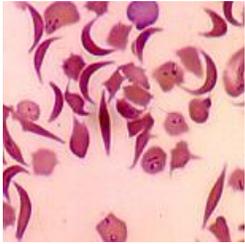


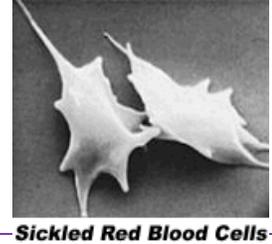
Le technicien : le maillon fort de la vigilance transfusionnelle du patient drépanocytaire



Pr France Pirenne, EFS Ile de France
france.pirenne@efs.sante.fr



La drépanocytose



- Maladie génétique la plus fréquente en France :
 - 400 NN/an, 10.000 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
- Polymerisation de l'HbS \longrightarrow Tryptique symptomatique
 - Fragilité du GR : **hémolyse** chronique
 - Adhésion \uparrow et déformabilité \downarrow des GR : **crises vaso occlusives** (CVO)
 - Asplénie fonctionnelle : **infections** ++
- La Transfusion est un traitement majeur de l'arsenal thérapeutique :
 - Pour le traitement : CVO, syndrome thoracique aigu, AVC, priapisme, hypersplénisme..
 - Pour la prévention :
 - Grossesse, chirurgie, récurrence des crises
 - Vasculopathies chez les enfants +++



Le clinicien

prescrit la transfusion

prescrit les analyses pré transfusionnelles



Le clinicien

prescrit la transfusion

prescrit les analyses pré transfusionnelles



Le technicien IH/Délivrance



Réalise les analyses
pré-transfusionnelles



Sélectionne les CGR
en fonction des protocoles

Le biologiste « valide »



Le clinicien
prescrit la transfusion
prescrit les analyses pré transfusionnelles



Le technicien IH/Délivrance



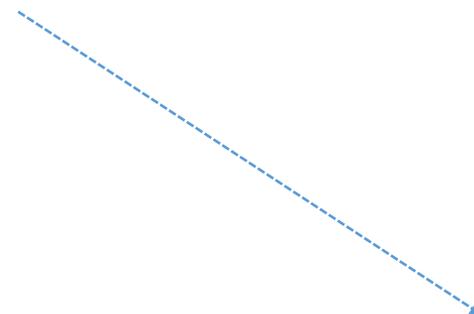
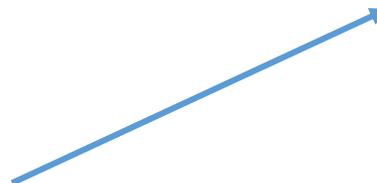
Réalise les analyses
pré-transfusionnelles

Le biologiste « valide »



Sélectionne les CGR
en fonction des protocoles

La transfusion est réalisée par
une infirmière, sous la
responsabilité du médecin
prescripteur



Le technicien est alerté si EIR
Immédiat ou retardé

Il alerte le biologiste
Il réalise les analyses du bilan d'EIR

- Au cours de la transfusion du patient drépanocytaire, une vigilance spécifique du technicien IH/délivrance est nécessaire
- Le technicien aura le rôle **d'ALERTER** le biologiste vis-à-vis d'un certain nombre de situations qui ne représentent pas d' alertes particulières dans un contexte transfusionnel habituel

