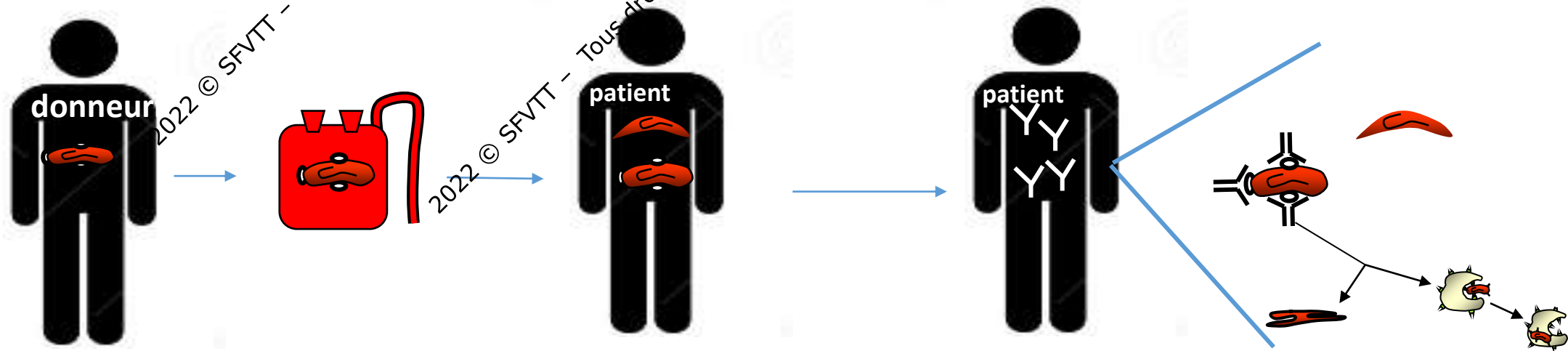


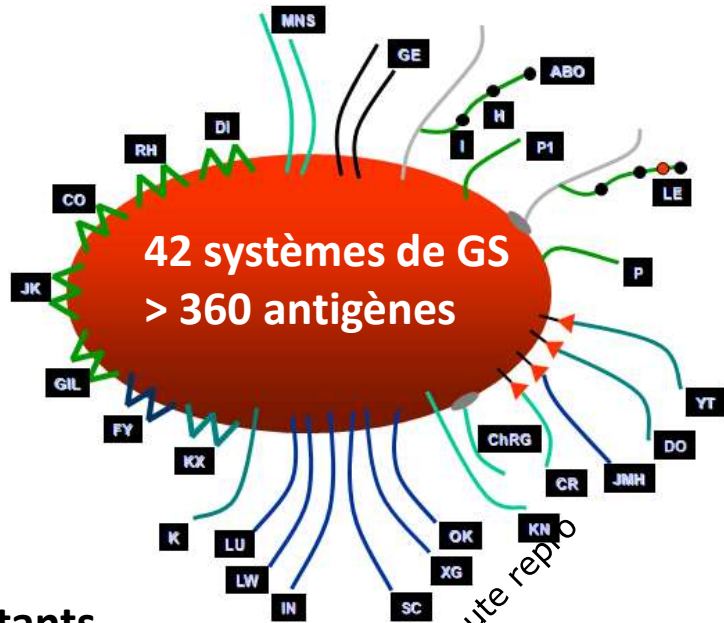
# Allo immunisation chez les patients drépanocytaires

Pr Françoise PIRENNE, EFS IDF, Université Paris Est Créteil, INSERM U955

# Conséquences de l'allo immunisation anti-érythrocytaire au cours de la drépanocytose

- Impasse transfusionnelle
- Retard à la transfusion : complexités des analyses
- Maladie hémolytique du nouveau né
- **Hémolyse Post-transfusionnelle**
  - Pronostic vital !

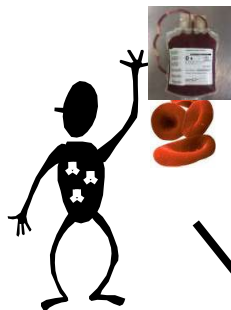




**ABO**  
Anticorps préexistants

Autres groupes RH, KEL, FY, JK ..  
Anticorps d'allo immunisation :  
exposition active

Immunsation primaire  
Délai: > 1 mois



2022 © SFVTT -- Tous droits réservés

Accident Immédiat  
Hémolyse intra-vasculaire +++

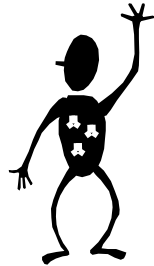


Tous droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite  
persistance  
Prévention du conflit  
Par la RAI pré Transfusionnelle

2022 © SFVTT -- Tous droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite  
évanescence

RAI pré Transfusionnelle négative  
Pas de prise en compte  
de l'immunsation primaire



Restimulation  
Délai: 2-5 jours

Accident Retardé  
hémolyse intra tissulaire +++





## Hémolyses post transfusionnelles

4.5% au décours de transfusions ponctuelles Narkey et al, AJH, 2017

Causes of death		SS/Sβ <sup>thal</sup>	SC/Sβ <sup>thal</sup>
<b>Vaso-occlusive complication</b>	<b>44</b>	<b>34</b>	<b>10</b>
<b>Sepsis</b>	<b>42</b>	<b>31</b>	<b>11</b>
<i>Renale Injury</i>	13	16	1
<i>Dialysed patients</i>	10	9	1
<i>Covid 19</i>	5		
<b>Renal complication</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>9</b>
<i>Dialysed Patients</i>	17	16	1
<i>Pre dialysis patients</i>	8		
<i>Transplanted patients</i>	3	2	1
<b>Cerebral hemorrhage</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>2</b>
<b>Hepatic failure</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>3</b>
<i>Transplanted patients</i>	5	4	1
<b>Cancer</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>3</b>
<b>Opioides Addiction</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
<b>DHTR</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>0</b>
<b>Precapillary Pulmonary Hypertension</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>1</b>
<b>Route Accidents</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Suicide</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Obstetrical complications</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

6%

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

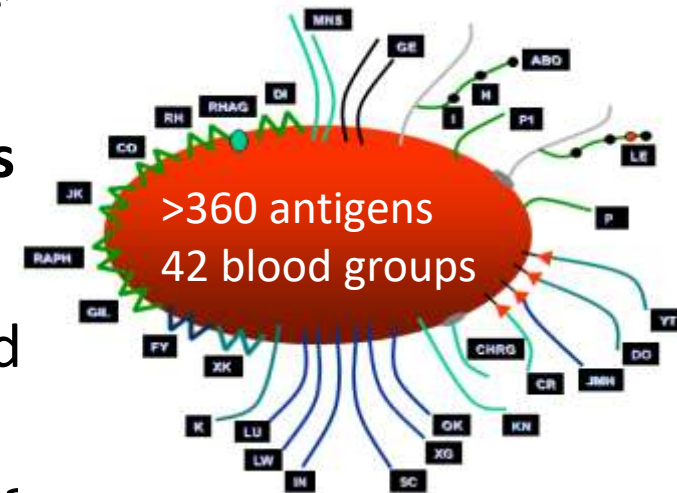
**Le poids de l'allo immunisation**  
Un accident sous estime  
Des caractéristiques particulières

2022 © SFPT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © SFPT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Pourquoi l'allo immunisation entraîne t-elle des hémolyses ?

