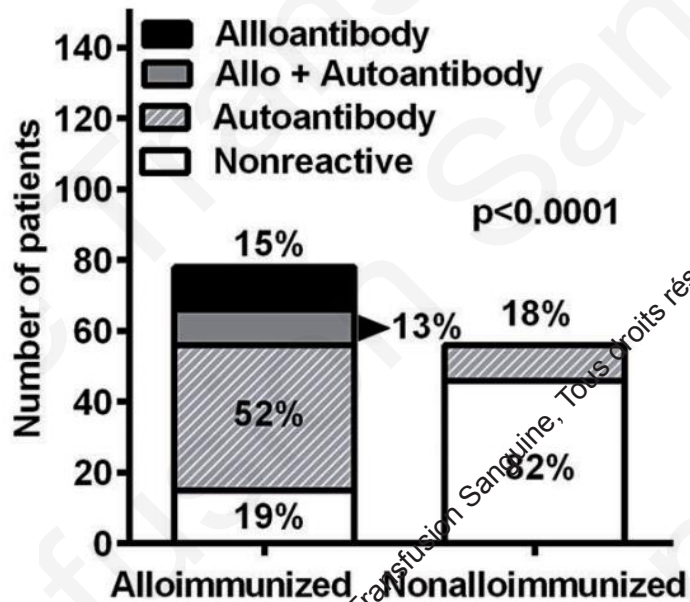
695 patients SMD transfusés
12% ont développé des anticorps

54% RH
24% KEL

Avec 2 cas d'hémolyse post-transfusionnelle sévère
22 cas de Tests de Coombs + avec une augmentation des besoins transfusionnels



50% des patients
Ont développé leur
premier AC avant 6 mois
Suivant la 1^{ère} transfusion



2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Red cell autoimmunization and alloimmunization in myelodysplastic syndromes: prevalence, characteristic and significance

