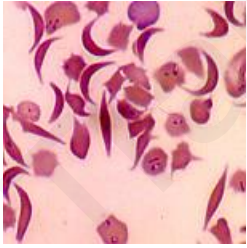


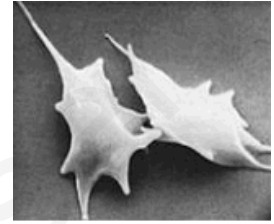
Hémolyse post transfusionnelle du patient drépanocytaire



Pr France Pirenne
Université Paris Est Créteil
INSERM U955
Etablissement Français du Sang

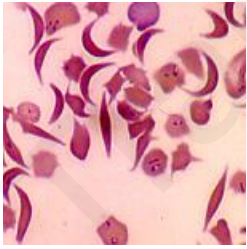


La drépanocytose

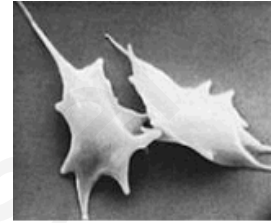


Sickled Red Blood Cells

- Maladie génétique la plus fréquente en France :
 - 400 NN/an, 30.000 patients. Résulte du remplacement dans les GR de l'HbA normale par une HbS anormale (S= sickle=faucille)
- Remplacement de l'HbA normale par de l'HbS : pour Sickle = faucille
- Polymérisation de l'HbS \longrightarrow Tryptique symptomatique
 - Fragilité du GR : **hémolyse** chronique
 - Adhesion \uparrow et déformabilité \downarrow des GR : **crises vaso occlusives** (CVO)
 - Asplénie fonctionnelle : **infections** ++



La drépanocytose



Sickled Red Blood Cells

- La Transfusion est un traitement majeur de l'arsenal thérapeutique :
 - Pour le traitement : CVO, syndrome thoracique aigu, AVC, priapisme, hypersplénisme, anémie mal tolérée..
 - Pour la prévention :
 - Grossesse, chirurgie, récurrence des crises
 - Vasculopathies chez les enfants +++

Attention : une anémie bien tolérée (jusqu'à 6g/dl) n'est pas une indication transfusionnelle

Le risque majeur de la transfusion du drépanocytaire



Hémolyse Post
transfusionnelle
retardée

**Causes and Circumstances of Death: Analysis in
266 Sickle Cell Adult Patients A.Habibi *et al*, ASH 2021**

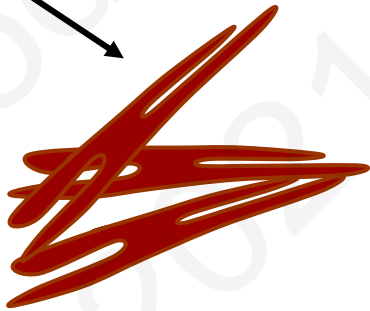
6% des causes de décès au
cours de la maladie

Hémolyse post-transfusionnelle du patient drépanocytaire (HPTR/Delayed Hemolytic Transfusion Reaction)

- Elle a des caractéristiques particulières:
 - Elle se manifeste à distance d'une transfusion récente (**> 4 ou 5 jours**) par
 - la récurrence ou l'apparition de **crises vaso-occlusives**
 - **une aggravation des signes d'anémie**
 - **des urines foncées**
 - Le bilan immuno-hématologique :
 - ne retrouve **pas toujours d'anticorps détectables, un bilan négatif ne doit pas éliminer le diagnostic**
 - Le diagnostic repose sur :
 - des signes clinico-biologiques d'hémolyse et d'une baisse rapide du Tx d'Hb post-transfusionnel et du % d'HbA (versus HbS)
 - Une nouvelle transfusion **peut aggraver l'hémolyse**
 - Des traitements **spécifiques** peuvent être prescrits

Hémolyse post-transfusionnelle du patient drépanocytaire

- Bilan immuno-hématologique
 - Anticorps d'allo-immunisation

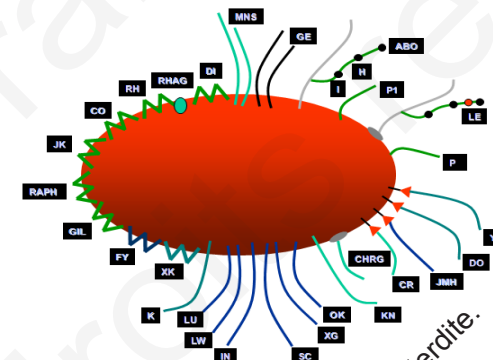
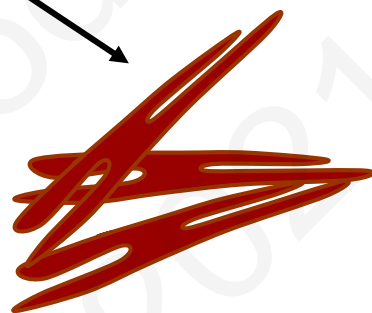


2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Hémolyse post-transfusionnelle du patient drépanocytaire