- ça ne devrait pas arriver !
  - Une RAI est systématiquement réalisée en pré-transfusionnel
  - **Les anticorps dans l'historique sont pris en compte dans la phénocompatibilité, prévenant une restimulation**
  - **Des épreuves complémentaires de compatibilité sont réalisées**
- et pourtant, ça arrive !
  - Car restimulation d'anticorps non connus ou détectés au cours de transfusions précédentes
  - Car tous les groupes sanguins ne peuvent être pris en compte dans la phénocompatibilité



# L'allo immunisation anti érythrocytaire

- **Incidence plus élevée chez le drépanocytaire** par rapport à la population générale et à d'autres pathologies

Incidence en pédiatrie : 13.7% (Allali *et al*, *BJH*, 2017)

Incidence chez les adultes : 42% (Narby *et al*, *AJH*, 2017)

Incidence Ile de France 6000 patients : 22% (Viret, *SFTS*, 2021)

Incidence au cours des MDS : 5 à 10%

- **Inflammation**

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

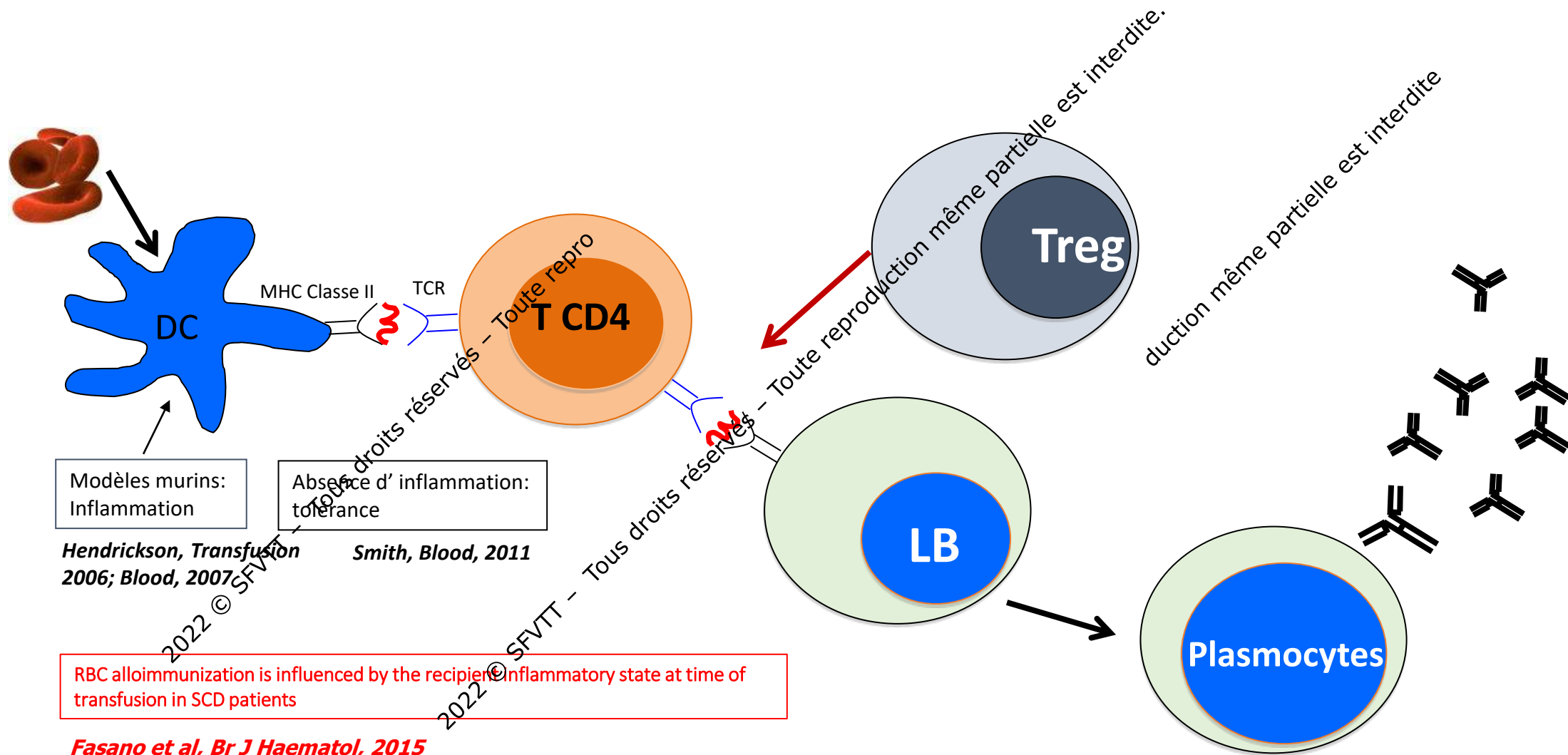
2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

2022 © SFVTT – Tous droits réservés

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.