haematologica 2019; 104:e452

Rakchha Chhetri,

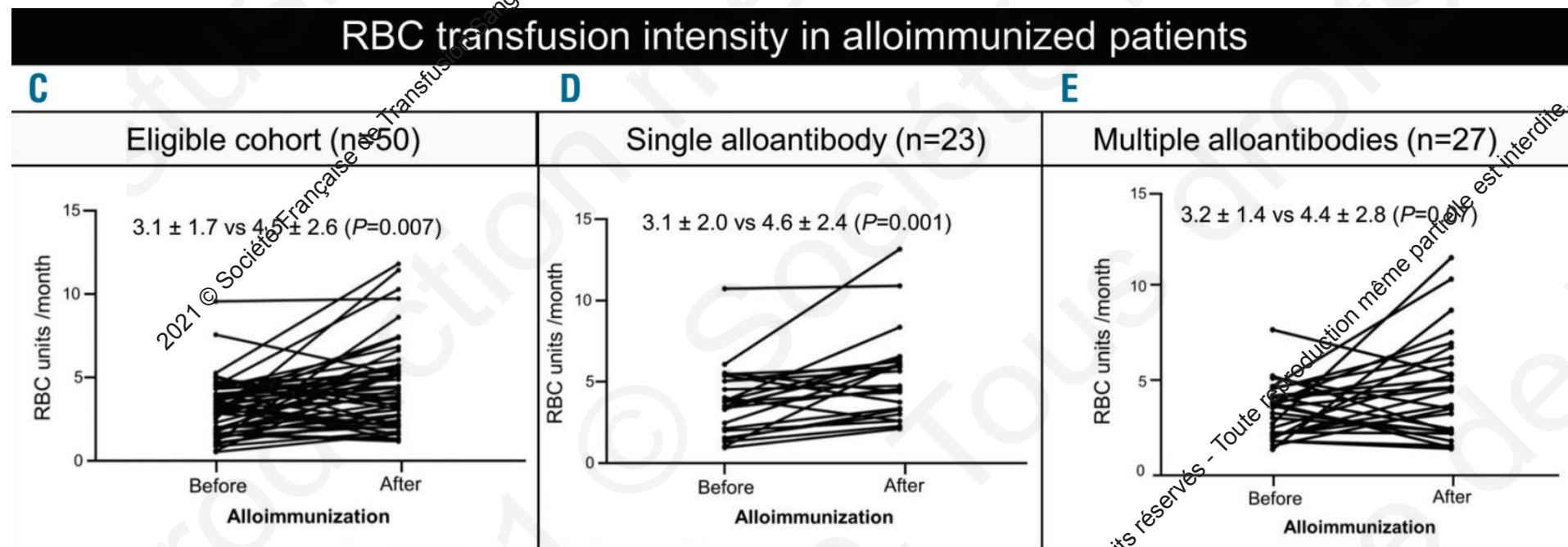
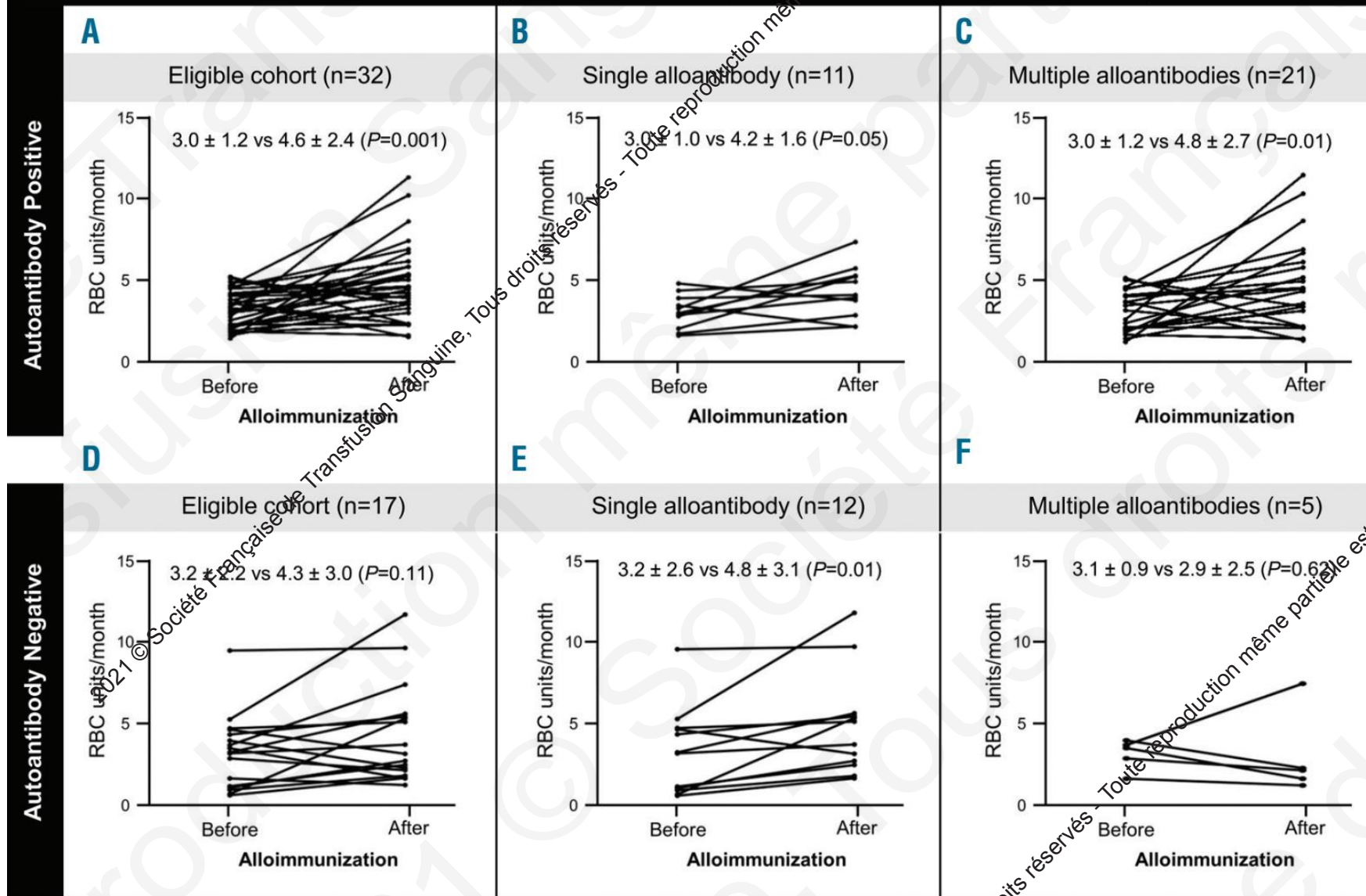