- Bilan immuno-hématologique
 - Anticorps d'allo-immunisation



patients

Origine Africaine

C-E-

RH : D, C, E, c, e

FY : Fya, Fyb

JK : Jka, Jkb

MNS : S, s

Fya-Fyb-

Jkb-

S-

donneurs

Origine européenne

C+E+

Fya+Fyb+

Jkb+

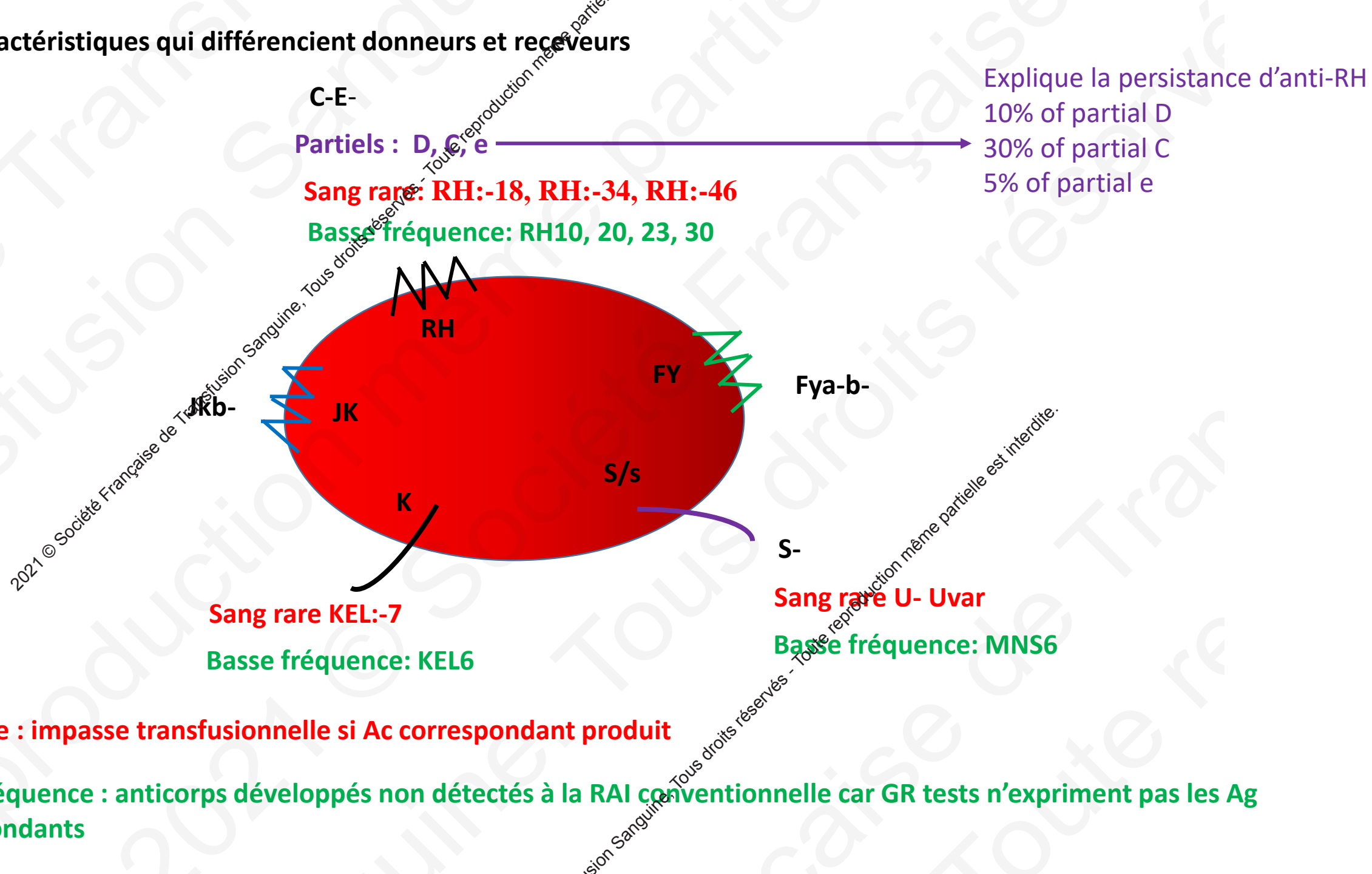
S+

Incidence enfants: 13.7% (Allali et al, BJH, 2017)

Incidence adultes : 42% (Narbey et al, AJH, 2017)

Incidence adultes + enfants, 6700 patients: 22% (Floch, Viret, SFTS 2021)

Autres caractéristiques qui différencient donneurs et receveurs



Sang rare : impasse transfusionnelle si Ac correspondant produit

Basse fréquence : anticorps développés non détectés à la RAI conventionnelle car GR tests n'expriment pas les Ag correspondants

One third of alloantibodies in patients with sickle cell disease transfused with African blood are missed by the standard red blood cell test panel

