



**Donnons
au sang**
*Le pouvoir
de soigner*

La prise en charge immunohématologique et transfusionnelle de la drépanocytose

Dr Aline Floc'h, MD, PhD
Biologiste médicale EFS Ile-de-France, site Henri Mondor (Créteil)

Objectifs

Au sujet de la drépanocytose

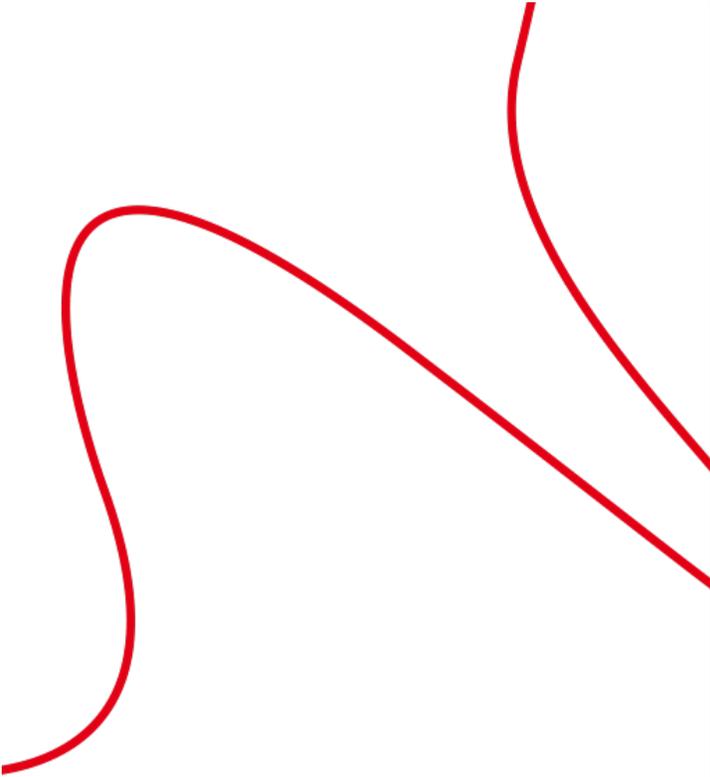
- **Comprendre** les mécanismes principaux de la maladie
- **Comprendre** l'importance de la transfusion dans la prise en charge des patients et les risques particuliers
- **Connaître** le bilan IH pré-transfusionnel spécifique
- **Savoir identifier** les situations à risque **et savoir alerter** le biologiste
- **Comprendre** le rôle central des techniciens dans la prise en charge des patients

Question 1

J'ai déjà participé à la prise en charge d'un patient drépanocytaire...



- **Jamais**
- **Très rarement (moins d'une fois par mois)**
- **Parfois (moins d'une fois par semaine)**
- **Souvent (au moins une fois par semaine)**
- **Tous les jours ou presque**



Sommaire

01. La drépanocytose
02. La transfusion de GR (dans la drépanocytose)
03. L'alloimmunisation (dans la drépanocytose)
04. L'hémolyse post-transfusionnelle retardée drépanocytaire

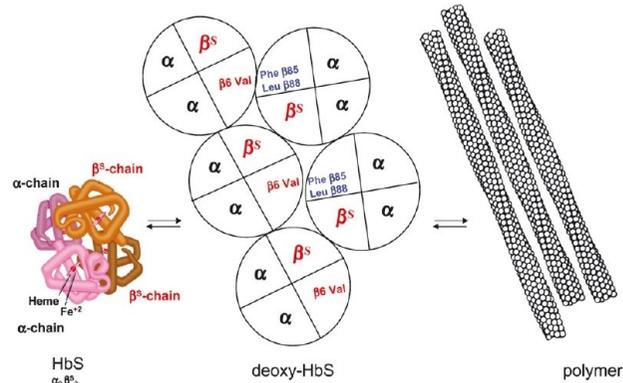


01

La drepanocytose

Mécanismes

- Maladie **génétique** la plus fréquente en France: 25 à 30.000 patients suivis
- Affecte l'hémoglobine (Hb) contenue dans les globules rouges (GR)
- Mutation du gène de la chaîne β -globine (p.Glu6Val),
- **Hémoglobine anormale HbS** « sickle » (faucille)



Formation des fibres d'HbS intracellulaires en condition désoxygénée = polymérisation

D'après diapositive N. Hebert, PhD

Kato et al., *Nature Reviews*, 2018

Question 2

Quel(s) génotype(s) de l'hémoglobine sont responsables de la drépanocytose?

- HbS / HbS (SS)
- HbS / Hb-bêta (S β)
- HbS / HbC (SC)
- HbA / HbS (AS)
- Bêta-thalassémie (Hb β / Hb β)



Question 2

Quel(s) génotype(s) de l'hémoglobine sont responsables de la drépanocytose?

- HbS / HbS (SS)
- HbS / Hb-bêta (S β)
- HbS / HbC (SC)
- ~~HbA / HbS (AS)~~
- ~~Bêta-thalassémie (Hb β / Hb β)~~



Est-ce un syndrome drépanocytaire majeur?