Le risque majeur de la transfusion du drépanocytaire



**Hémolyse Post
transfusionnelle
retardée**

Le risque majeur de la transfusion du drépanocytaire



**Hémolyse Post
transfusionnelle
retardée**

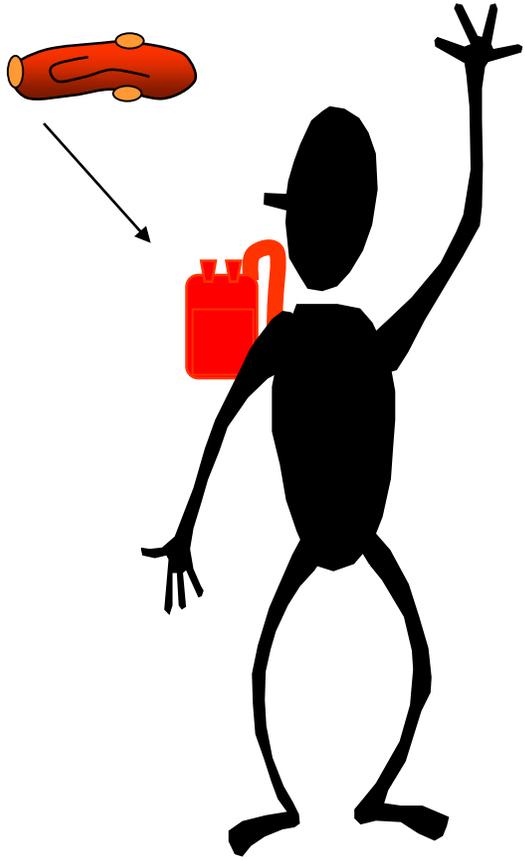


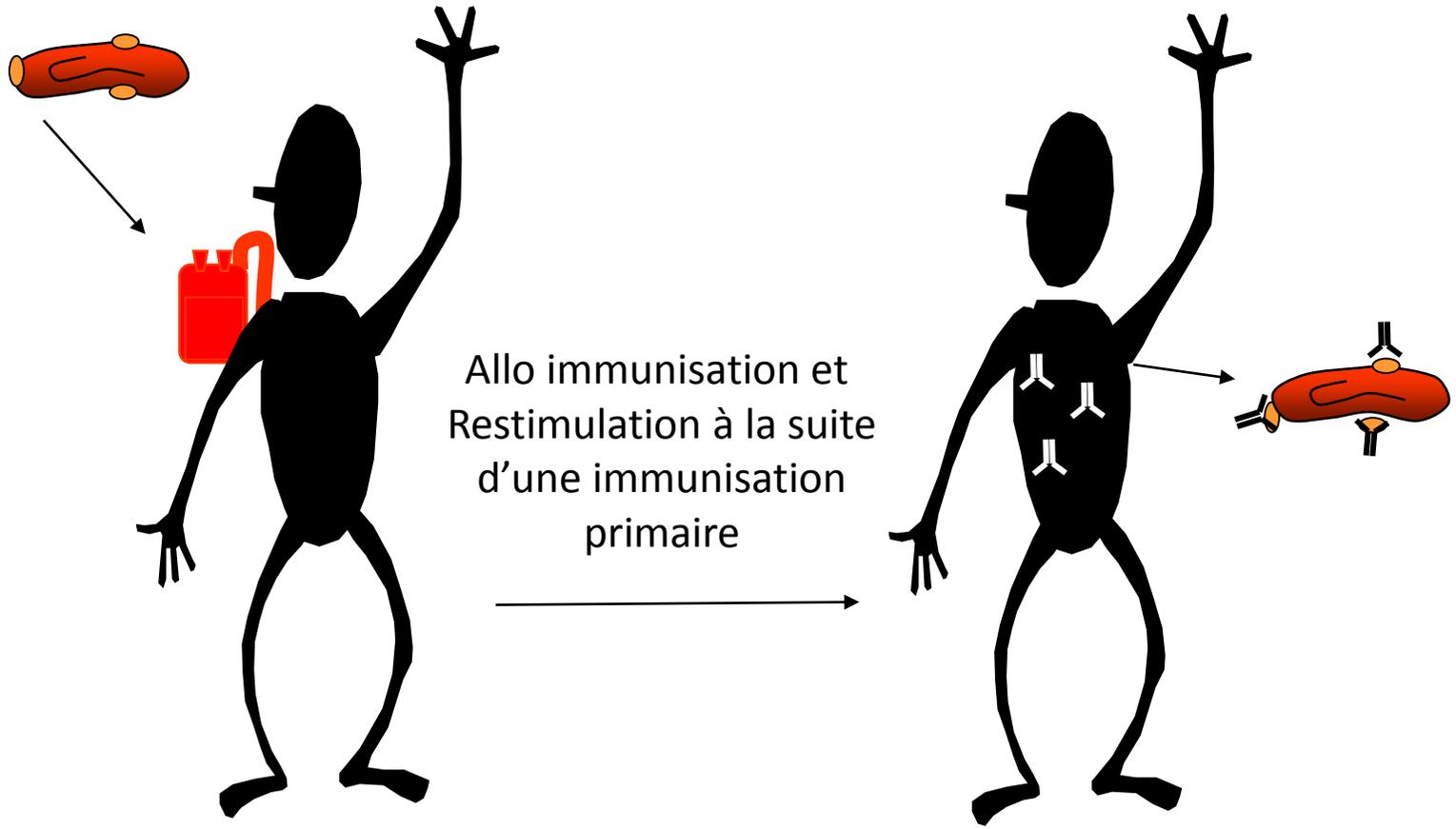
**Risque vital : 5% de décès
au décours de cet accident**

**Représente 6% des causes de
décès au cours de la maladie**

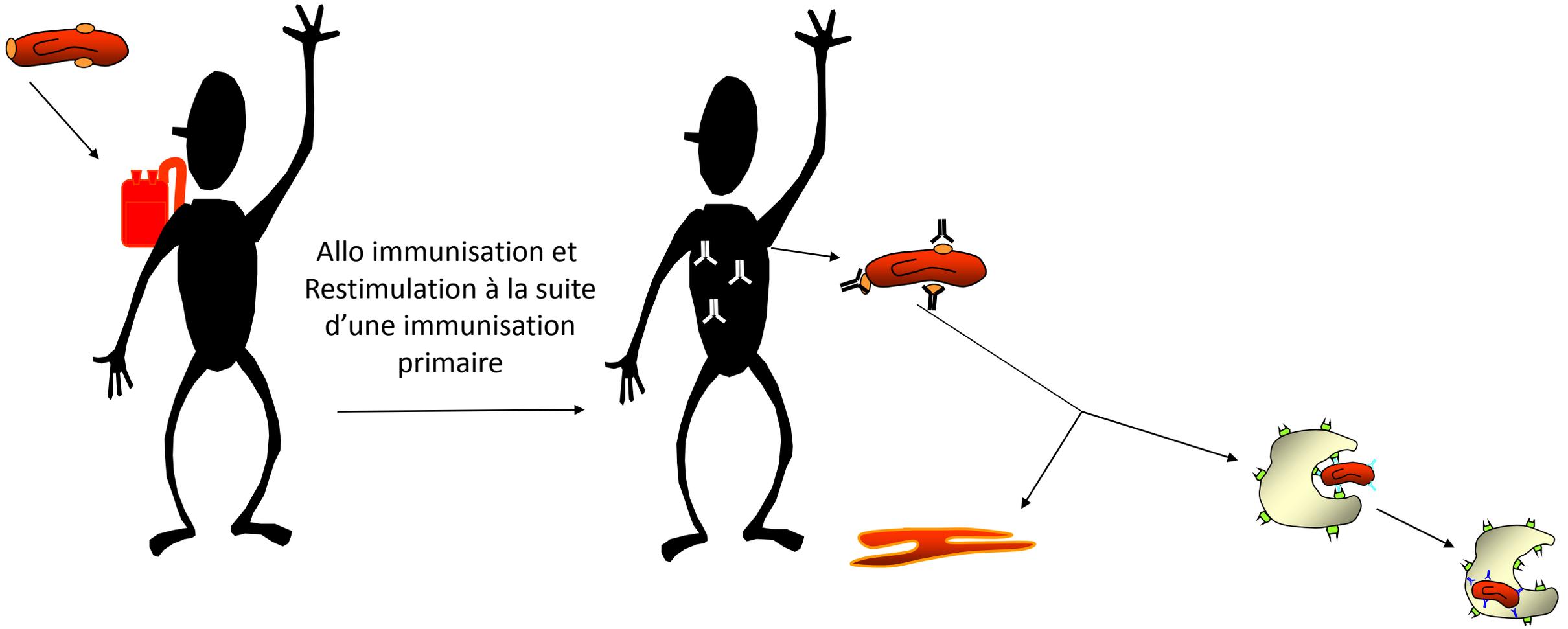
Hémolyse post-transfusionnelle : Rappel

- Une hémolyse post-transfusionnelle est la conséquence d'un conflit Antigène/Anticorps:
 - antigènes exprimés par les GR du donneur, Ac produits par le receveur
- Elle peut être immédiate
 - Les anticorps sont préexistants
 - Accidents ABO (erreur humaine)
- Elle peut retardée
 - Des anticorps d'allo immunisation sont restimulés par la transfusion
 - Systèmes RH, KEL, FY, JK, MNS, DO ...
 - Situations qui ne peuvent pas toujours être prévenues