2021



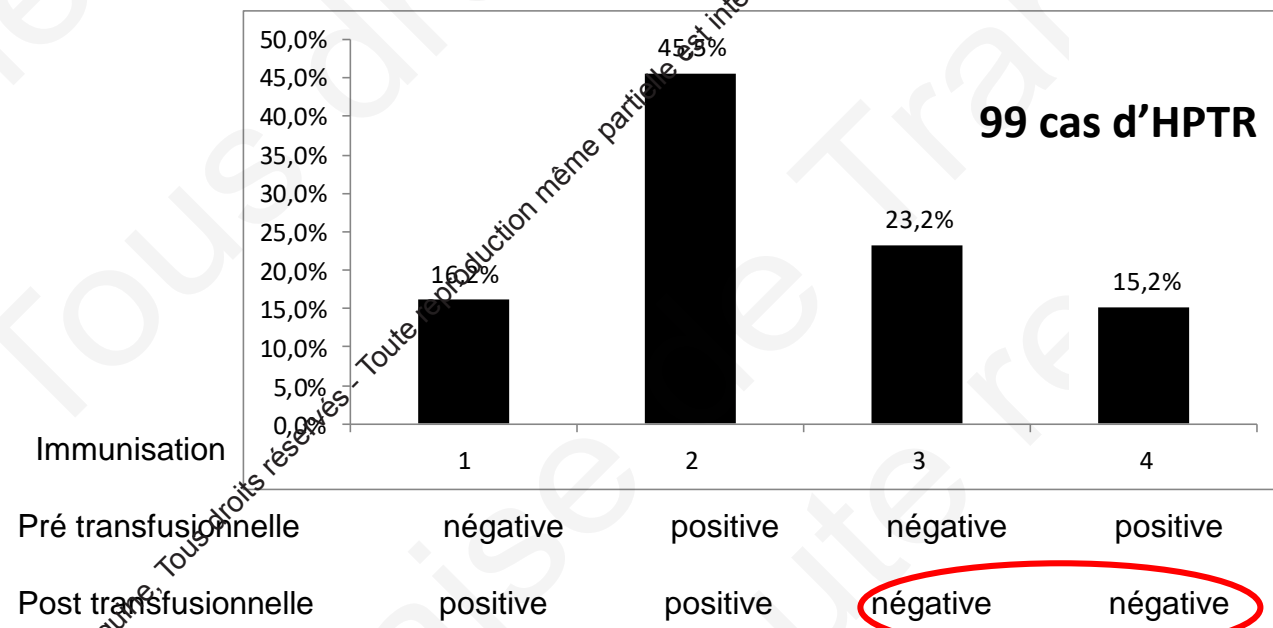
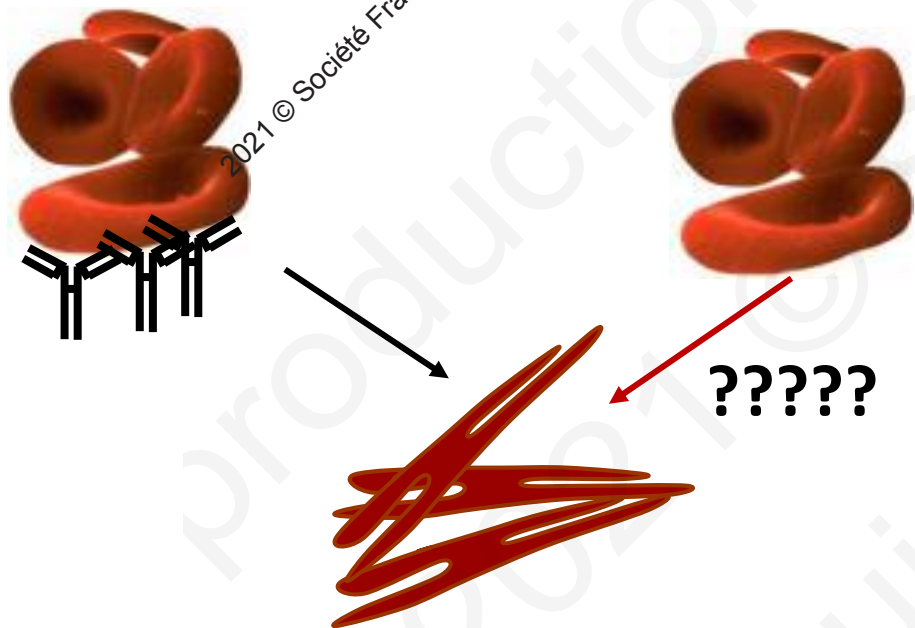
by Lilian A. Boateng, Henk Schonewille, Peter C. Ligthart, Ahmad Jawadi, Barbera Veldhuisen, Alex Osei-Akoto, Yvonne Dei-Adomakoh, Imelda Bates, and C. Ellen van der Schoot

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.

Hémolyse post-transfusionnelle du patient drépanocytaire

- Bilan immuno-hématologique
 - Anticorps d'allo-immunisation
 - Auto, Anticorps sans spécificité
 - Aucun nouvel Ac ou **absence d'anticorps détectable**



Habibi, J Am Hematol, 2017

38%

Hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease: underappreciated and potentially fatal



Ferrata Storti Foundation

Swee Lay Thein,¹ France Pirenne,^{2,3} Ross M. Fasano,^{4,5} Anoosha Habibi,^{3,6}
Pablo Bartolucci,⁶ Satheesh Chonat,⁵ Jeanne E. Hendrickson⁷
and Sean R. Stowell⁴

¹National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MA, USA; ²Établissement Français du Sang, INSERM U955, Université Paris Est Créteil, Créteil, France; ³Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Paris, France; ⁴Center for Transfusion Medicine and Cellular Therapies, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; ⁵Aflac Cancer and Blood Disorders Center, Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; ⁶Sickle Cell Referral Center, Department of Internal Medicine, Henri-Mondor University Hospital–UPEC, AP-HP, Créteil, France and ⁷Departments of Laboratory Medicine and Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