= drépanocytose maladie

Génotypes de la drépanocytose :

- HbS / HbS (SS)
- HbS / Hb-bêta zéro ($S\beta^0$)
- HbS / Hb-bêta plus ($S\beta^+$)
- HbS / HbC (SC)

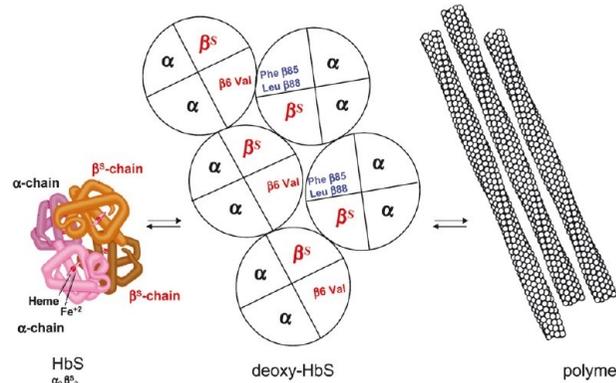


Ne sont pas des syndromes drépanocytaires majeurs :

- β -thalassémies
- AS (« drépanocytaire hétérozygote »
vigilance en obstétrique +++)
- CC (hémoglobinoses C)
- Déficit en G6PD
- Autres hémoglobinopathies rares

Mécanismes

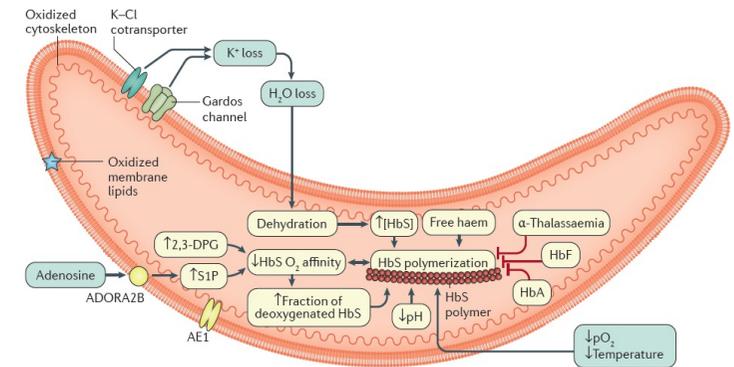
- Maladie **génétique** la plus fréquente en France: 25 à 30.000 patients suivis
- Affecte l'hémoglobine (Hb) contenue dans les globules rouges (GR)
- Mutation du gène de la chaîne β -globine (p.Glu6Val),
- **Hémoglobine anormale HbS** « sickle » (faucille)



Formation des fibres d'HbS intracellulaires en condition désoxygénée = polymérisation

D'après diapositive N. Hebert, PhD

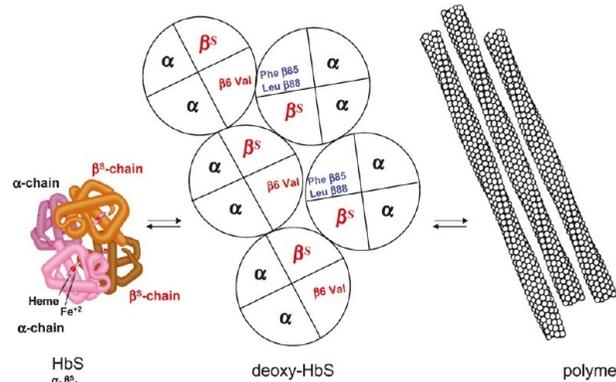
Kato et al., Nature Reviews, 2018



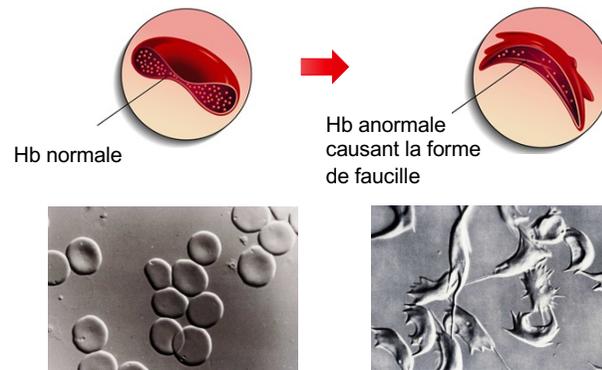
Conséquences sur le GR: rigidité, perte de déformabilité

Mécanismes

- Maladie **génétique** la plus fréquente en France: 25 à 30.000 patients suivis
- Affecte l'hémoglobine (Hb) contenue dans les globules rouges (GR)
- Mutation du gène de la chaîne β -globine (p.Glu6Val),
- **Hémoglobine anormale HbS** « sickle » (faucille)

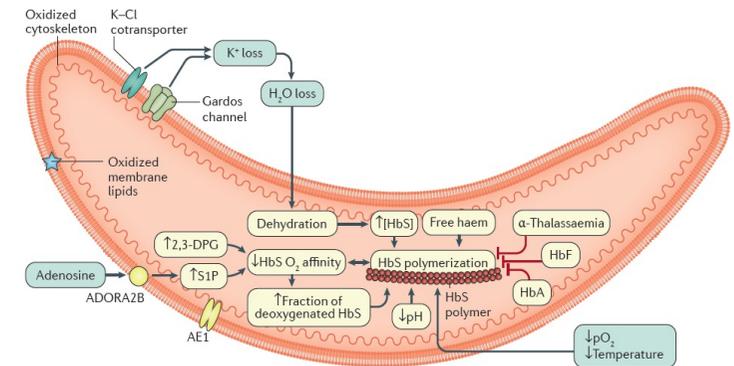


Formation des fibres d'HbS intracellulaires en condition désoxygénée = polymérisation