Figure 2. Alloimmunization is associated with increased risk of autoimmunization and increased red blood cell (RBC) transfusion intensity.

RBC transfusion intensity in alloimmunized patients with and without autoantibody



Autoimmunization is associated with significant increase in red blood cell (RBC) transfusion intensity in alloimmunized patients.

Tendance : en période de tension, est il possible de passer outre les recommandations HAS, et si oui, pour quels patients et quels phénotypes ?

- Du fait de possibles tensions pour l'approvisionnement des phénotypes les plus rares :
 - D+**C-E**-c+e+ : phénotype caractéristique des populations africaines (60%) et < à 2% dans la population caucasienne (95% des donneurs sont caucasiens)
 - La tension en **D+C-E-** impose de recourir à des CGR **D-E-C-** pour les indications réglementaires
 - En IDF, 40% des individus D+**C-E-** reçoivent du **D-C-E-**
 - D+**C-E**+c+**e-** : phénotype moins fréquent dans toutes les populations (2 à 4%)
- Qui doivent être prioritairement réservés :
 - Sexe féminin jusqu'à la fin de la période procréative (réglementaire) : risque de **MHNN**
 - Aux patients drépanocytaires qui ont un risque majeur **d'hémolyse post transfusionnelle mettant en jeu le pronostic vital** (Pirenne, Blood, 2018; Chou, Blood Advances, 2020)

En 2017 : sur une cohorte de 123 patients

Prise en charge transfusionnelle

26 patients

D+C-E-c+e+	N=5
D+C-E+c+e-	N=1
D+C+E-c-e+	N=20

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

Âge médian 77,5 ans (56-92)

16 stade LAM ou MDS-EB soit 61%

Décès en 2017 8/26 (31%)

8/26 (31%) aucun traitement en cours car échec de tous les traitements antérieurs (EPO, Vidaza, Revlimid)

AC Leprêtre, SFTS, 2019

EFS Saint Louis

A Xhaard, Vox Sanguinis, en révision

RESULTATS

Immunitisations

26 RAI négatives

21/26 après l'ensemble des épisodes transfusionnels

5/26 après n-1 transfusions (décès 3 à 19 jours après la dernière transfusion, transfusion de 20 à 49 CGR)