Modèles murins:  
Inflammation

Absence d'inflammation:  
tolérance

Hendrickson, *Transfusion*  
2006; *Blood*, 2007

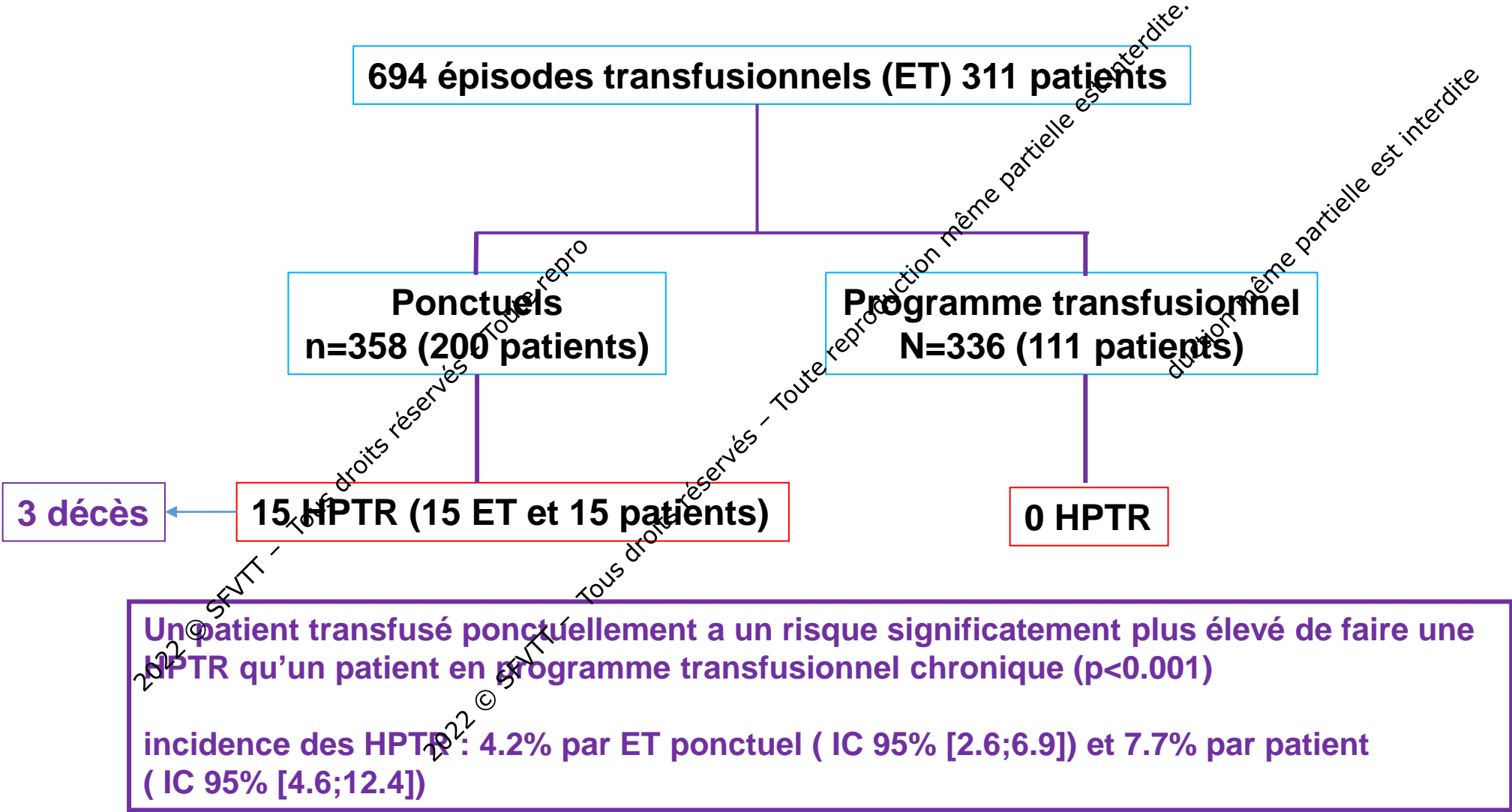
Smith, *Blood*, 2011

RBC alloimmunization is influenced by the recipient inflammatory state at time of transfusion in SCD patients

Fasano et al, *Br J Haematol*, 2015

Indications transfusionnelles : événements aigus +++++

# Incidence des HPTR : Etude prospective





# L'allo immunisation anti érythrocytaire

- **Incidence plus élevée chez le drépanocytaire** par rapport à la population générale et à d'autres pathologies

Incidence en pédiatrie : 13.7% (Allali *et al*, *BJH*, 2017)

Incidence chez les adultes : 42% (Narby *et al*, *AJH*, 2017)

Incidence Ile de France 6000 patients : 22% (Viret, *SFTS*, 2021)

Incidence au cours des MDS : 5 à 10%

- Inflammation

- **Polymorphisme des groupes sanguins entre donneurs et patients**

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute réproduction même partielle est interdite.

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute réproduction même partielle est interdite.

# Caractéristiques des GS des patients drépanocytaires

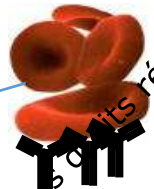
- 4 niveaux de différence générant des allo immunisations
  - Répartition des antigènes courants
  - Variation d'antigènes courants
  - Absence d'antigènes de fréquence élevée
  - Expression d'antigènes de basse fréquence

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute repro

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

duction même partielle est interdite

# Répartition des antigènes courants



2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute repro

GS les plus immunogènes

patients  
afro-américains

donneurs  
caucasiens

**RH : D, C, E, c, e**

**C-E-**

**C+E+**

Fy : Fya, Fyb

Fya-Fyb-

Fya+Fyb+

JK : Jka, Jkb

Jkb-

Jkb+

MNS : S, s

S-

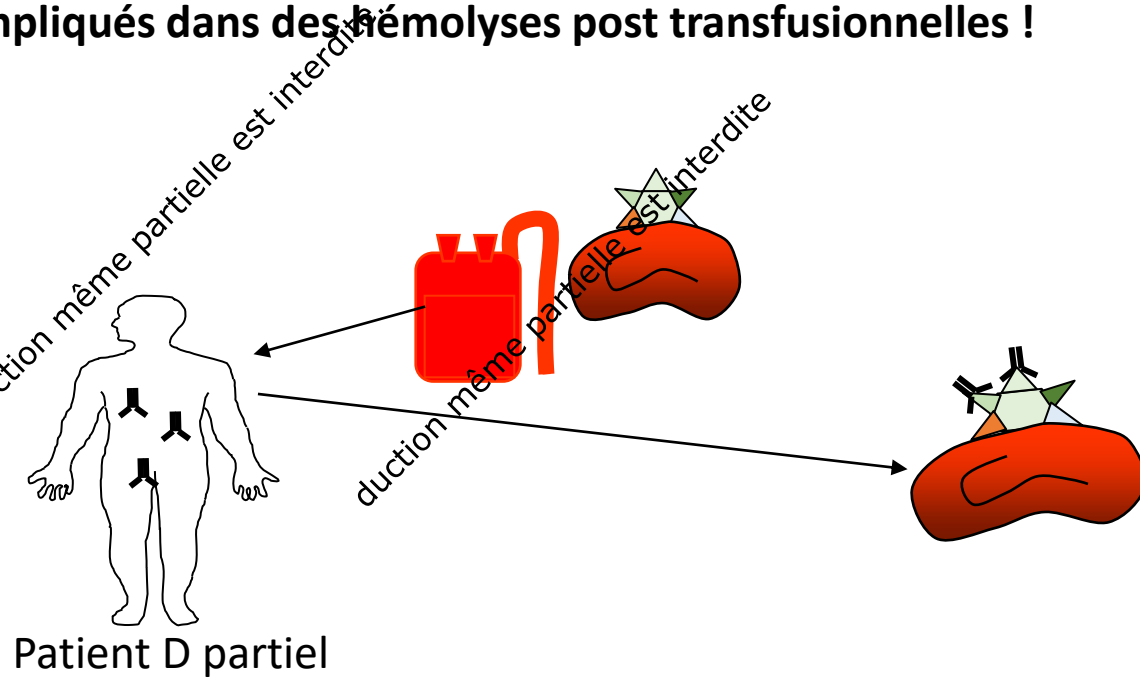
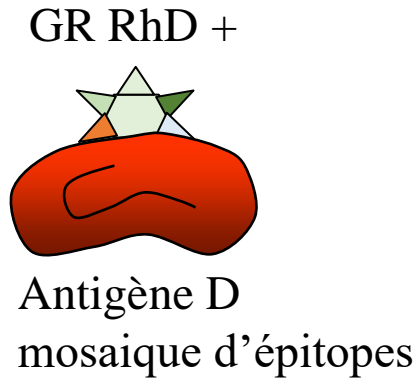
S+

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite

La phénotypabilité RH est systématique chez les patients drépanocytaires : CGR phénotypés RH/K  
Fréquence des anti-Jkb, anti-S, anti-Fya

# Variants d'antigènes courants

Malgré la phénotypabilité RH : persistance d'anticorps anti-RH impliqués dans des hémolyses post transfusionnelles !