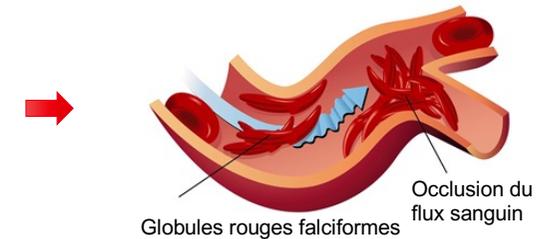


D'après diapositive N. Hebert, PhD

Kato *et al.*, *Nature Reviews*, 2018



Conséquences sur le GR: rigidité, perte de déformabilité



Conséquences sur la circulation sanguine: blocage du flux sanguin au niveau des capillaires

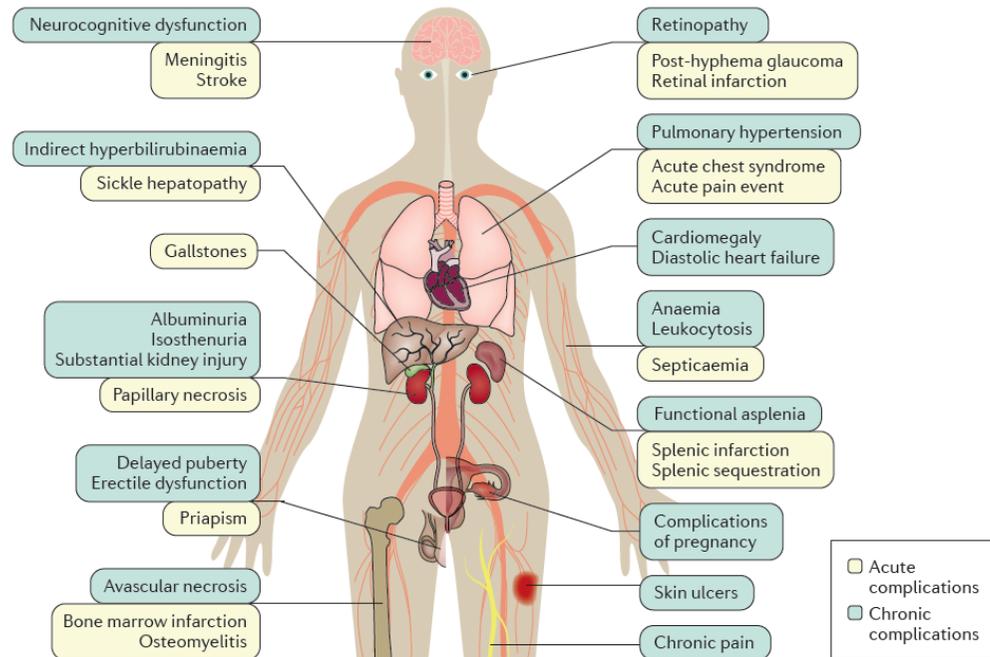
Symptômes

D'après diapositive N. Hebert, PhD

Kato et al., Nature Reviews, 2018

Complications **aigues** et **chroniques**

- **Anémie hémolytique** chronique (oxygénation générale de l'organisme réduite)
- **Crises vaso-occlusives** caractéristiques de la maladie et très douloureuses
- Atteinte de nombreux organes
- **Infections** (perte de fonction de la rate)



Traitements

- Hydroxyurée +++
- Transfusion de CGR +++
- Nouvelles molécules: Voxelotor, Crizanlizumab



MAIS : coût, service médical rendu considéré comme limité par HAS, indications spécifiques

- Greffe allogénique de moelle osseuse : seul traitement curatif

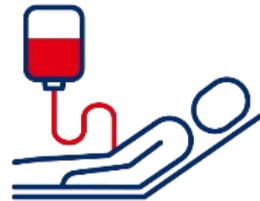
MAIS difficultés actuelles d'accès; compatibilité donneur / receveur; risques complication dont GvH

- Thérapie génique

MAIS protocoles de recherche uniquement

02

La transfusion de GR



Thérapeutique majeure mais non dénuée de risques

Mécanisme d'action = Apport d'hémoglobine A (normale)

Modalités:

- Transfusions classiques
 - Saignées-transfusion
 - Échanges transfusionnels (érythraphérèse)
- Transfusions ponctuelles et/ou en situation de crise aiguë



Indications principales

Situations chroniques:

- **Programme d'échanges transfusionnels** tous les mois : ralentir l'évolution de la maladie (atteintes d'organe), allongement de l'espérance de vie, réduire la fréquence des évènements aigus
- **Objectif** souvent d'atteindre <30% d'HbS à *la transfusion suivante*

Indications principales

Situations chroniques:

- **Programme d'échanges transfusionnels** tous les mois : ralentir l'évolution de la maladie (atteintes d'organe), allongement de l'espérance de vie, réduire la fréquence des évènements aigus

→ **Objectif** souvent d'atteindre <30% d'HbS à la transfusion suivante

Situations aiguës / ponctuelles:

- **Séquestration splénique aiguë (SSA): urgence transfusionnelle +++** (pédiatrie, Hb très basse)
- **CVO = crise vaso-occlusive** (douleurs ++ d'un membre, diffuses...)
- **STA = syndrome thoracique aigu** (=CVO pulmonaire +/- infection pulmonaire)
- Anémie **mal tolérée**; Infection à parvovirus B19...
- Préventives : grossesse, chirurgie...