Introduction

Haematologica 2020
Volume 105(3):539-544

The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome

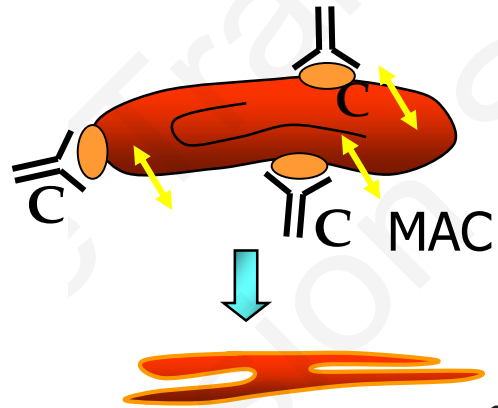
L.D. Metz, L. Calhoun, I.A. Shulman, C. Johnson, and R.M. Herron

BACKGROUND: Patients with sickle cell anemia may develop serious, life-threatening hemolytic transfusion reactions (HTRs). More severe anemia may develop after the HTR than was present before transfusion, which suggests the possibility of an increased rate of hemolysis of autologous red cells.

STUDY DESIGN AND METHODS: The signs and symptoms occurring during eight severe HTRs that occurred in five patients with sickle cell anemia were reviewed, as were published reports by other investigators. Calculations of red cell production and destruction incorporating

Hemolytic transfusion reactions (HTRs) are of particular concern in patients with sickle cell disease (SCD) and may present with a number of distinctive features. In addition to the usual laboratory manifestations of hemolysis, patients may develop symptoms characteristic of a sickle cell pain crisis, and life-threatening anemia may develop as a result of drops in hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) to levels markedly lower than those before transfusion. This could be due to the hemolysis of donor red cells (RBCs) coupled with suppression of erythropoiesis by transfusion or by coexistent disease in patients with a markedly shortened RBC survival time, as is characteristic of SCD.

Conséquences de l'hémolyse

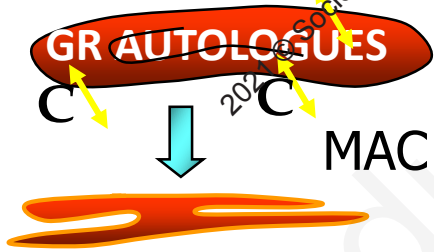


~~Haptoglobine~~

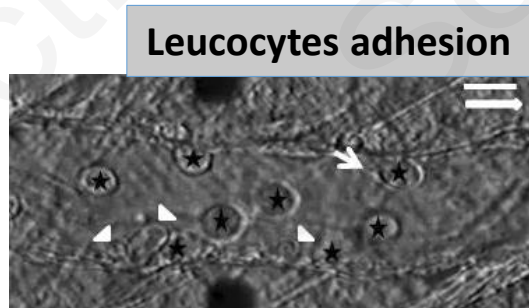
~~Hémopexine~~

~~Heme Oxygenase~~

+ Stress oxydatif
+ activation due C



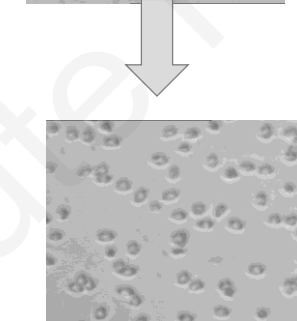
Défaillance multi organe



Cellules Endotheliales



RBC adhesion



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



Le « déclencheur » de la réaction est fréquemment peu significatif , voir indétectable

“Une étincelle peut enflammer la plaine.....”

Un phénomène “2 Hits”

1er HIT= l'étincelle

2ème HIT = vague de chaleur et sécheresse

En transfusion : une réaction bien connue en 2 HITS : le TRALI

Hyperhemolyse : a 2 Hits reaction ?

1er HIT

Anticorps détectables ++++

Anticorps en dessous du seuil de détection

Anticorps non significatifs

Absence d'anticorps détectables ??? (30% des cas)

Second HIT et amplification: un terrain patient prédisposant

Activation du complément augmentée

(de Ciutiis, *Natl Med Assoc* 1978; Chudwin, *Clin Immunol Immunopathol* 1985; Mold, *Clin Immunol Immunopathol*, 1995)

Effet délétère du plasma de patient en situation aigue sur des GR de CGR (Chadebech, *Transfusion*, 2009, 2016)

Augmentation de la sensibilité des GR drépanocytaires au complexe d'attaque membranaire

- Ils peuvent fixer les fractions actives du C de manière non spécifique
- In vitro, démonstration d'une activation de la voie alterne du C (Roumenina, *Transfusion Medicine review*, in press)

Augmentation de l'hème libre :

- Interagit avec le complément via la voie classique et la voie alterne (Merle, *JCI Insight*, 2018)

Production d'auto anticorps (Noizat-Pirenne, *Hematologica*, 2007)

La prévention

- Des protocoles transfusionnels de base
- Adaptés à la connaissance des facteurs de risques
- Intégrant des thérapeutiques immunosuppressives

Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease

Fasano et al *British Journal of Haematology*, 2015, **168**, 291–300

Etude Ile de France

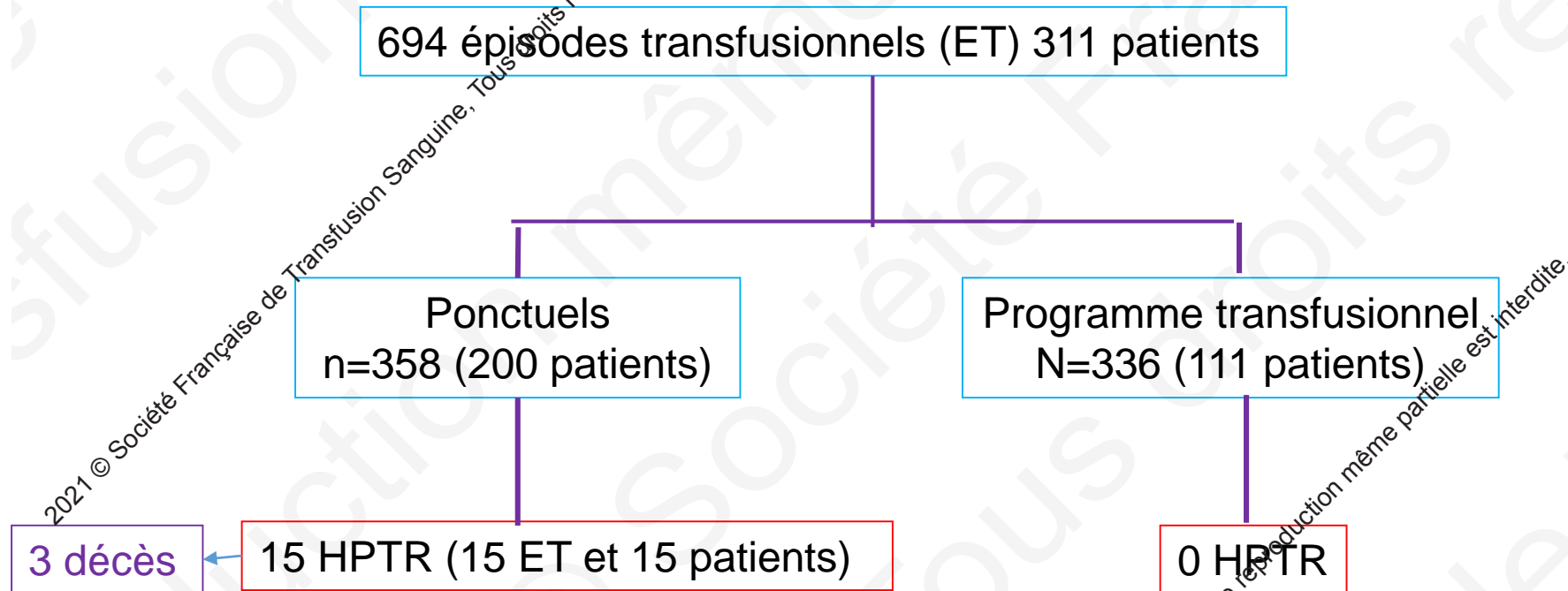
Patients transfusés entre 2008 et 2018

SFH, 2019; SFTS, 2021
Sophie Viret

nombre de patients ayant développé un anticorps	polytransfusés (>=50CGR)	<=12CGR
anti-FY1 (n=98)	8 (8%)	66 (67%)
anti-JK2 (n=114)	10 (8,7)	80 (70%)
anti-MNS3 (n=162)	17 (10%)	111 (68,5%)

Peuvent être considérés comme des patients transfusés ponctuellement donc, plutôt en situation aigue