DAR, a new RhD variant involving exons 4, 5, and 7, often in linkage with ceAR, a new Rhce variant frequently found in African blacks  
Hemker *et al*, **Blood**, 1999

Two new alleles of the *RHCE* gene in Black individuals: the *RHce* allele *ceMO* and the *RHcE* allele *EMI*  
Noizat-Pirenne *et al* *British Journal of Haematology*, 2001, 113, 672-679

**Partial C antigen in sickle cell disease patients: clinical relevance and prevention of alloimmunization**  
Tournamille *et al* **TRANSFUSION** 2010;50:13-19.

Delayed hemolytic transfusion reaction in children with sickle cell disease . M de Montalembert *et al*, *Haematologica*, 2011

**Sur 1148 patients explorés :**



- 12% de D partiels chez les D+
  - 27% de C partiels chez les C+
  - 1,3% de c partiels chez les c+
  - 6,2% de e partiels chez les e+
- Floch *et al*, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 2018

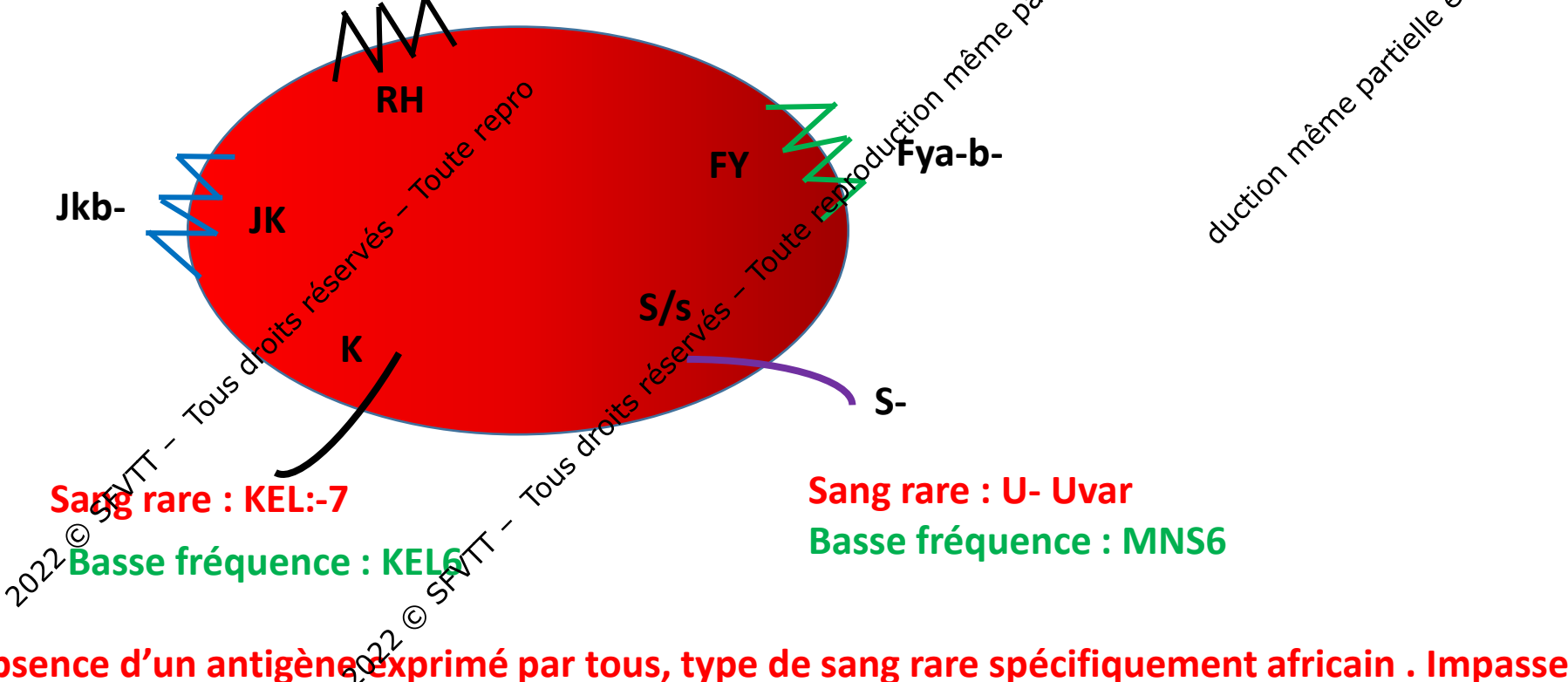
# Autres caractéristiques

C-E-  
D, C, e partiels

**Sang rare : RH:-18, RH:-34, RH:-46**

**Basse fréquence: RH10, 20, 23, 30**

Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety Noizat-Pirenne et al Blood, 2002



**Sang rare : KEL:-7**

**Basse fréquence : KEL6**

**Sang rare : U- Uvar**

**Basse fréquence : MNS6**

**Sang rare : absence d'un antigène exprimé par tous, type de sang rare spécifiquement africain . Impasse transfusionnelle**

**Basse fréquence : anticorps associés non détectés à la RAI car antigènes correspondants rarement exprimés sur des GR tests caucasiens.**

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 Javadi, Barbera Veldhuisen, Alex Osei-Akoto, Yvonne Dei-Adomah, Imelda Bates, and C. Ellen van der Schoot

**Epreuves de compatibilités au laboratoire +++++**

Et lorsque les donneurs ont des GS comparables aux receveurs ?



Contents lists available at ScienceDirect

## Transfusion Medicine Reviews

journal homepage:

<https://www.journals.elsevier.com/transfusion-medicine-reviews/>



### Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients With Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa; a Systematic Review and Meta-Analysis

Lilian Antwi Boateng<sup>a,b,\*</sup>, Alain Mayindu Ngoma<sup>c</sup>, Imelda Bates<sup>b</sup>, Henk Schonewille<sup>d</sup>

<sup>a</sup> International Public Health, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

<sup>b</sup> Medical Laboratory Technology, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana

<sup>c</sup> Douglas Hospital Research Centre, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>d</sup> Department of Experimental Immunohematology, Sanquin, Amsterdam, Netherlands



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) <sup>ref</sup>	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; 5.1-17)	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	2 (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	2 (2.9; 0.9-7.8)	4: 1C <sup>w</sup> , 1S, 1M, 1Co <sup>b</sup>
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, 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, <sup>†</sup> 1Le <sup>b</sup>
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 <sup>a</sup> , 5Co <sup>b</sup> , 4Fy <sup>b</sup> , 4Kp <sup>a</sup> , 3D, 3E, 3C <sup>w</sup> , 3Lu <sup>a</sup> , 2C, 2Le <sup>b</sup> , 2S, 2s, 2Jk <sup>b</sup> , 2P, 1M, 1N, 1Jk <sup>a</sup> , 1PAN, 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)	32: 10E, 7D, 4S, 2C, 2Jk <sup>a</sup> , 2PAN, 1K, 1Fy <sup>a</sup> , 1Le <sup>a</sup> , 1C <sup>w</sup> , 1M
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	17 (28.6; 16-45)	14: 6E, 4C, 1D, 1e, 1S, 1UI
Siransy (2018) [48]	Cote d'Ivoire (West)	31 / 27	0.82*	Mean 25 (NR; 2-55)	Mean 5.7 <sup>†</sup> (NR; 1->10)	CGA (E-NR)	5 (18.5; 7.0-39)	3: 1C, 1E, 1Le <sup>a</sup> (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 <sup>w</sup> , 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]	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 <sup>b</sup> , 1Js <sup>b</sup> , 1Wr <sup>a</sup> , 1M <sup>8</sup> , 1Vw, 1Di <sup>a</sup> , 1Go <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup> , 1Fy <sup>b</sup> , 1k, 1Kp <sup>b</sup> , 1Js <sup>b</sup> , 1Lu <sup>a</sup>
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 <sup>a</sup> , 1Js <sup>b</sup> , 1Lu <sup>b</sup>
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 <sup>a</sup>