Quelques points de repère

Étude IDF (50 à 60% des patients drépanocytaires) 2008-2018

REGULAR ARTICLE

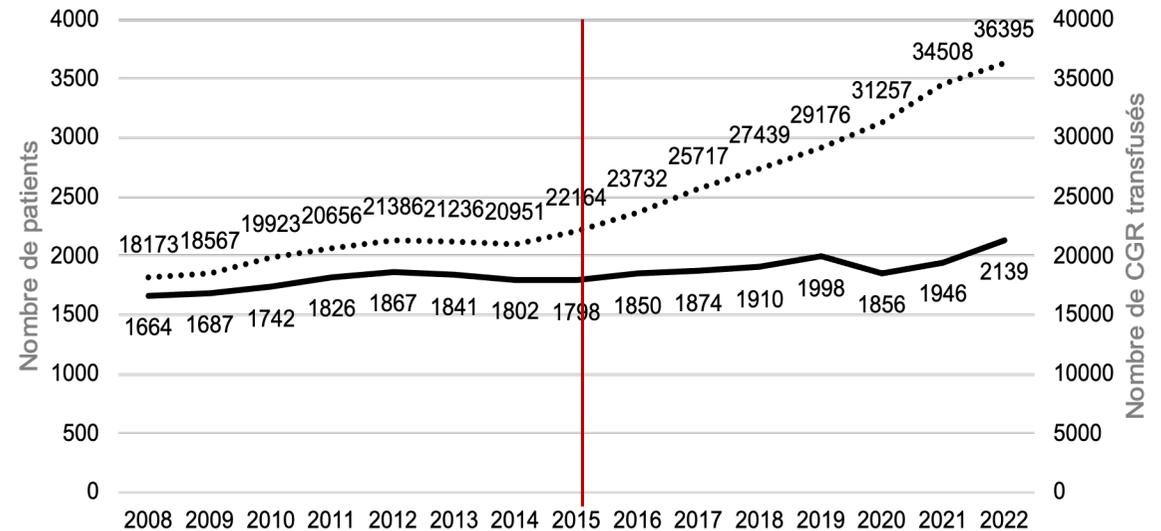
blood advances

Eleven years of alloimmunization in 6496 patients with sickle cell disease in France who received transfusion

Aline Floch,^{1,2,*} Sophie Vret,^{1,*} Lucile Malard,³ Sadaf Pakdaman,^{1,2} Alicia Jouard,^{1,2} Anoosha Habibi,⁴ Frédéric Galacteros,⁴ Anne François,³ and France Pirenne^{1,2}

¹Etablissement Français du Sang Ile-de-France, Créteil, France; ²INSERM U955, Equipe Transfusion et Maladies du Globule Rouge, Université Paris-Est Créteil, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil, France; ³Etablissement Français du Sang, Saint-Denis, France; and ⁴Referral Center for Sickle Cell Disease, Henri Mondor Hospital, Créteil, France

Nombre de patients (-) et de CGR (...) transfusés chaque année



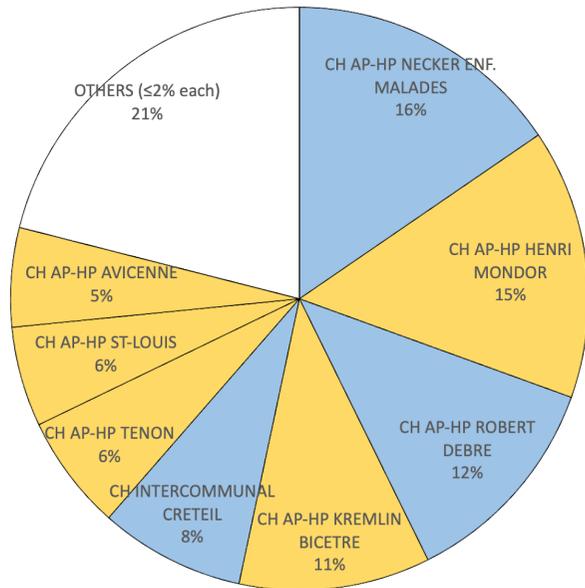
Quelques points de repère

Eleven years of alloimmunization in 6496 patients with sickle cell disease in France who received transfusion

Aline Floch,^{1,2*} Sophie Viret,^{1*} Lucile Malard,³ Sadaf Pakdaman,^{1,2} Alicia Jouard,^{1,2} Anousha Habibi,⁴ Frédéric Galacteros,⁴ Anne François,¹ and France Piramne^{1,2}

¹Établissement Français du Sang Île-de-France, Créteil, France; ²INSERM U955, Equipe Transfusion et Maladies du Globule Rouge, Université Paris Est Créteil, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil, France; ³Établissement Français du Sang, Saint-Denis, France; and ⁴Referral Center for Sickle Cell Disease, Henri Mondor Hospital, Créteil, France

