SFVTT

Gestion des incompatibilités ABO dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

15 octobre 2009
Institut Montsouris

Patrice CEBALLOS

UM1 Université Montpellier 1

CHU

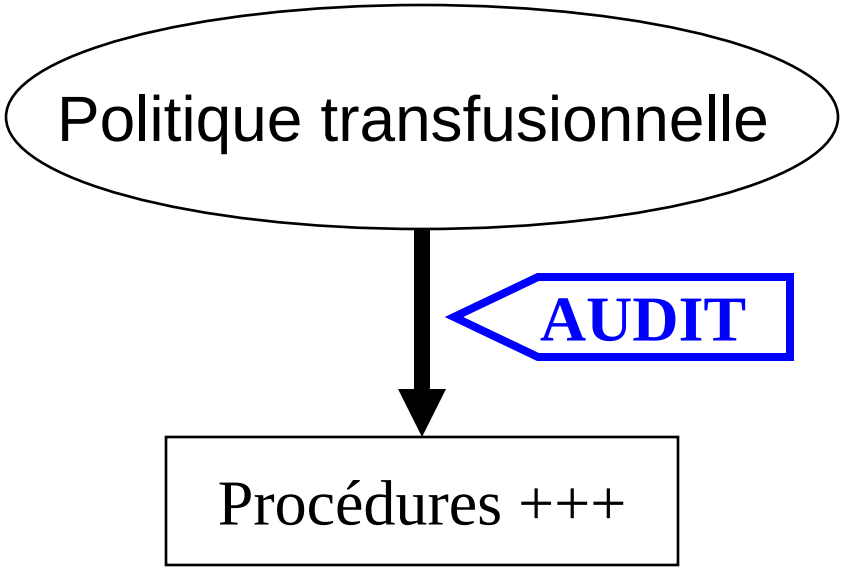
Les patients bénéficiant d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques reçoivent généralement de nombreux produits sanguins labiles (PSL).

L'alloimmunisation aux antigènes érythrocytaires

$\Rightarrow$ sélection de culots érythrocytaires compatibles

l'immunisation contre les Ag HLA présents sur les plaquettes

$\Rightarrow$ inefficacité des transfusions plaquettaires.



Politique pour la sélection des PSL (directive 2002/98/EC)

- traçabilité donneur/receveur

- système qualité

- accréditation des établissements du sang

- formation continue

- HEMOVIGILANCE

SFVTT

Gestion des incompatibilités ABO dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

15 octobre 2009
Institut Montsouris

Seuils transfusionnels

Patrice CEBALLOS

UM1 Université Montpellier 1

CHU

SFVTT

-Faut-il transfuser de façon **prophylactique**, pour prévenir la survenue d'une hémorragie qui pourrait être suffisamment grave par ses conséquences cliniques ou menacer la vie, ou bien faut-il transfuser à titre **curatif**, pour enrayer une hémorragie déclarée ?

- Dans le cas de transfusions prophylactiques, au-dessous de quel seuil l'abstention transfusionnelle ferait-elle courir un risque important pour le patient ? Un tel seuil, s'il existe, est-il identique pour tous les patients, selon les phases thérapeutiques ou les pathologies associées, notamment infectieuses ? Quelles manifestations hémorragiques peut-on médicalement accepter ?

Gaydos
92 patients atteints de leucémie aiguë
☞ risque hémorragique ↑ de façon régulière avec la profondeur de la thrombopénie et ceci sans effet seuil
☞ incidence des hémorragies sévères ↑ en dessous de 40 G/l, puis s'accroît de façon très importante < 5 G/l.

Le développement des transfusions plaquettaires
- chimiothérapies lourdes
- défaut de production **très prolongé**
    - chimiothérapie intensive
    - conditionnement de greffe (irradiation corporelle totale ++).