# Prévention de l'allo immunisation : moyens ?

- Ne pas exposer les patients aux antigènes immunogènes
  - CGR phénotypés RH/K (tenant compte des variants du RH)
  - CGR phénotypés étendus (FY, JK, MNS)
- Rituximab
  - Rationnel
    - Un patient déjà immunisé est un haut répondeur (Silvy *et al*, Haematologica, 2015)
    - La phénocompatibilité ne peut prendre en compte l'ensemble des 42 systèmes de groupes sanguins
    - Des auto anticorps et des anticorps sans spécificité sont impliqués dans les HPTR
      - **Prévention non antigène spécifique nécessaire**

Rituximab for prevention of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease

Noizat-Pirenne *et al*, Haematologica, 2007

VoxSanguinis

The International Journal of Transfusion Medicine

ISBT International Society of Blood Transfusion

Vox Sanguinis (2015) 108, 262–267

© 2014 International Society of Blood Transfusion  
DOI: 10.1111/vox.12217

ORIGINAL PAPER

The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell

F. Noizat-Pirenne,<sup>1,2</sup> A. Habibi,<sup>2,3</sup> A. Mekontso-Dessap,<sup>4</sup> K. Razazi,<sup>4</sup> P. Chadebech,<sup>1,2</sup> M. Mahevas,<sup>2,3,5</sup> B. Vingert,<sup>1,2</sup> P. Bierling,<sup>1,2</sup> F. Galactéros,<sup>2,3</sup> P. Bartolucci<sup>2,3</sup> and M. Michel<sup>5</sup>

RITUXIMAB FOR PREVENTING DELAYED HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION (DHTR) IN SICKLE CELL ADULT PATIENTS: OUTCOME OF TRANSFUSION AND SIDE EFFECTS IN 58 CASES. Zanchetta-Balint F *et al*, ASH 2020

# Prévention

- Caractérisation phéno/génotypique des groupes sanguins
  - Un phénotype complet chez tous les patients : ABO/RK/K/**FY/JK/MNS**
  - **Une étude moléculaire** des variants du système **RH**

## KEY POINTS

- **RH genotyping of red cells may improve matching of patients and donors and reduce Rh alloimmunization.**
- **RH genotype matching may improve use of an African American blood donor inventory.**

Chou et al, Blood, 2020

### Recommendation 1

The ASH guideline panel *suggests* obtaining an extended red cell antigen profile by genotype or serology over only ABO/RhD typing for all patients with SCD (all genotypes) at the earliest opportunity (optimally before first transfusion) (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

### Remarks:

- An extended red cell antigen profile includes C/c, E/e, K, Jk<sup>a</sup>/Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>/Fy<sup>b</sup>, M/N, S/s at a minimum.
- Red cell antigen profiles should be made available across hospital systems.
- A serologic phenotype may be inaccurate if the patient has been transfused in the past 3 months.

Genotyping is preferred over serologic phenotyping, as it provides additional antigen information and provides increased accuracy for, among other things, C antigen determination and Fy<sup>b</sup> antigen matching.

Chou et al, Blood Advances, 2020

D partiel : CGR D neg  
C partiel : CGR C neg  
Sang rare ....

# Hiérarchisation des mesures

- Tient compte
  - Des facteurs de risques de produire des Ac et de développer une HPTR
    - Indication ponctuelle (versus programme chronique)
    - ATCD d'allo immunisation
    - ATCD d'HPTR
    - Patients peu transfusés et pour lesquels on n'a pas encore la notion de leur statut de haut ou bas répondeurs
- Des ressources de CGR disponibles

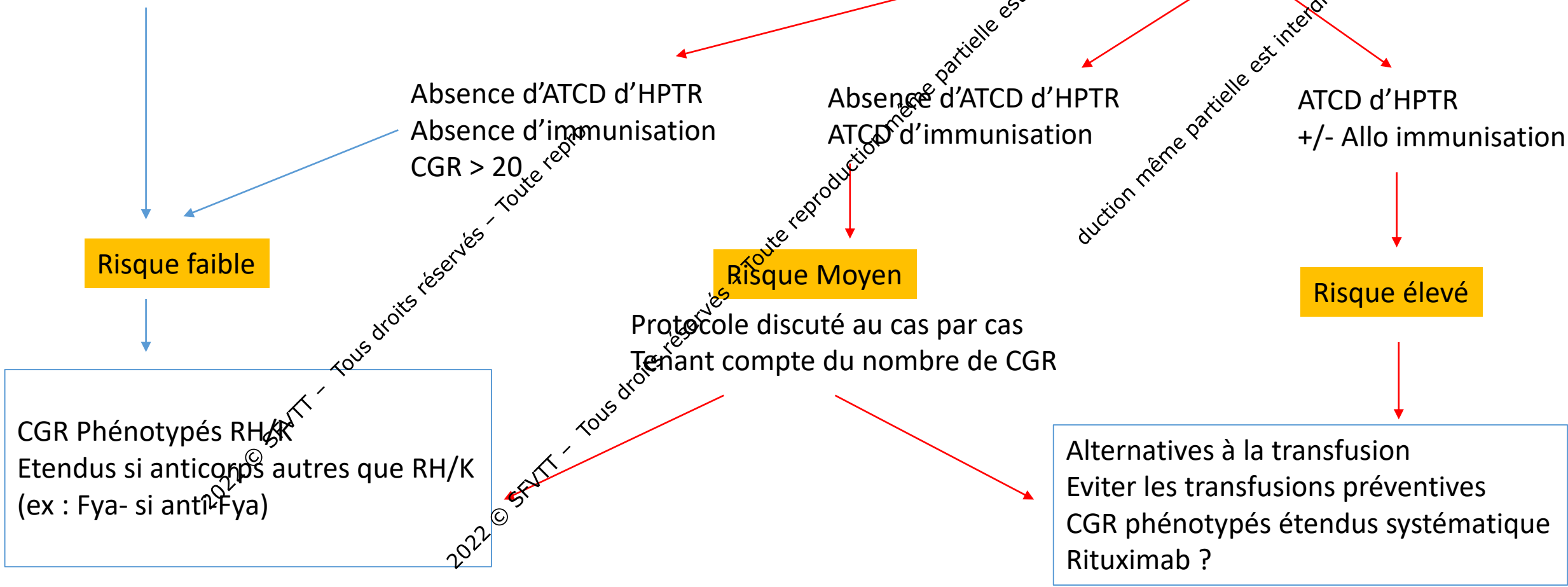
NECESSITE DE CONNAITRE **L'HISTORIQUE** +++++