Répartition des CGR transfusés par hôpital

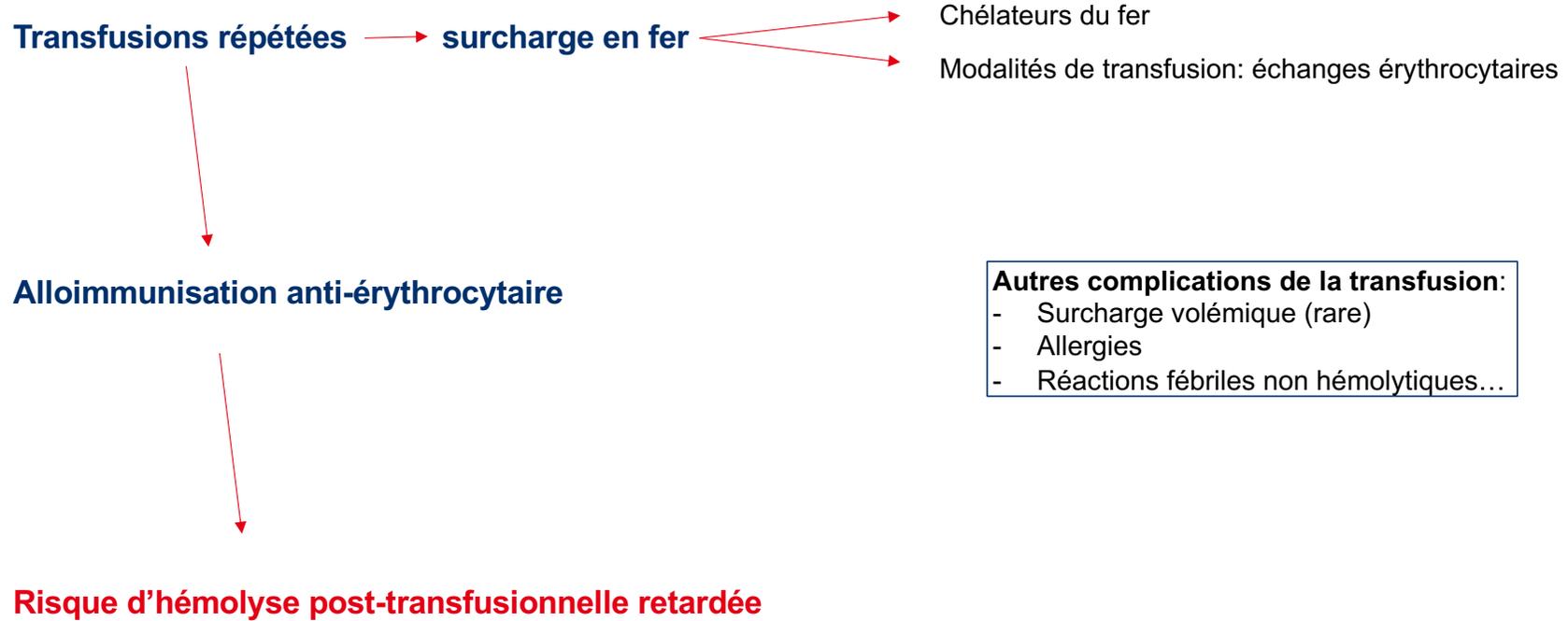


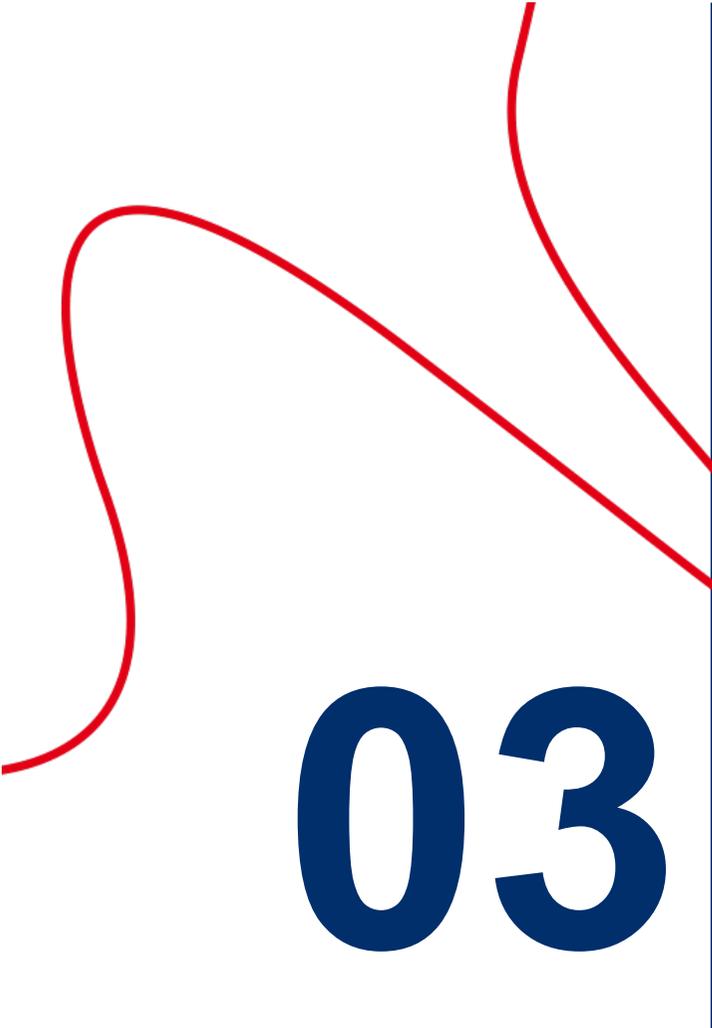
Bleu= pédiatrie
Jaune=adultes

Nombre de patients différents transfusés pour chaque hôpital/clinique

Nombre de patients différents transfusés	Nombre de lieux (hôpitaux, cliniques...)	%
>500	19	10.7%
101 à 250	13	7.3%
11 à 100 (moins de 10 par an)	40	22.5%
<11 (mois de 1 par an)	106	59.5%