Allo immunisation et
Restimulation à la suite
d'une immunisation
primaire

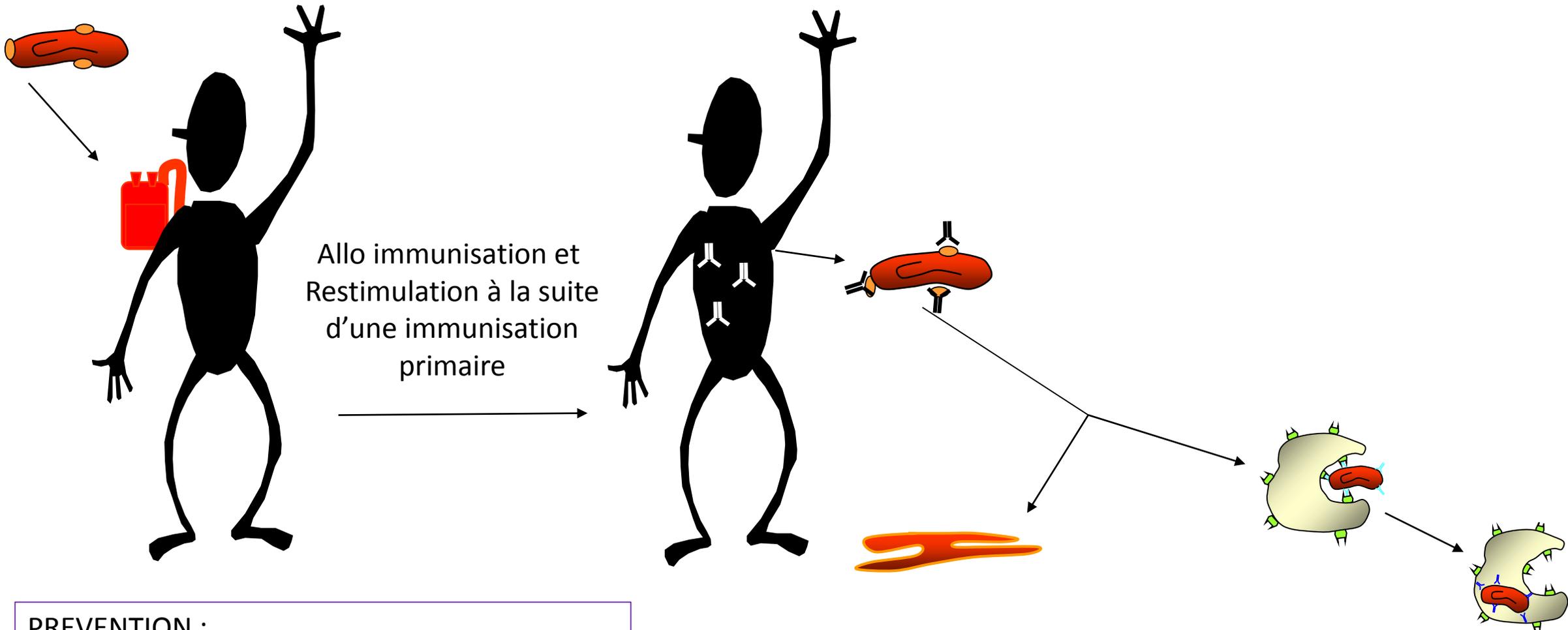


Allo immunisation et
Restimulation à la suite
d'une immunisation
primaire

Hémolyse post-tansfusionnelle

Inefficacité transfusionnelle

Décès, IRA, Choc



Allo immunisation et
Restimulation à la suite
d'une immunisation
primaire

Hémolyse post-tansfusionnelle

PREVENTION :

- Phenocompatibilité RH/K et étendue
- Prise en compte des ATCD d'allo immunisation

Inefficacité transfusionnelle → Décès, IRA, Choc

Hémolyse post-transfusionnelle du patient drépanocytaire

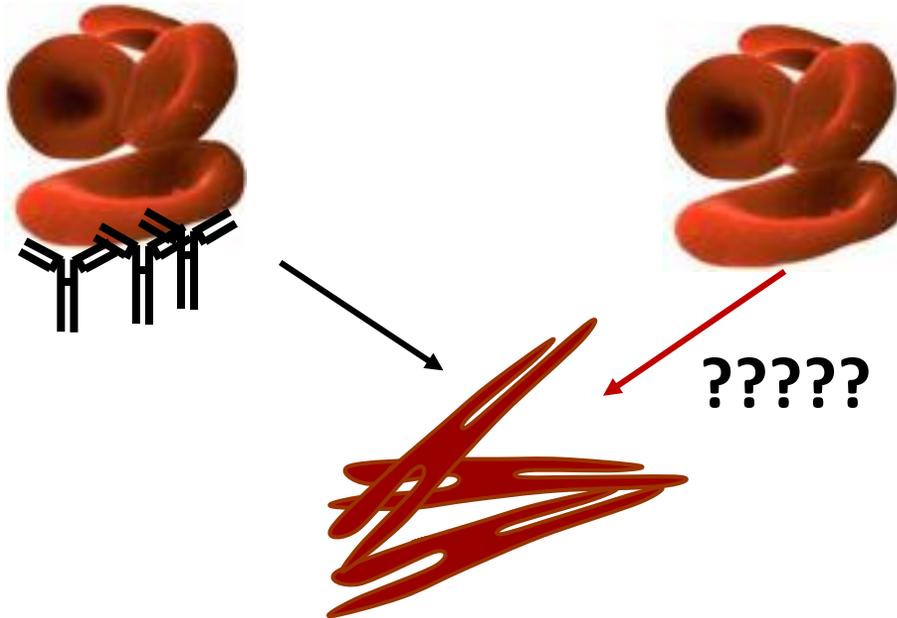
- Elle a des caractéristiques particulières:
 - Elle est toujours retardée
 - Elle se manifeste souvent à distance d'une transfusion (> 4 ou 5 jours) par la récurrence ou l'apparition de crises vaso-occlusives
 - Le bilan immuno-hématologique ne retrouve pas toujours d'anticorps détectables
 - Le diagnostic 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)
 - Un bilan immuno-hématologique négatif n'élimine pas le diagnostic
 - Une nouvelle transfusion peut aggraver l'hémolyse
 - Des traitements spécifiques peuvent être prescrits

Hémolyse post-transfusionnelle du patient drépanocytaire

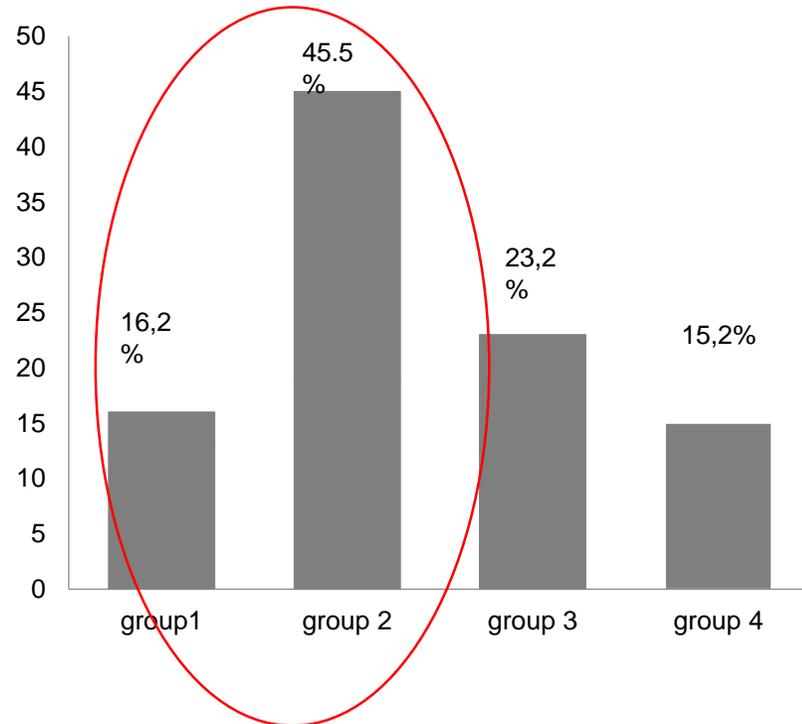
- Manifestations clinico-biologiques retardées après une transfusion
 - Crise vaso-occlusive
 - Urines foncées
 - Aggravation des signes d'anémie
- Bilan hématologique
 - Hb totale inférieure au Tx pré transfusionnel
 - % HbA post transfusionnel : perte de + de 30%
 - Fréquente réticulopénie , aggravant l'anémie
 - LDH +++