Incidence des HPT: Etude prospective chez l'adulte

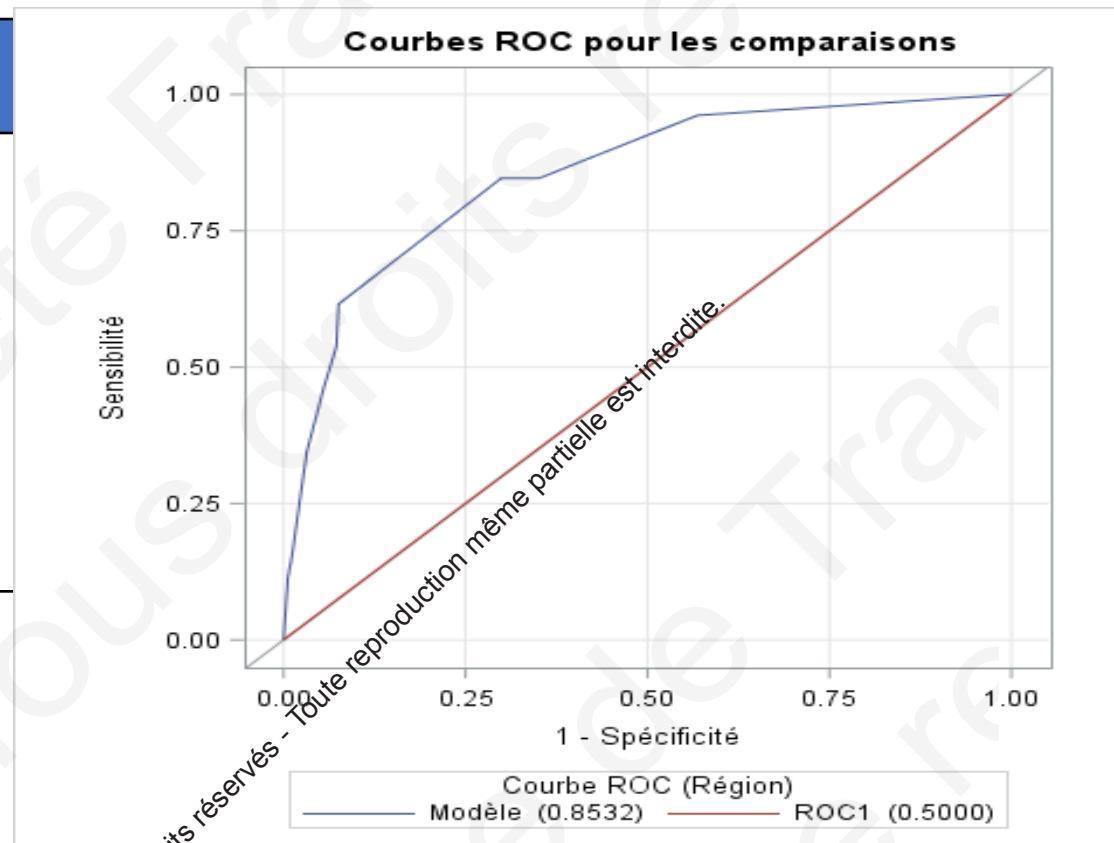


Un patient transfusé ponctuellement a un risque significativement plus élevé de faire une HPTR qu'un patient en programme transfusionnel chronique ($p < 0.001$)

incidence des HPTR : 4.2% par ET ponctuel (IC 95% [2.6;6.9]) et 7.7% par patient (IC 95% [4.6;12.4])

HPT : Score prédictif

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, $p < 0.0001$)

Narbey, Am J Hem, 2017

HPT : Score prédictif

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%

PATIENT IN
 A CHRONIC PROGRAM
 WITH NO HISTORY OF DHTR

PATIENT RECEIVING EPISODIC TRANSFUSION

Predictive score :
 Antibody history
 At least one 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)

Pirenne et al, Blood, 2018

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.

American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support

Stella T. Chou,¹ Mouaz Alsawas,² Ross M. Fasano,³ Joshua J. Field,⁴ Jeanne E. Hendrickson,^{5,6} Jo Howard,^{7,8} Michelle Kameka,⁹ Janet L. Kwiatkowski,¹ France Pirenne,¹⁰ Patricia A. Shi,¹¹ Sean R. Stowell,³ Swee Lay Thein,¹² Connie M. Westhoff,¹³ Trisha E. Wong,¹⁴ and Elie A. Akl¹⁵

Le diagnostic

- Le diagnostic se porte sur la baisse rapide du Tx d'HbA après transfusion

RESEARCH ARTICLE

A diagnostic nomogram for delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease

Armand Mekontso Dessap,^{1,2} France Pirenne,^{3,4} Keyvan Razazi,^{1,2} Stéphane Moutereau,⁵ Shariq Abid,¹ Christian Brunet-Ruisson,^{1,2} Bernard Maitre,^{1,6} Marc Michel,⁷ Frederic Galacteros,^{4,8} Pablo Bartolucci,^{4,8} and Anoosha Halaji^{4,8*}



- Pour pouvoir utiliser le nomogramme il est indispensable de réaliser dans les 48 après une transfusion
 - Le % HbA
 - Le tx d'Hb
- Et **de refaire** ces analyses au moment où se pose la question d'une HPT en cours

3 to 25 days post transfusion

- Dark Urine
- Pain
- Onset or worsening of anemia symptoms
- Increased LDH

Screening test
Direct antiglobulin test
Elution

Negative tests do not eliminate DHTR

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.

3 to 25 days post transfusion

- Dark Urine
- Pain
- Onset or worsening of anemia symptoms
- Increased LDH

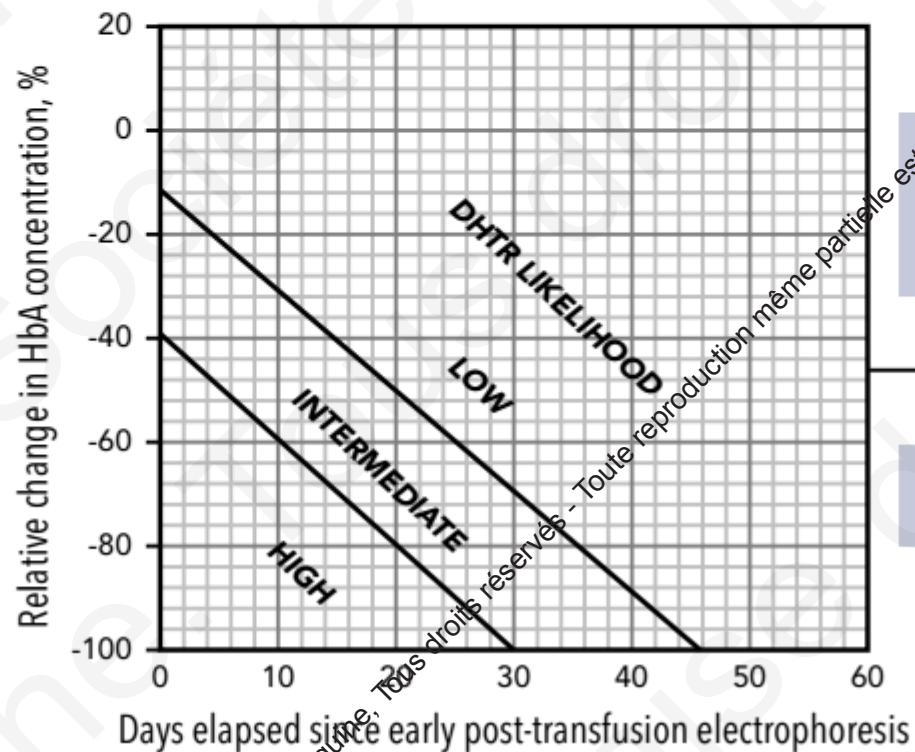
Screening test
Direct antiglobulin test
Elution