Résultat: Aucune RAI positive, pas d'impact sur la qualité de vie

Cohorte globale transfusée
en CGR phénotypés RH-KEL1

2 allo immunisations hors RH-KEL1

1 MNS3 après 12 CGR

1 JK1 après 4 CGR

RESULTATS

Préservation des CGR rares

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

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+**

AC Leprêtre, SFTS, 2019

EFS Saint Louis

A Xhaard, Vox Sanguinis, en révision

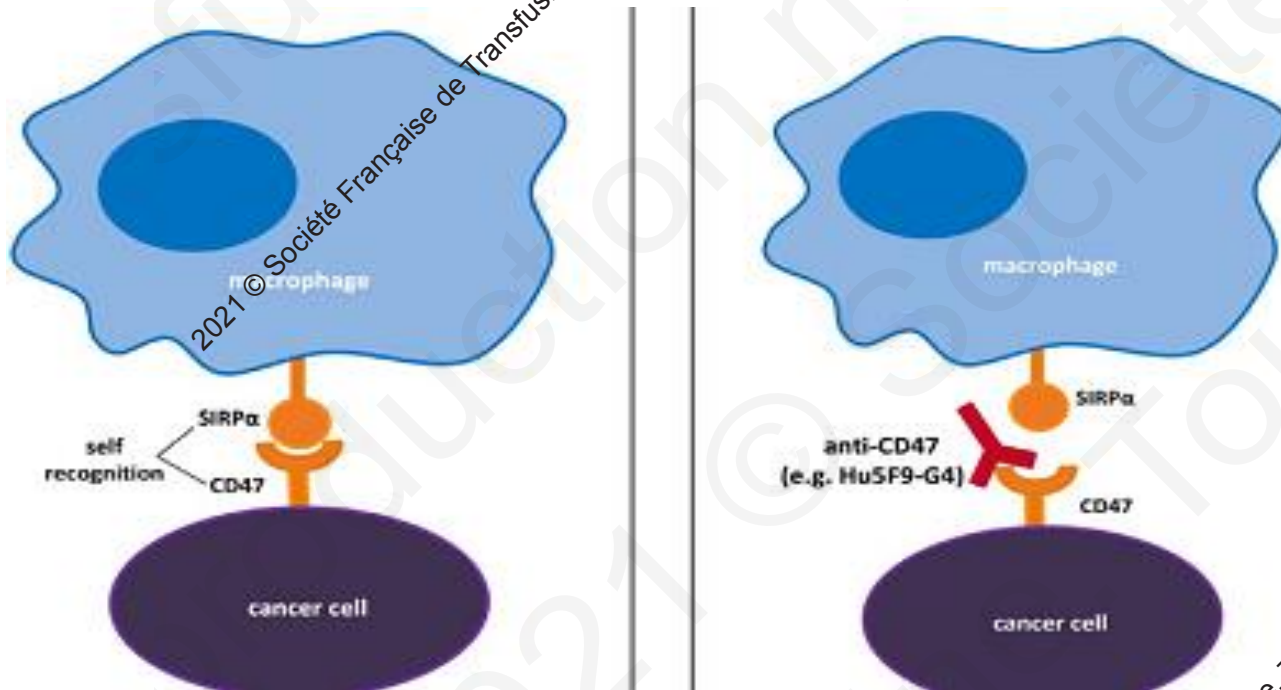
- Pas d'alloimmunisation anti-RH dans cette cohorte de SMD de mauvais pronostic et transfusée avec des CGR non phénotypés RH
- Epargne effective de CGR d'intérêts spécifiques (environ 500 CGR).
- Ces résultats sugèrent que le strict respect du phénotype RH chez des patients avec SMD n'est pas nécessaire
- Une transfusion de CGR non phénotypés uniquement pour les Ag les moins immunogènes chez le patient avec SMD de mauvais pronostic apparaît possible.

- **Perspectives:**

- **Evaluer la notion de « bon » / « mauvais » immunorépondeurs chez les patients avec SMD: impact de l'Azacitidine et assimilés? (Ortiz et al, ...)**
- **Vérifier ces résultats dans une cohorte prospective multicentrique**
- **Si confirmation: évaluer cette approche chez des patients avec SMD de « bon » pronostic traités par Azacitidine.**

Impact des nouveaux traitements onco-hémato sur l'allo immunisation

- Une nouvelle problématique pour la sécurité transfusionnelle immuno hématologique des patients : Arrivée de l'anti-CD47