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**



Caractéristiques immuno-hématologiques de 99 cas



Anticorps détectés dans 62% des cas

group 1: DHTR in non-immunized patients who developed antibodies;
group 2: DHTR in previously immunized patients who developed newly formed antibodies;
group 3: DHTR in non-previously immunized patients who did not developed antibodies, and
group 4: DHTR in previously immunized patients who did not developed newly formed antibodies.

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
- Evolution
 - Peut être catastrophique si hémolyse intra-vasculaire
 - Décès dans un tableau de défaillance multi organe
 - 5% des décès au cours de la maladie sont imputés à des HPTR
 - Toxicité de l'hème libre et de l'hémoglobine libre sur un endothélium déjà altéré
- Retransfusion
 - **EVITER** car peut pérenniser et/ou potentialiser le processus hémolytique dans les cas graves



Un évènement sous estimé mais « fréquent »

- L'HPTR est sous estimée
 - Du fait des caractéristiques clinico biologiques
- Il n'est donc pas signalé dans le cadre de l'hémovigilance
- L'absence de diagnostic peut être fatale pour le patient car une nouvelle transfusion, souvent prescrite dans ce contexte du fait de la baisse de l'Hb et de la CVO peut mettre en jeu le pronostic vital

Un évènement sous estimé mais « fréquent »

- L'HPTR est sous estimé
 - Du fait des caractéristiques clinico biologiques
- Il n'est donc pas signalé dans le cadre de l'hémovigilance
- L'absence de diagnostic peut être fatale pour le patient car une nouvelle transfusion, souvent prescrite dans ce contexte du fait de la baisse de l'Hb et de la CVO peut mettre en jeu le pronostic vital