Negative tests do not eliminate DHTR

$$\frac{(PT^* \text{ Hb g/dl} \times \% \text{ HbA}) - (TFT^{**} \text{ Hb g/dl} \times \% \text{ HbA})}{(TFT^{**} \text{ Hb g/dl} \times \% \text{ HbA})}$$

* Post transfusion : first assesment
** days elapsed after post-transfusion
electrophoresis :
(any time when DHTR is suspected)

<http://www.reamondor.aphp.fr/nomogram-2/>

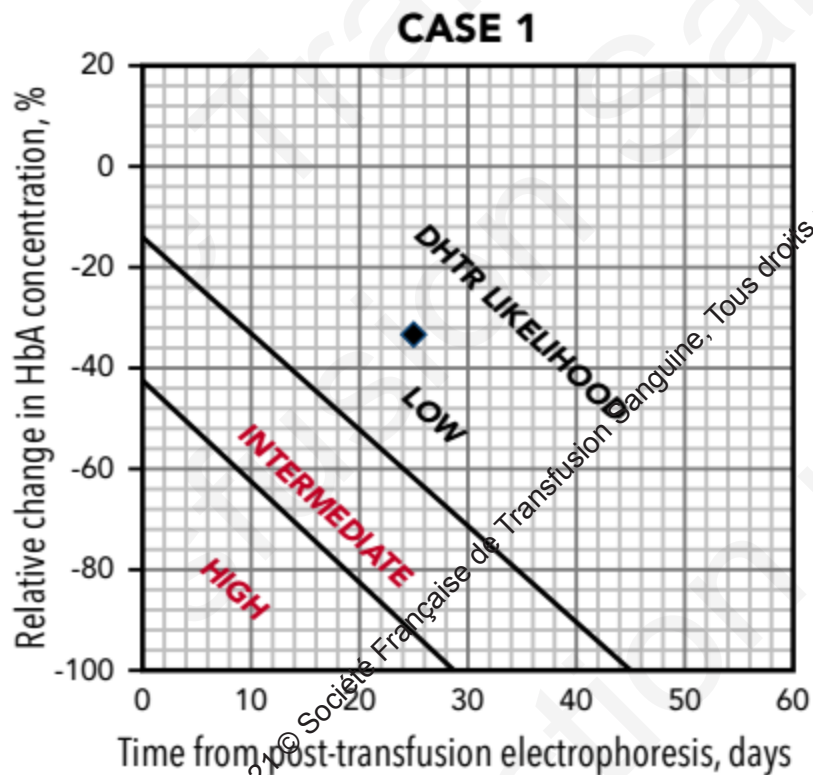


If Intermediate or High: DHTR confirmed

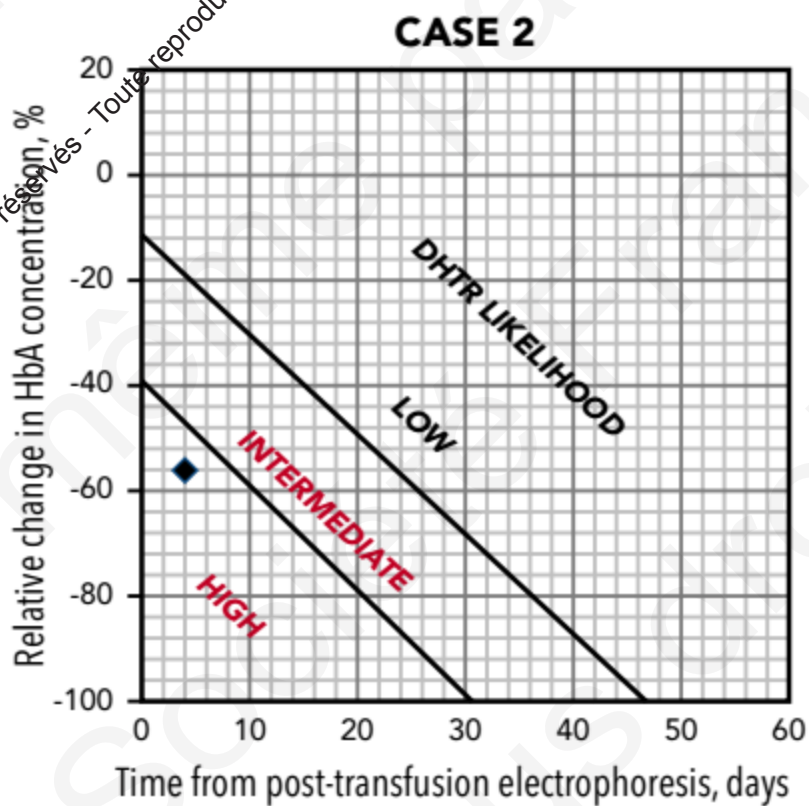
Treatment of DHTR
(See figure 3)