Risques particuliers





03

L'alloimmunisation anti-erythrocytaire

Question 3

Le phénotype de groupe sanguin le plus fréquent chez les patients drépanocytaires et les personnes d'origine Afro-Antillaise est:



ABO

D (RH1)

C (RH2)

E (RH3)

Fya (FY1)

Fyb (FY2)

Jkb (JK2)

S (MNS3)

Question 3

Le phénotype de groupe sanguin le plus fréquent chez les patients drépanocytaires et les personnes d'origine Afro-Antillaise est:



ABO	B ou O
D (RH1)	+
C (RH2)	-
E (RH3)	-
Fya (FY1)	-
Fyb (FY2)	-
Jkb (JK2)	-
S (MNS3)	-

B ou O	
RH:1,-2,-3,4,5	R0r
KEL:-1	K-
FY:-1,-2	Fy(a-,b-)
JK:1,-2	JK(a+,b-)
MNS:-3,4	S-,s+

Particularités des phénotypes

Polymorphisme lié à l'origine Afro-Antillaise (1)

- **Phénotypes de groupe sanguin différents:** *combinaisons de phénotypes plus rares...*

Répartition chez Afro-Antillais (patients)	≠	Caucasiens (majorité des donneurs)
20% sont C-E-, Fy(a-,b-), Jk(b-), S-	VS	< 1/4000

Utilisation fréquente de CGR D-C-E-c+e+ (rr) faute de CGR D+C-E-c+e+ (R0r)

Exposition à des antigènes « privés » : de basse fréquence et absents des panels de RAI

Question 4

Quels phénotypes rares sont plus fréquents chez les personnes d'origine Afro-Antillaise?



- S-,s- (MNS:-3,-4)
- RH:-46
- Jk(a-,b-) (JK:-1,-2)
- KEL:-2 (k-)
- KEL:-6 (Js^a-)



Question 4

Quels phénotypes rares sont plus fréquents chez les personnes d'origine Afro-Antillaise?

- S-,s- (MNS:-3,-4)
- RH:-46
- ~~Jk(a-,b-) (JK:-1,-2)~~
- ~~KEL:-2 (k-)~~
- KEL:-6 (Js^{a-})

Mais aussi: RH:-34, RH:-18, RH:-61, RH:-59, DO:-4 et/ou -5, ...

Particularités des phénotypes

Polymorphisme lié à l'origine Afro-Antillaise (2)

- Phénotypes de groupe sanguin rares (U-, RH:-46...)
- Variants partiels dans le système RH
 - analyse de biologie moléculaire des groupes sanguins

Facteurs de risque (FdR)

- Polytransfusés: **probabilité d'exposition** aux antigènes

immunisation survient dès les premières transfusions

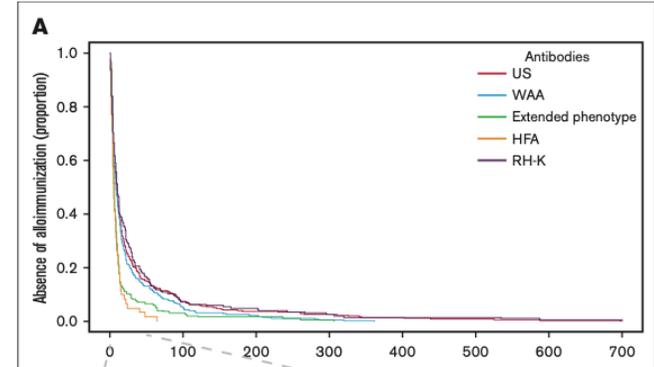
- Un 1^{er} anticorps est un FdR **d'immunisation supplémentaire**

moins de risque après auto-anticorps, anticorps naturel (anti-M, anti-Lewis...), anti-RH

risque ++ après anti-public et Ac contre un antigène du phénotype étendu (FY, JK, S/s)

- Contexte **inflammatoire** de la maladie

→ **Incidence alloimmunisation: 30% des drépanocytaires adultes (VS 5% de la population générale)**





Question 5

Certaines analyses du bilan immuno-hématologique ne sont pas réalisés pour tous les malades mais sont réalisés pour tous les patients drépanocytaires: lesquelles?

- Groupage ABO, RH-K
- Groupage phénotype étendu: FY, JK, S/s
- Groupage phénotype étendu: M/N
- RAI/RAE (recherche d'anticorps anti-érythrocytaires)
- Épreuves de compatibilité au laboratoire

Question 5

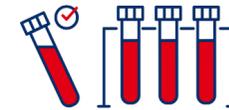
Certaines analyses du bilan immuno-hématologique ne sont pas réalisés pour tous les malades mais sont réalisés pour tous les patients drépanocytaires: lesquelles?