• **PREVENIR +++++**

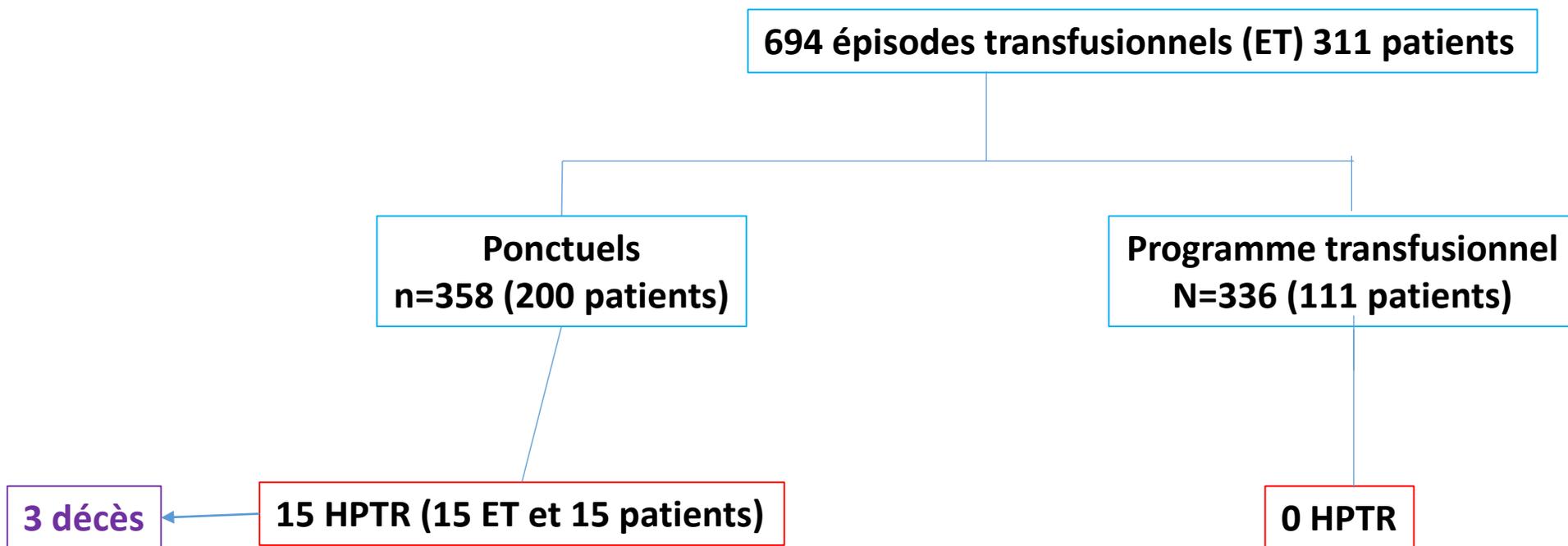
connaître les facteurs de risques

• **DIAGNOSTIQUER +++++**

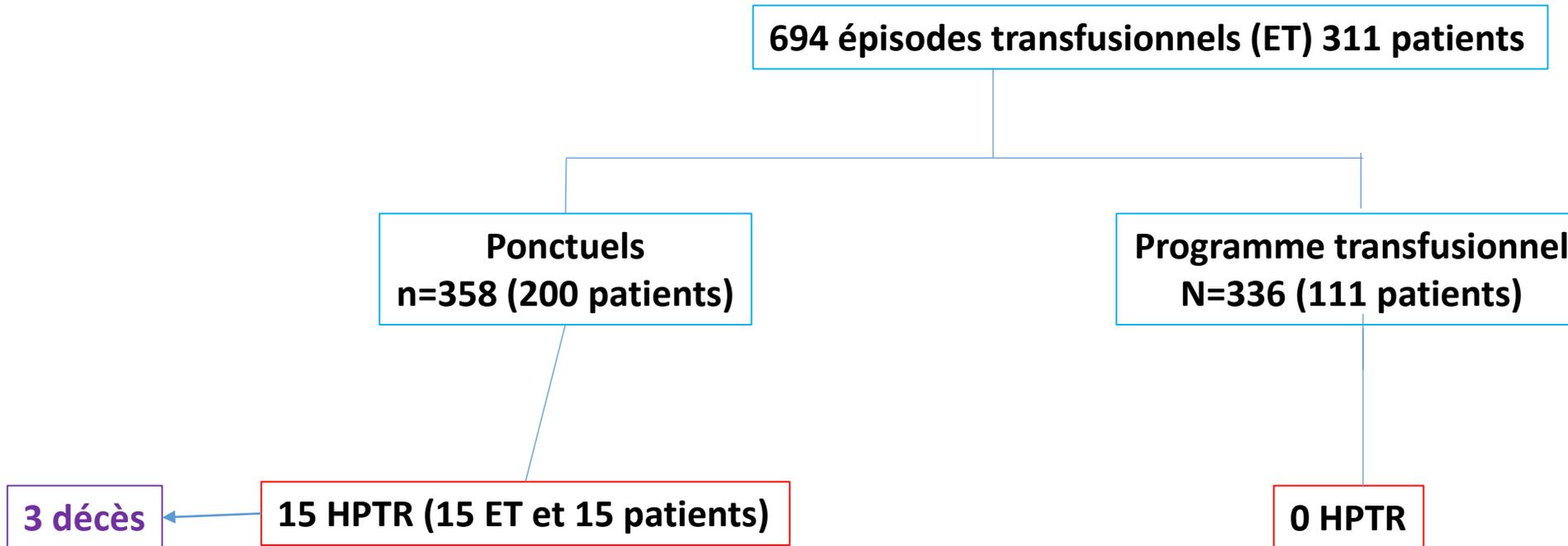
**connaître les signes d'appel, les situations
faisant suspecter l'accident**

• **TRAITER +++++**

Incidence des HPTR : Etude prospective



Incidence des HPTR : Etude prospective patients adultes



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])

Les facteurs de risque

- Dans cette étude les facteurs de risques majeurs d'HPTR sont :
 - Une transfusion dans un cadre ponctuel avec:
 - Un ATCD d'HPTR
 - Un ATCD d'allo immunisation
 - Peu de CGR transfusés dans le passé (<12 CGR)
 - Un score de risque a été établi prenant en compte ces paramètres
 - En fonction du score le biologiste de délivrance
 - Alerte le clinicien sur le risque
 - Si la transfusion est maintenue : propose des protocoles adaptés

L'allo immunisation : un risque important

- Incidence
 - 30% des patients adultes/5% dans la population générale

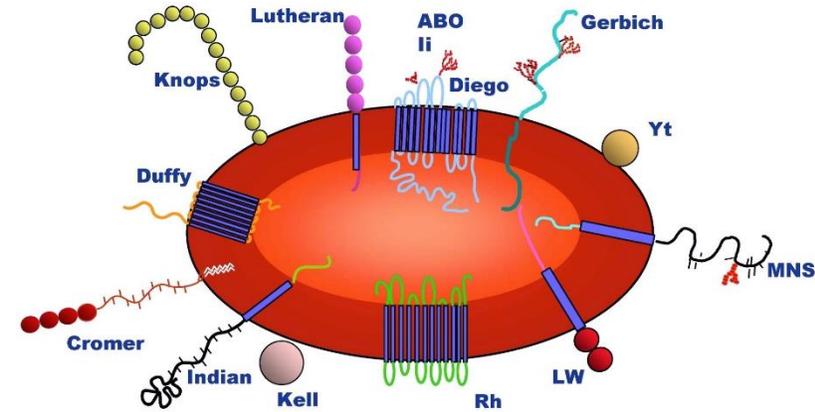
L'allo immunisation : un risque important

- Incidence
 - 30% des patients adultes/5% dans la population générale
- Causes
 - Essentiellement le polymorphisme des antigènes de GS entre donneurs d'origine Européenne/receveurs d'origine Africaine

LE POLYMORPHISME DES GROUPES SANGUINS

36 systèmes de groupes sanguins : 4 groupes sanguins importants sont impliqués dans l'allo immunisation des patients drépanocytaires

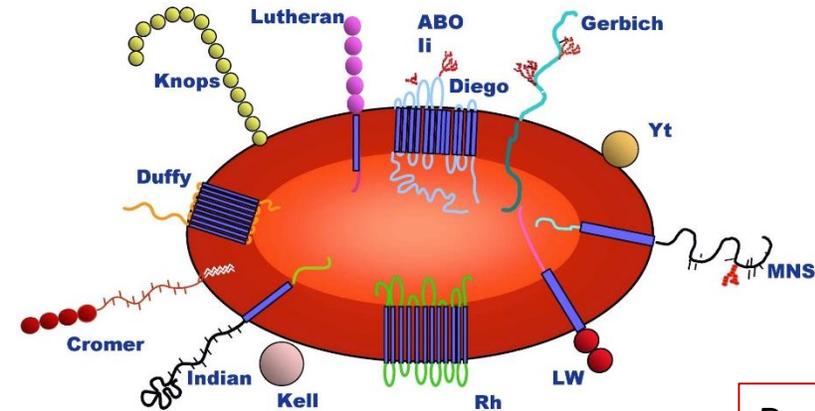
Groupes	Patients Différences	Donneurs	Patients Anticorps fréquents
Rhésus	D+ C - E -C+e+	D+ C + E -c+e+ D+C- E +c+e+	Anti-C, anti-E
Duffy	Fya -	Fya+	Anti-Fya
Kidd	Jkb -	Jkb+	Anti-Jkb
MNS	S -	S+	Anti-S



LE POLYMORPHISME DES GROUPES SANGUINS

36 systèmes de groupes sanguins : 4 groupes sanguins importants sont impliqués dans l'allo immunisation des patients drépanocytaires