NECESSITE DE DECLARATION A **L'HEMOVIGILANCE** DES ALLO IMMUNISATIONS ET DES HPTR ++++

# Comment hiérarchiser les protocoles transfusionnels

Protocole transfusionnel chronique

Transfusion pour indication ponctuelle



DANS TOUS LES CAS : CGR COMPATIBILISES et RAI A DISTANCE (> 1 mois)

# Quelques données sur une cohorte de 6500 patients transfusés en IDF

**Recognizing low responders: 11 years of alloimmunisation in 6496 transfused sickle patients in France**

Aline Floch, Sophie Viret, Lucile Maillard, Sadaf Pakdaman, Alicia Jouard, Anoosha Habibi, Frédéric Galactéros, Anne Francois, France Pirenne

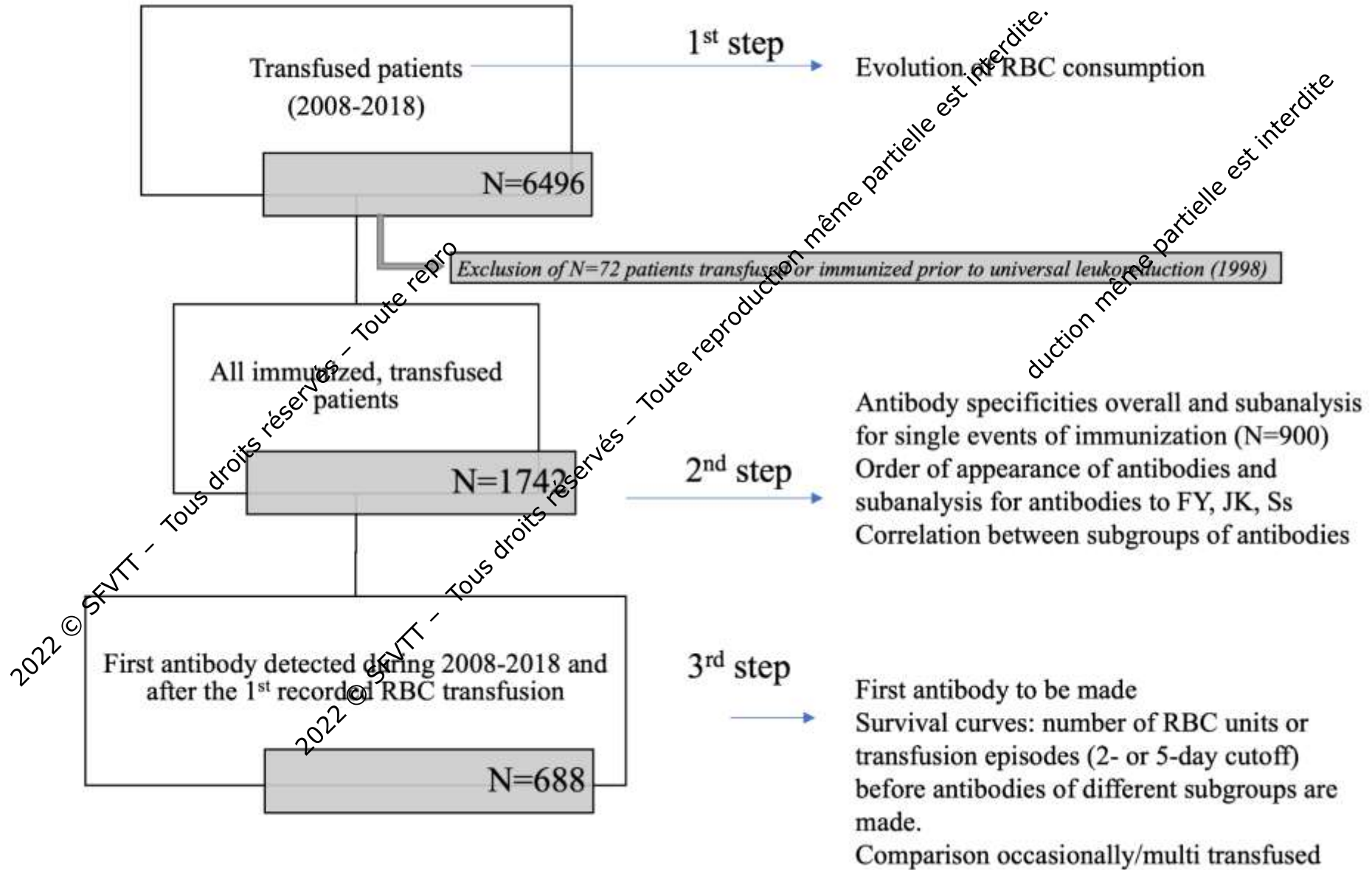
*Soumis pour publication*

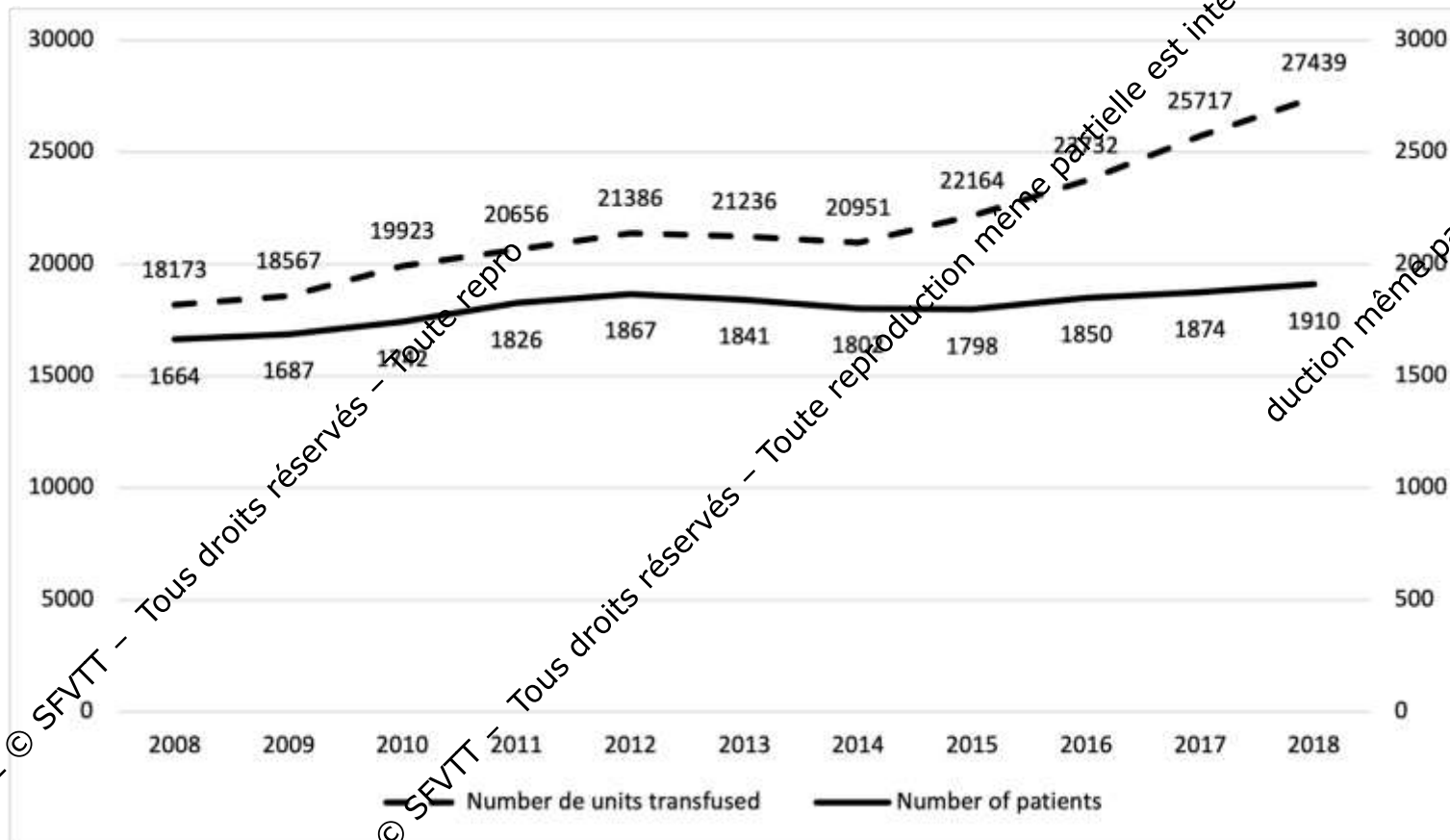
2022 © SFVTT

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute reproduction même partielle est interdite.

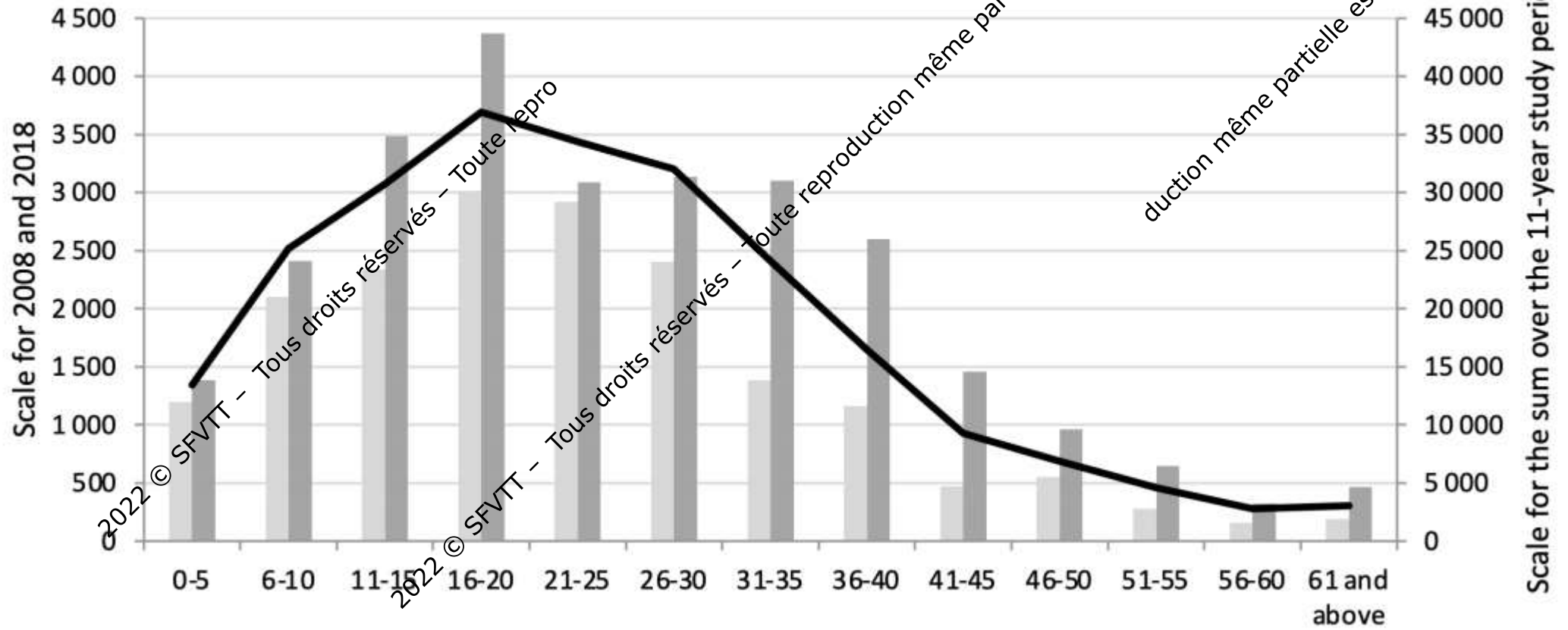
Toute reproduction même partielle est interdite.