CD47 = protéine membranaire. Ligand=protéine SIRP α des macrophages

envoie un signal anti-phagocytaire aux macrophages (« ne me mange pas »)

surexprimé par les cellules tumorales

Cible thérapeutique intéressante ... en association avec d'autres traitements

ENHANCE: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study Comparing Magrolimab in Combination with Azacitidine versus Azacitidine Plus Placebo in Treatment-naïve Patients with Higher Risk Myelodysplastic Syndrome



- Étude clinique de phase 3 : internationale multicentrique
- Patients :
 - **syndromes myélodysplasiques de haut risque, jamais traités**
 - n=520 (dont moitié reçoivent placebo)
- Traitement : 3 mois
 - 1 dose de « purge » à J1 et J4
 - 15 mg/kg puis 30 mg/kg

Le CD47 est une molécule ubiquitaire
- Exprimée sur les globules rouges ++++

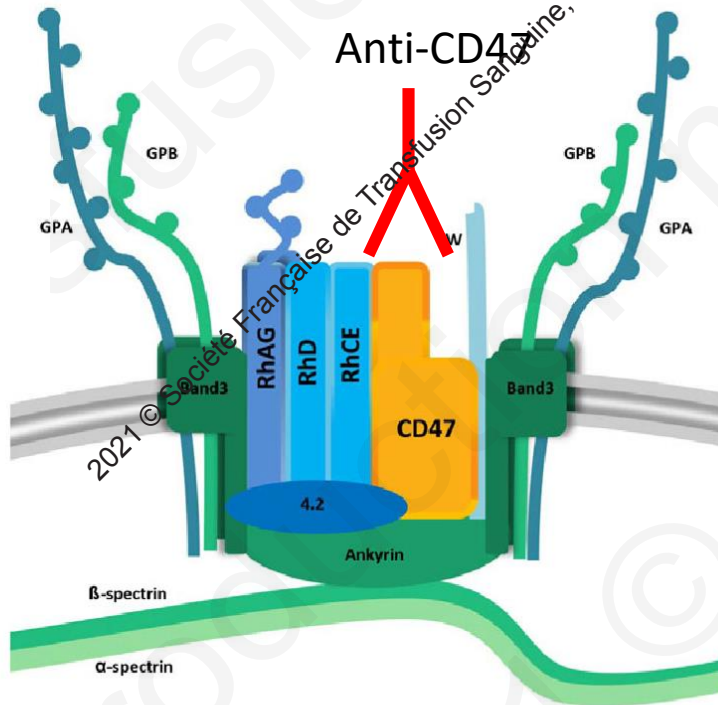


Fig. 2. CD47 is a member of the Rh complex in the RBC

L'anti-CD47

Impact sur l'allo immunisation ????

- **Induit une hémolyse :**
 - Données récentes sur l'allo immunisation

Hemolysis inhibits humoral B-cell responses and modulates alloimmunization risk in patients with sickle cell disease, Yazdanbakshk, Blood, 2020

Quid de cette hémolyse CD47 induite ????

Interférence avec la RAI : reconnaît tous les GR tests

Techniques pour éliminer l'anti-CD47 du plasma avant la RAI ?
Complexes et chronophages

En cours d'évaluation

Conclusions

- Importance de consolider les données d'allo immunisation sur les SMD en France
 - Incidence
 - Auto immunisation associée
 - Impact sur le régime transfusionnel
- Peut-on moduler les protocoles RH/K en fonction du type de SMD (faible ou haut risque) et des traitements
- Vigilance vis-à-vis des nouvelles thérapeutiques
 - Impact sur l'allo immunisation ???
 - Interférences avec les analyses

Un grand merci à :

Anne-Claire Lepretre, Médecin biologiste EFS , Saint Louis

Aliénor Xhaard, Hématologue , APHP, Saint Louis

Etude sur les protocoles transfusionnels au cours des SMD

Isabelle Vinatier, Pharmacien Biologiste, EFS , Versailles et Mondor

Pilote groupe anti-CD47 pour l'EFS

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.