- Groupage ABO, RH-K
- **Groupage phénotype étendu: FY, JK, S/s**
- **Groupage phénotype étendu: M/N**
- RAI/RAE (recherche d'anticorps anti-érythrocytaires)
- **Épreuves de compatibilité au laboratoire**

Moyens de prévention (1)

Bilan immuno-hématologique (IH)



- *Groupage ABO, RH-K*
- *RAI dépistage*
- **Groupage phénotype étendu: FY, JK, S/s et M/N**
- **Épreuves de compatibilité au laboratoire: vérifier l'absence d'anti-privés**
- **Suivi des RAI: prescription 1 à 3 mois après chaque transfusion de CGR**
- **Analyses supplémentaires selon les cas** (phénotype rare, haut risque d'hémolyse post-transfusionnelle, antécédents transfusionnels non documentés à l'étranger...): RAI identification panel d'hématies-test sensibilisées par la papaïne

Moyens de prévention (2)



- **Protocoles transfusionnels**
 - Respect RH-K systématique
 - Épreuves de compatibilité systématiques
 - Respect des anticorps connus, y compris anti-M (*au cas par cas: anti-Lewis...*)
 - +/- Respect du phénotype étendu si Ac du phéno étendu (Fy^a , JK, S/s; + *au cas par cas* Fy^b) ou antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle
- **Dossier transfusionnel: bases EFS et BNPI**
- **Réunions de concertation pluridisciplinaires** pour les cas les plus complexes: biologistes, cliniciens, CNRGS



L'hémolyse post-transfusionnelle retardée drépanocytaire

04

Hémolyse post-transfusionnelle : Rappel

Pour tout patient

C'est la conséquence d'un **conflit Antigène/Anticorps**:



Ag exprimés sur les GR du donneur



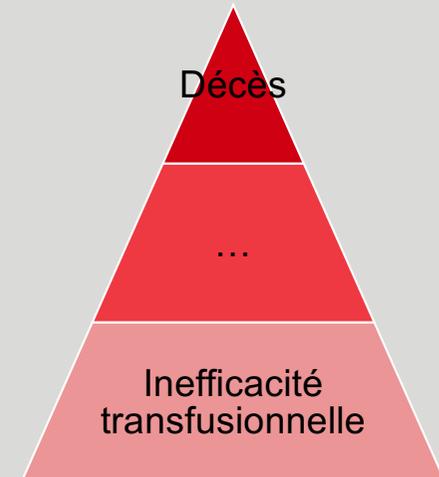
Ac produits par le receveur

Elle peut être **immédiate**:

- Les anticorps sont préexistants
- Accidents ABO (erreur humaine)

Elle peut **retardée**

- anticorps d'allo immunisation restimulés par la transfusion
- Systèmes RH, KEL, FY, JK, MNS, DO ...
- Situation qui ne peut pas toujours être prévenue...



Hémolyse post-transfusionnelle retardée drépanocytaire

Caractéristiques particulières (HPTR)

- Syndrome (quasiment) **spécifique aux patients drépanocytaires**
- (théoriquement) toujours **retardée** par rapport à la transfusion: >3-4 jours
- Tableau clinique: récurrence des **signes de crise vaso-occlusive** (douleurs ++)
- Dans les formes sévères: **hémolyse des propres GR** du patient !
- **Une nouvelle transfusion peut être catastrophique**, en aggravant la situation

Hémolyse post-transfusionnelle retardée drépanocytaire

Le diagnostic est clinico-biologique (HPTR)

- Signes de CVO quelques jours ou quelques semaines après une transfusion

Hémolyse post-transfusionnelle retardée drépanocytaire

Le diagnostic est clinico-biologique (HPTR)

- Signes de CVO quelques jours ou quelques semaines après une transfusion
- Signes d'hémolyse:
 - Biologiques : **baisse de l'Hb** (sous le taux pré-transfusionnel), **baisse de l'HbA** normale (= celle reçue par la transfusion), bilirubine et LDH très augmentées
 - Cliniques : **urines « porto » ou « coca-cola »** (hémoglobinurie)

Hémolyse post-transfusionnelle retardée drépanocytaire (HPTR)

Le diagnostic est clinico-biologique

- Signes de CVO quelques jours ou quelques semaines après une transfusion
- Signes d'hémolyse:
 - Biologiques : **baisse de l'Hb** (sous le taux pré-transfusionnel), **baisse de l'HbA** normale (= celle reçue par la transfusion), bilirubine et LDH très augmentées
 - Cliniques : **urines « porto » ou « coca-cola »** (hémoglobinurie)
- Bilan IH:
 - Apparition d'un **nouvel anticorps**:
 - RAI: bilan d'incompatibilité IH y compris techniques sensibilisées (TIA-papaine, trypsine)
 - envoi RAI au CNRGS pour recherche d'anti-privés : à la phase aiguë dès que l'état du patient le permet **et** 1 à 3 mois après
 - Test direct à l'antiglobuline (TDA, Coombs direct) positif
 - Souvent (30%) le **bilan est négatif**: n'exclut **pas** le diagnostic



Evolution et traitement



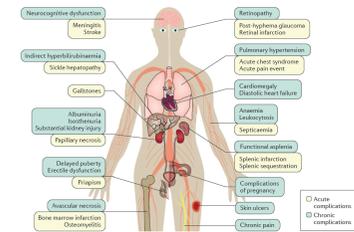
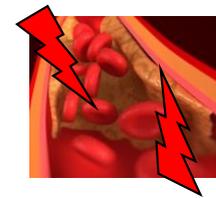
hémolyse intravasculaire



Libération d'hème et hémoglobine



Toxique pour les vaisseaux et les organes



L'évolution peut être catastrophique:

- 5% de décès au décours de cet accident
- 6% des causes des décès au cours de la maladie

Evolution et traitement



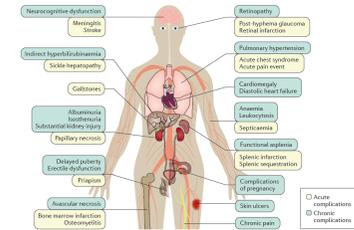
hémolyse intravasculaire



Libération d'hème et hémoglobine



Toxique pour les vaisseaux et les organes



L'évolution peut être catastrophique:

- 5% de décès au décours de cet accident
- 6% des causes des décès au cours de la maladie

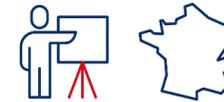
Eviter la retransfusion car peut pérenniser et/ou potentialiser le processus hémolytique dans les cas graves

MAIS parfois la transfusion est indispensable (pronostic vital):

→ respect du **phénotype étendu +/- traitements associés** (rituximab anti-CD20, eculizumab anti-complément, parfois corticoïdes, IgIV...) après avis d'un centre de référence

Evènement sous-estimé mais fréquent

- **Diagnostic difficile**
- **Pas toujours signalé à l'hémovigilance:** en cours d'amélioration
- Lien avec la transfusion n'est pas toujours fait: **risque lors de la transfusion suivante!**



Facteurs de risque:

- **Alloimmunisation**
- **Transfusions ponctuelles:** incidence 4% des transfusions ponctuelles des patients drépanocytaires (hors programmes d'échange)
- **Antécédent d'HPTR +++**

Rôle primordial des techniciens IH-del



Diagnostic:

- **connaître les signes d'appel, les situations faisant suspecter l'accident**
 - Prescription d'une nouvelle transfusion 3 à 21 jours après une transfusion → **alerter biologiste**
 - RAI ou TDA qui se positive ou évolue après une transfusion → **alerter biologiste**

Rôle primordial des techniciens IH-del



Diagnostic:

- **connaître les signes d'appel, les situations faisant suspecter l'accident**
 - Prescription d'une nouvelle transfusion 3 à 21 jours après une transfusion → **alerter biologiste**
 - RAI ou TDA qui se positive ou évolue après une transfusion → **alerter biologiste**

Prévention:

- **connaître les facteurs de risque → solliciter le biologiste**
 - Antécédent HPTR dans le dossier, sur la prescription, dans la BNPI
 - Antécédent d'immunisation (même si la RAI du jour est négative), de transfusion à l'étranger
 - Transfusion ponctuelle et/ou nouveau patient

Rôle primordial des techniciens IH-del



Diagnostic:

- **connaître les signes d'appel, les situations faisant suspecter l'accident**
 - Prescription d'une nouvelle transfusion 3 à 21 jours après une transfusion → **alerter biologiste**
 - RAI ou TDA qui se positive ou évolue après une transfusion → **alerter biologiste**

Prévention:

- **connaître les facteurs de risque → solliciter le biologiste**
 - Antécédent HPTR dans le dossier, sur la prescription, dans la BNPI
 - Antécédent d'immunisation (même si la RAI du jour est négative), de transfusion à l'étranger
 - Transfusion ponctuelle et/ou nouveau patient

Et... **promotion du don de sang !**



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 clinicien
prescrit la transfusion
prescrit les analyses pré transfusionnelles



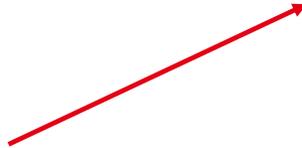
Le technicien IH/Délivrance



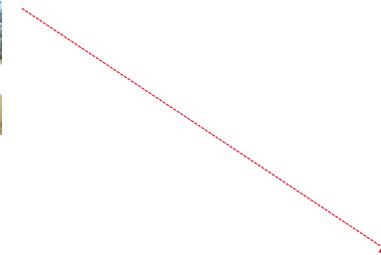
Réalise les analyses
pré-transfusionnelles



Sélectionne les CGR
en fonction des protocoles



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



Le technicien est alerté si EIR
Immédiate ou retardée
et
Alerte le biologiste
Réalise les analyses du bilan d'EIR

Question 6

J'alerte le biologiste...



- Pour la transfusion d'un nouveau patient drépanocytaire
- Pour une demande de retransfusion 3 à 21 jours après une transfusion chez un patient drépanocytaire
- En cas d'apparition d'un nouvel anticorps ou de modification de la RAI (RAE) chez un patient drépanocytaire
- Pour la transfusion d'un patient connu avec la notion d'un antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle

Question 6

J'alerte le biologiste...



- Pour la transfusion d'un nouveau patient drépanocytaire
- Pour une demande de retransfusion 3 à 21 jours après une transfusion chez un patient drépanocytaire
- En cas d'apparition d'un nouvel anticorps ou de modification de la RAI (RAE) chez un patient drépanocytaire
- Pour la transfusion d'un patient connu avec la notion d'un antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle

Messages clefs

À retenir au sujet de la drépanocytose

- **Comprendre** les mécanismes principaux de la maladie
- **Comprendre** l'importance de la transfusion dans la prise en charge des patients et les risques particuliers
- **Connaître** le bilan IH pré-transfusionnel spécifique
- **Savoir identifier** les situations à risque **et savoir alerter** le biologiste
- **Comprendre** le rôle central des techniciens dans la prise en charge des patients

MERCI !

CONTACT

aline.floch@efs.sante.fr

EFS H. Mondor, Créteil

Pr France Pirene
L'ensemble des techniciens IH/délivrance
et des biologistes

Centre de Référence des maladies du globule rouge, Hôpital H. Mondor, Créteil

Anoosha Habibi
Pablo Bartolucci
L'ensemble des cliniciens, infirmières...



EFS-INSERM U955, IMRB

L'équipe de recherche