Summary of analysis performed

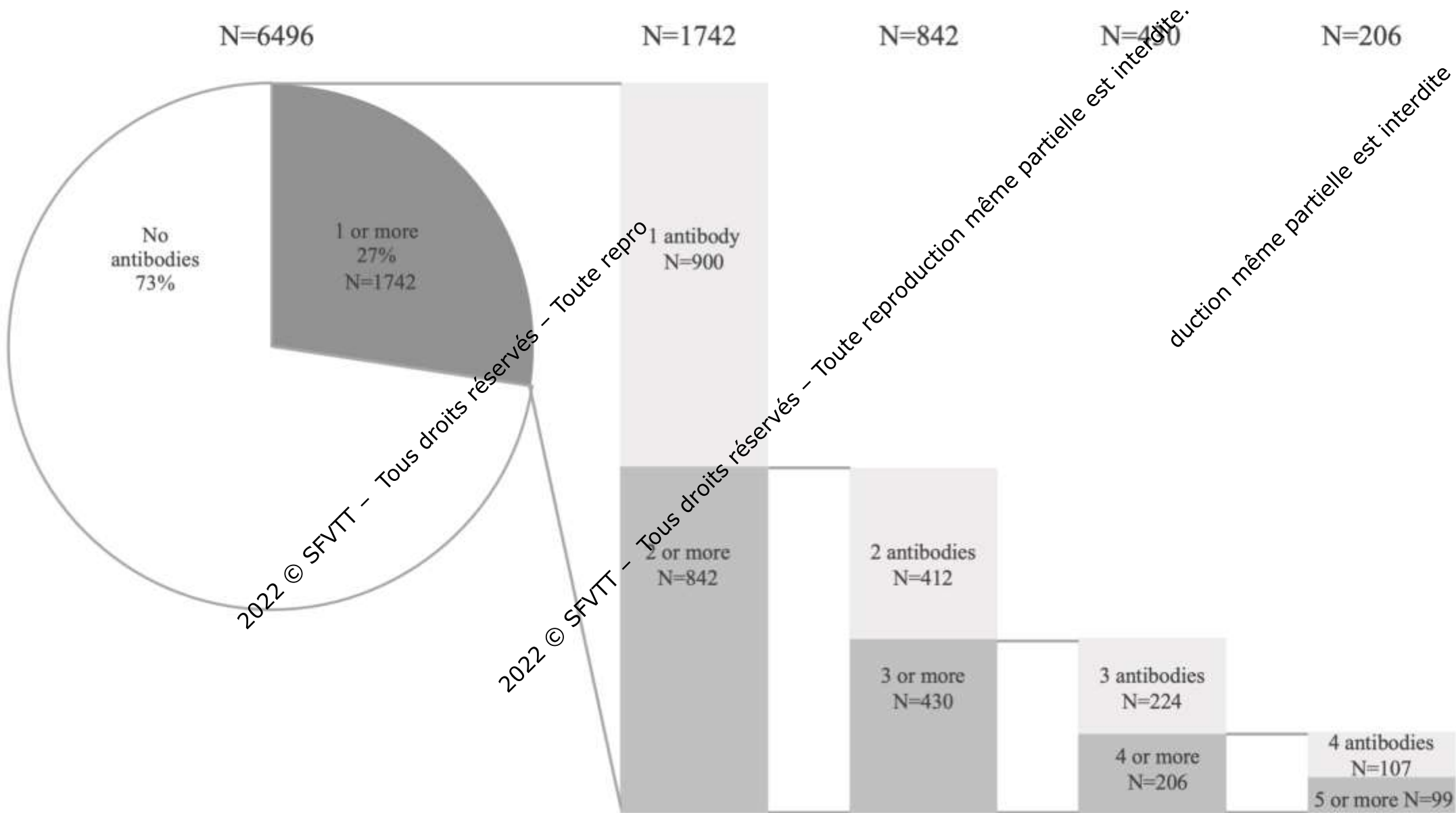




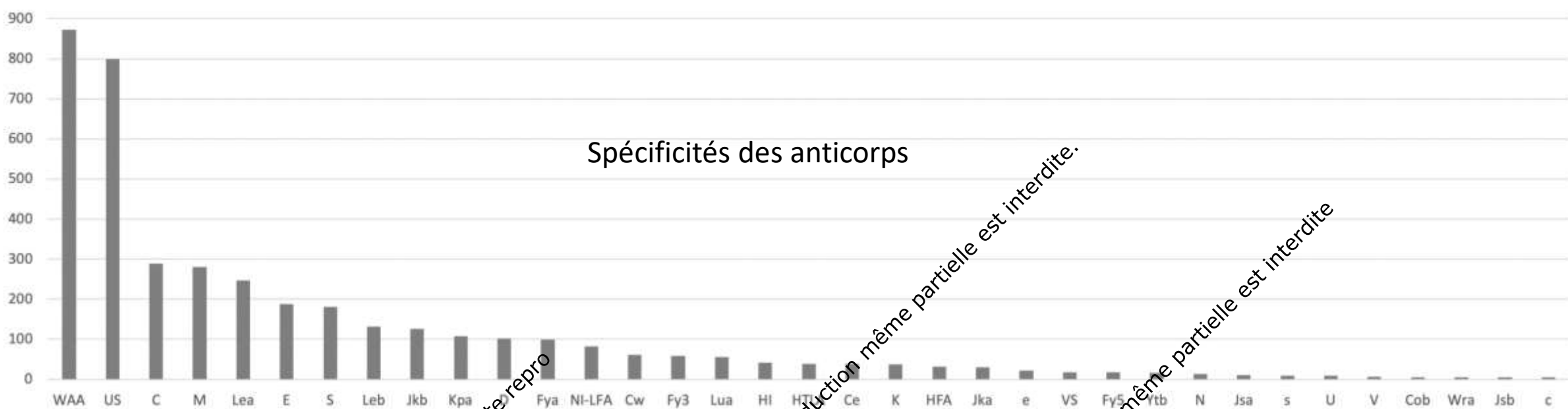
## B. Total number of RBC units transfused per age group







A



C



2022 © SFVTT -- Tous droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.

**Table 2:** Number of RBCs received prior to the first antibody in  $N=643$  patients

	All Ab	Excluding WAA	Extended pheno. only	HFA only
N	688	588	198	61
Mean	23.03	27,63	14,80	8,89
SD	58.98	72,17	36,30	11,09
Minimum	1	1	1	1
Q1 (25%)	3	3	3	3
Median	6	7	6	5
Q3 (75%)	17	20	10	10
90%	52	56	28	16
95%	91	103	64	24
Maximum	623	698	96	64

SD standard deviation, Q1 first quartile, Q3 third quartile. WAA: warm autoantibody, RH-K: antibodies to RH(D, C, E, c, e) and K antigens. Extended pheno.: antibodies to antigens of the extended phenotype (FY, JK and Ss). HFA: Antibodies to high frequency antigens. LFA: Antibodies to low frequency antigens. Highlighted cells (gray): 75% of patients start forming antibodies by the 17<sup>th</sup> RBC unit (or by the 20<sup>th</sup> unit when WAA are excluded), and 90% who will form antibodies to HFA make their first by the 16<sup>th</sup> RBC unit.

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

Stella T. Chou,<sup>1</sup> Mouaz Alsawas,<sup>2</sup> Ross M. Fasano,<sup>3</sup> Joshua J. Field,<sup>4</sup> Jeanne E. Hendrickson,<sup>5,6</sup> Jo Howard,<sup>7,8</sup> Michelle Kameka,<sup>9</sup> Janet L. Kwiatkowski,<sup>1</sup> France Pirenne,<sup>10</sup> Patricia A. Shih,<sup>11</sup> Sean R. Stowell,<sup>3</sup> Swee Lay Thein,<sup>12</sup> Connie M. Westhoff,<sup>13</sup> Trisha E. Wong,<sup>14</sup> and Elie A. Akl<sup>15</sup>

2022 © SFVTT – Tous droits réservés – Toute repro

2022 © SFVTT – Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © SFVTT – Toute reproduction même partielle est interdite.

## RCP Drépanocytose et Transfusion complexe

Adultes et enfants

Tous les 3<sup>ème</sup> mardi du mois à 17H

Pilotage cliniciens et experts transfusion drépanocytose



FILIERE SANTÉ MALADIES RARES





**EFS-INSERM U955**

**Henri Mondor Hospital, Créteil**

Aline Floch, MD, PhD

Christophe Tournamille, PhD

David Narbey, Pharm, PhD

Benoit Vingert, PhD

Sadaf Pakdaman

Aurélie Barraut

Christophe Tournamille, PhD

Philippe Chadebech, PhD



**Henri Mondor Hôpital, Créteil**

**Reference Center for Sickle Cell Disease**

Dr Anousha Habibi, MD

Pr Pablo Bartolucci, MD, hD

Pr Frédéric Galactéros, MD, PhD

**Intensive Care Unit**

Pr Armand Mekontso-Dessap, MD, PhD

**Internal Medicine**

Pr Marc Michel, MD, PhD

Pr Matthieu Mahévas, MD, PhD

**Necker Hospital, Paris**

Pr Mariane de Montalembert, MD



Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.