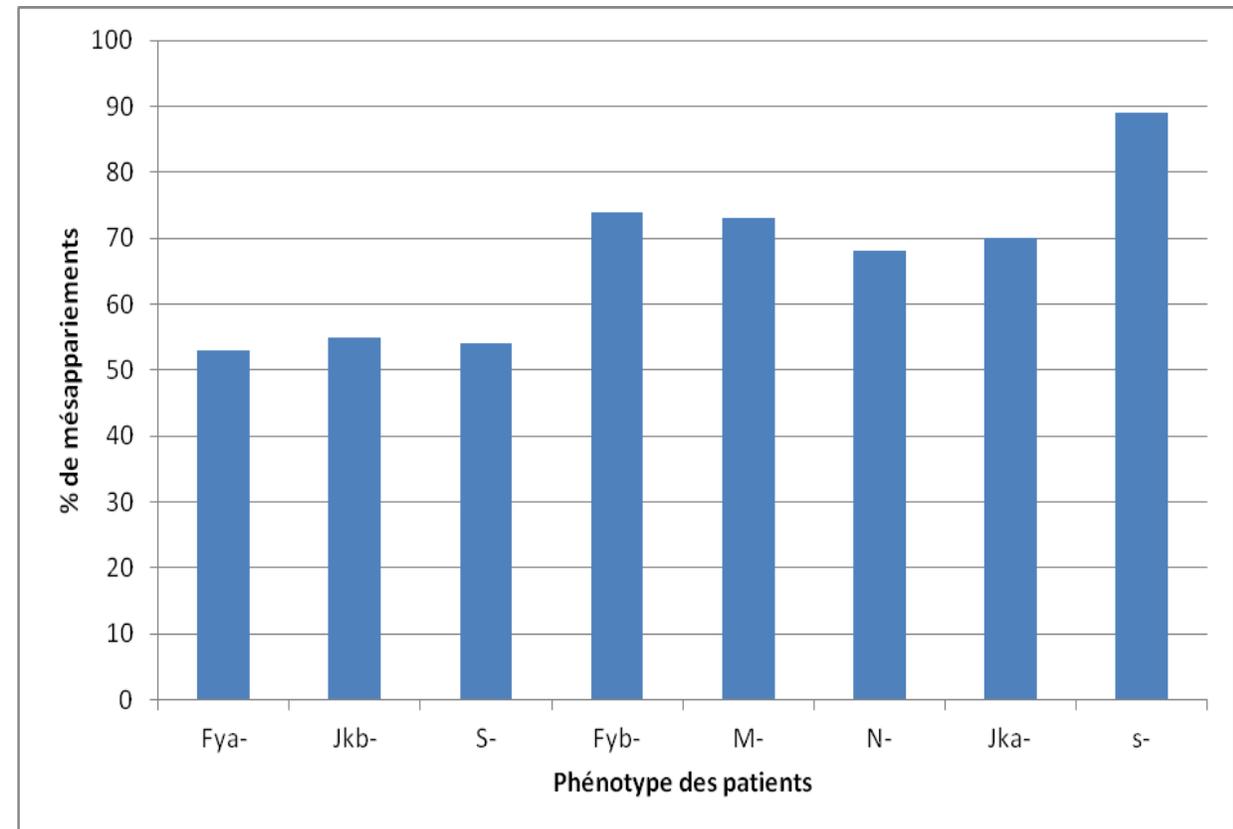
Groupes	Patients Différences	Donneurs	Patients Anticorps fréquents
Rhésus	D+ C -E-C+e+	D+ C +E-c+e+ D+C- E +c+e+	Anti-C, anti-E
Duffy	Fya -	Fya+	Anti-Fya
Kidd	Jkb -	Jkb+	Anti-Jkb
MNS	S -	S+	Anti-S



Pour respecter la phénocompatibilité RH : on délivre fréquemment des CGR D-C-E-c+e+
20% des patients sont C-E-, Fya-Fyb-, Jkb-, S- mais < 1/4000 chez les caucasiens ...

L'allo immunisation : un risque important

- Incidence
 - 30% des patients adultes/5% dans la population générale
- Causes
 - Essentiellement le polymorphisme des antigènes de GS entre donneurs d'origine Européenne/receveurs d'origine Africaine



L'allo immunisation : un risque important

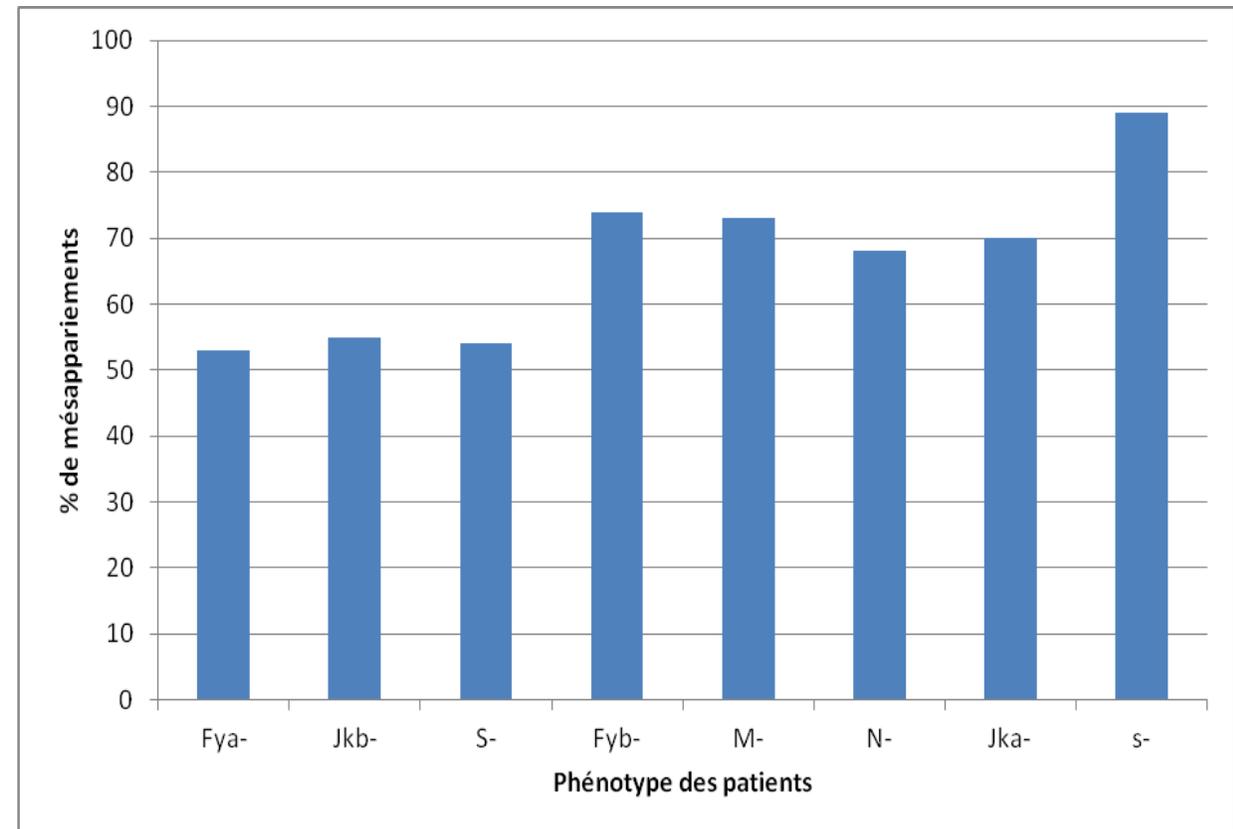
- Incidence
 - 30% des patients adultes/5% dans la population générale