If Low : No DHTR

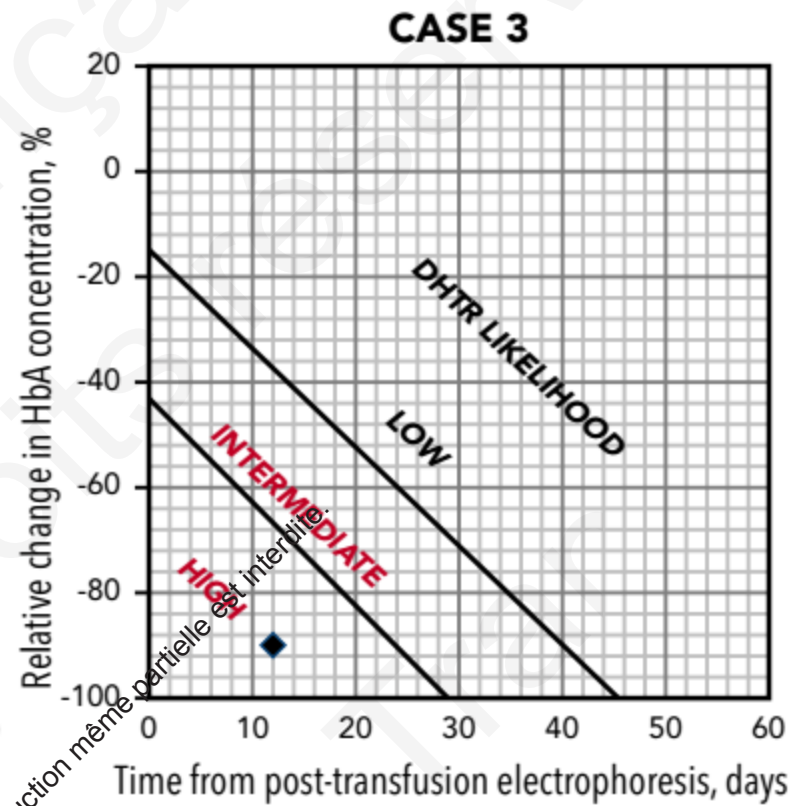
Monitoring up to 25 days



	1 st assessment AFTER the index transfusion	2 nd assessment when DHTR suspected
Day	D1	D25
Total Hb, g/dL	7.7	8.6
HbA %	62	37



	1 st assessment AFTER the index transfusion	2 nd assessment when DHTR suspected
Day	D3	D7
Total Hb, g/dL	10	6.6
HbA %	43.6	70



	1 st assessment AFTER the index transfusion	2 nd assessment when DHTR suspected
Day	D1	D11
Total Hb, g/dL	9.9	8.6
HbA%	35	5.9

Le diagnostic

- Dépend de la vigilance des cliniciens et du staff transfusionnel
- Toute transfusion à distance d'une transfusion récente doit alerter l'ensemble des intervenants sur la possibilité d'une HPTR en cours
- Ce diagnostic est primordial
 - Il permet d'éviter une retransfusion qui pourrait exacerber l'hémolyse
 - Il permet de mettre en place rapidement des traitements spécifiques

Le Traitement

- Les objectifs du traitement
 - Traiter les symptômes
 - Stopper l'hémolyse
 - Éliminer les facteurs toxiques
 - Si retransfusion : protocoles spécifiques

Symptomatic post transfusion hemolysis

- Stop further transfusions; minimize blood sampling
- IVIg (0,4g/Kg/day for 3 to 5 days) if estimated glomerular filtration rate > 50ml/min
- High dose EPO if reticulocytopenia
- Preventive anticoagulation
- Standard supportive care

Severity criteria

- Acute chest syndrome with hypoxemia or acute pulmonary hypertension
- Stroke
- Other organ failures (liver, kidney)

No

Close Monitoring

Yes

Eculizumab (900 mg at Day-1 and Day-7)

Dumas, 2017, Blood
Pirenne, 2018, Blood
Floch, 2020, Haematologica

- **A rescue transfusion is indicated** if life threatening anemia (total Hb < 3 g/dl with shock or hyperlactatemia)
- Rituximab (1000 mg) and Solumedrol (10 mg) if transfusion for a patient with antibodies (+DAT or +screening test or +elution) is indicated
- Extended phenotype (RH/K/FY/JK/MNS)

Mise en place de RCP situations transfusionnelles complexes

- Permettre de discuter à froid de dossiers transfusionnels complexes
- Permettre de solliciter un avis en situation d'urgence
- Permettre de conserver les données collectées dans un cadre autorisé, avec un suivi du patient, et pouvoir exploiter ces données pour la formation, l'information et la recherche

Tous les 3^{ème} mardi du mois à 17H

Alternativement : 1 RCP pédiatrique : première date 21 septembre

1 RCP Adulte : première date 19 octobre 17H

Pilotées conjointement par cliniciens et Transfuseurs





Christophe Tournamille
Aline Floch
Sadaf Pakdaman
Sophie Viret
Philippe Chadebech
Benoit Vingert
Aurélie Barraut

Le collectif des
biologistes de l'EFS IDF



Anoosha Habibi
Pablo Bartolucci
Frédéric Galactéros



UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE



Institut National
de la Santé et de la Recherche Médicale



INSTITUT MONDOR
DE RECHERCHE
BIOMÉDICALE