- Causes

- Essentiellement le polymorphisme des antigènes de GS entre donneurs d'origine Européenne/receveurs d'origine Africaine

- Inflammation

« Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with SCD », Fasano, BJH, 2015



Comment prévenir l'allo immunisation et l'HPTR

- Les protocoles transfusionnels doivent tenir compte des facteurs de risques

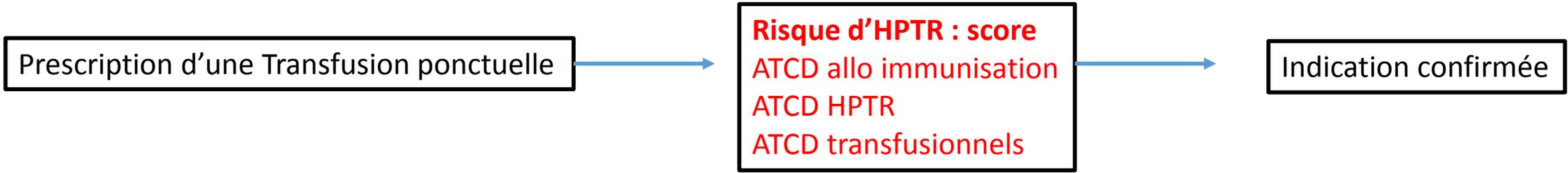
Prescription d'une Transfusion ponctuelle



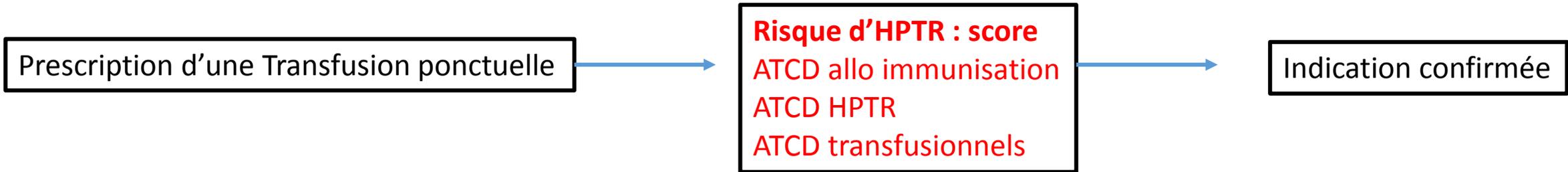
Risque d'HPTR : score
ATCD allo immunisation
ATCD HPTR
ATCD transfusionnels



Indication confirmée



	Risque faible de DHTR	Risque élevé ou intermédiaire de DHTR
Pas d'immunisation ou uniquement immunisation RH/K	CGR phénotypés RH/K compatibilisés	CGR phénotypés RH/K/FY/JK/MNS compatibilisés



	Risque faible de DHTR	Risque élevé ou intermédiaire de DHTR
Pas d'immunisation ou uniquement immunisation RH/K	CGR phénotypés RH/K compatibilisés	CGR phénotypés RH/K/FY/JK/MNS compatibilisés
Immunisation autre que RH/K	CGR phénotypés étendus RH/K/FY/JK/MNS compatibilisés Si ressource faible CGR phénotypés RH/K étendu à l'Ac	CGR phénotypés RH/K/FY/JK/MNS Compatibilisés Prévoir une prévention de l'allo immunisation RITUXIMAB : décision collégiale ! Si ressource faible : sang cryoconservé

LE TECHNICIEN A UN ROLE FONDAMENTAL

- DANS LA PREVENTION DE L'HPTR

- DANS LE DIAGNOSTIC DE L'HPTR

Le rôle du technicien dans la prévention de l'HPTR

- Pour que le médecin de délivrance puisse alerter le prescripteur d'un risque de développer une HPTR, le technicien devra alerter le biologiste avant toute transfusion :
 - Si une alerte « ATCD de DHTR » est indiquée dans les commentaires
 - Si le patient a des ATCDs d'immunisation connus, même si sa RAI pré transfusionnelle est négative

Le rôle du technicien dans la prévention de l'HPTR

- Si le patient n'est pas connu : le technicien pourra être amené à faire avec le biologiste une enquête au niveau d'autres EFS pour retrouver des ATCDs
- Si le patient est immunisé, le technicien devra rechercher les CGR phénocompatibles respectant les protocoles

Le rôle du technicien dans le diagnostic de l'HPTR : La surveillance du patient drépanocytaire transfusé

- Elle fait partie intégrante de la prise en charge transfusionnelle
- Savoir reconnaître l'HPTR pour prendre les bonnes décisions thérapeutiques et éviter une re transfusion immédiate qui pourrait être fatale

Le diagnostic

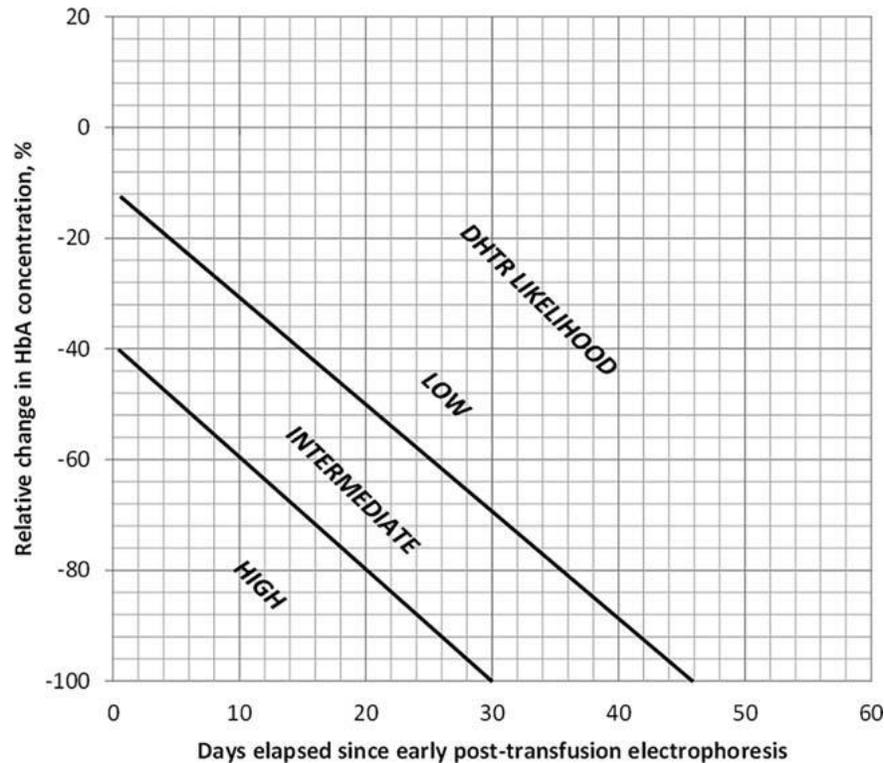
- Le diagnostic d'HPTR est clinico-biologique, il ne doit pas tenir compte du bilan IH
- Les signes cliniques peuvent être isolés, au décours d'une transfusion récente
- On doit toujours être alerté par un patient transfusé ponctuellement pour lequel une nouvelle prescription est adressée 3 à 4 jours (ou plus) après l'épisode transfusionnel !!

La surveillance : reconnaître l'HPTR

- Le technicien de délivrance : doit alerter le biologiste pour
 - Une prescription pour un patient récemment transfusé en dehors d'un programme transfusionnel
 - **MEME SI SA RAI EST NEGATIVE !!!!!!!**
 - Une RAI qui se positive après une transfusion récente
- Le biologiste doit contacter le prescripteur
 - pour l'alerter sur un risque d'HPTR en cours
 - Réaliser :
 - Bilan d'hémolyse , bilan IH, % d'HA et d'HbS
 - Bilan immuno-hématologique

Le diagnostic

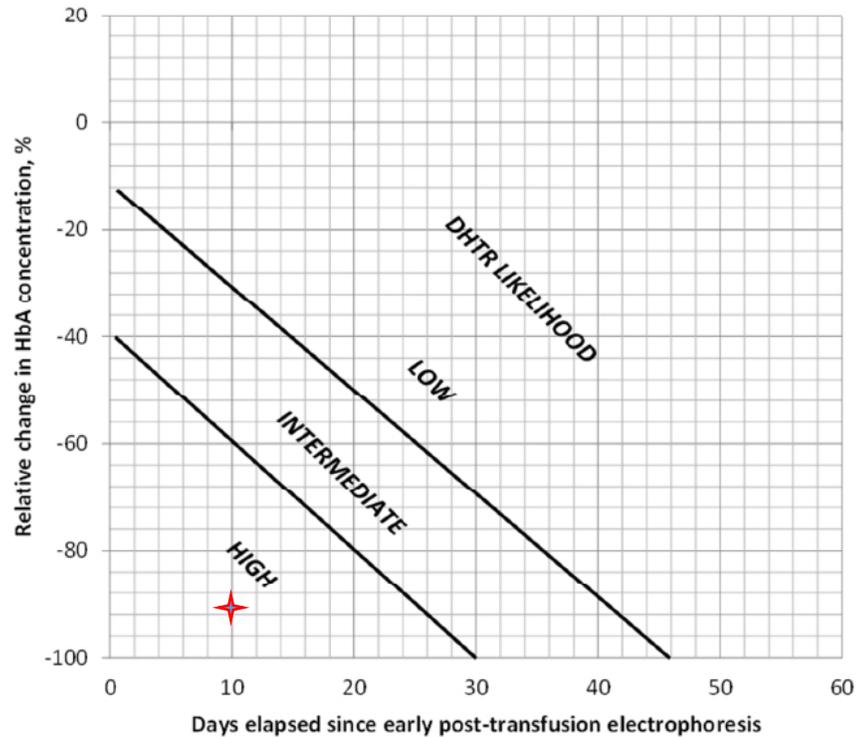
- Le diagnostic d'HPTTR est clinico-biologique, il ne doit pas tenir compte du bilan IH
- Une formule peut aider à faire le diagnostic



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

* Post transfusion : Between 0 to 48H

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



After TF

Hb = 8,5 g/dl; HbA=30%

$HbA = 8,5 \times 30/100 = 2,55 \text{ g/dl}$

Hb at D10 post TF

Hb=6 g/dl; HbA=5%

$HbA = 6 \times 5/100 = 0,3 \text{ g/dl}$

Relative change at D10=-90%

Le traitement

- Eviter de retransfuser **mais ne pas mettre en jeu le pronostic vital !!!**
 - Si transfusion absolument nécessaire
 - Dans tous les cas, étendre le phénotype
 - Si patient poly immunisé : discuter le Rituximab (anti-CD20)
- Traitement
 - Si forme grave et diagnostic précoce :
 - Eculizumab (anti-C5 convertase) *Dumas, Blood, 2016*
 - Echanges plasmatiques (si l'hématocrite le permet)
 - Autres traitements
 - Symptomatiques
 - IVIG, Corticoïdes
 - EPO

Une problématique importante de la transfusion des patients drépanocytaires

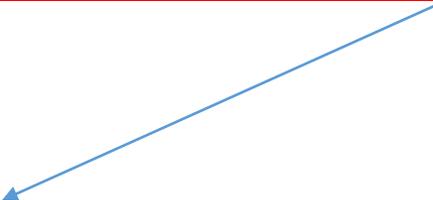
- La ressource en CGR phénocompatibles !!!
 - Au niveau du RH
 - Au niveau des autres GS : FY, JK, MNS

Une problématique importante de la transfusion des patients drépanocytaires

- La ressource en CGR phénotocompatibles !!!
 - Au niveau du RH
 - Au niveau des autres GS : FY, JK, MNS

PROMOTION DU DON CHEZ LES POPULATIONS
AFRO-ANTILLAISES

Une communication institutionnelle
de l'EFS



Une problématique importante de la transfusion des patients drépanocytaires

- La ressource en CGR phénotypiquement compatibles !!!
 - Au niveau du RH
 - Au niveau des autres GS : FY, JK, MNS

PROMOTION DU DON CHEZ LES POPULATIONS AFRO-ANTILLAISES

Une communication institutionnelle de l'EFS

Mais aussi une communication Individuelle de ceux qui « savent »

Conclusion

- La transfusion du patient drépanocytaire est un réel enjeu de santé publique qui s'inscrit dans un contexte d'évaluation pour chaque patient :
 - Du bénéfique/risque
 - Caractériser le risque
 - Prévenir le risque
 - Adapter le traitement transfusionnel au risque
 - Possibilités thérapeutiques des accidents
 - Des ressources disponibles
 - Le technicien IH/Délivrance a un rôle déterminant et spécifique à jouer dans l'hémovigilance de la transfusion du patient drépanocytaire

**Laboratoire IH et Distribution EFS Henri Mondor,
Créteil**

Btissam Chami

Férial Begga

Stéphan Cohen Bacrie

Mélanie Gentil

L'ensemble des techniciens IH/délivrance

**EFS-INSERM U955
IMRB**

Sadaf Pakdaman

Philippe Chadebech

Gwellaouen Bodivit

Alicia Jouard

David Narbey

Réanimation médicale

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Armand Mekonso Dessap

**Centre de Référence de la Drépanocytose
Hôpital Henri Mondor, Créteil**

Anoosha Habibi

Pablo Bartolucci

Frédéric Galactéros