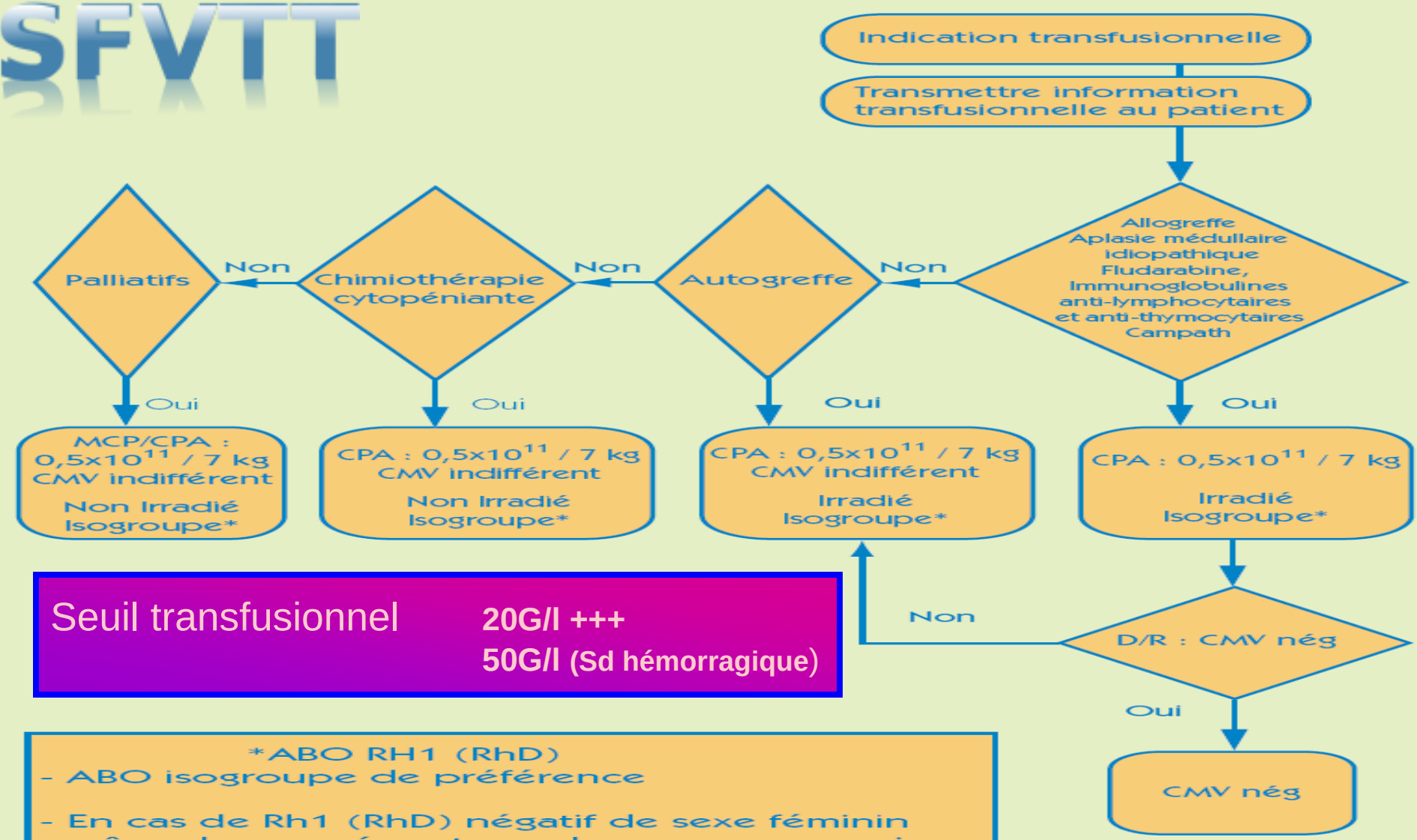
Pour les maladies hématologiques responsables d'insuffisance médullaire chronique, des saignements ou le risque hémorragique conduisent aussi à transfuser des plaquettes.

Etudes argumentant la transfusion prophylactique.

Référence	Type d'étude	Nombre de patients	Résultats
Han *et al.* 1966 [285]	Rétrospective	57	Décès hémorragiques : 15% dans le « groupe plaquettes » *vs* 63% dans le groupe contrôle
Higby *et al.* 1974 [286]	Randomisée double aveugle	21	Diminution des accidents hémorragiques
Murphy *et al.* 1982 [287]	Prospective randomisée ouverte	56 (pédiatrie)	Réduction du nombre d'épisodes hémorragiques Pas de différence de survie
Gaydos *et al.* 1960 [270]	Rétrospective	?	Corrélation NP / risque hémorragique

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, juin 2003

SFVTT



Seuil transfusionnel	20G/l +++
	50G/l (Sd hémorragique)

*ABO RH1 (RhD)

- ABO isogroupe de préférence

- En cas de Rh1 (RhD) négatif de sexe féminin en âge de procréer et sans Immunosuppression si transfusion de plaquettes Rh1 (RhD) positif

⇓

Immoglobulines Anti-D 100 µg dans les 72h (protection pour 10 CPA sur 3 semaines)

Pédiatrie : $0,5.10^{11}$ plaquettes pour 5 à 7 kg de poids sans dépasser 3 à 4.11^{11} plaquettes transformation irradiée pour les chimiothérapies cytopeniantes

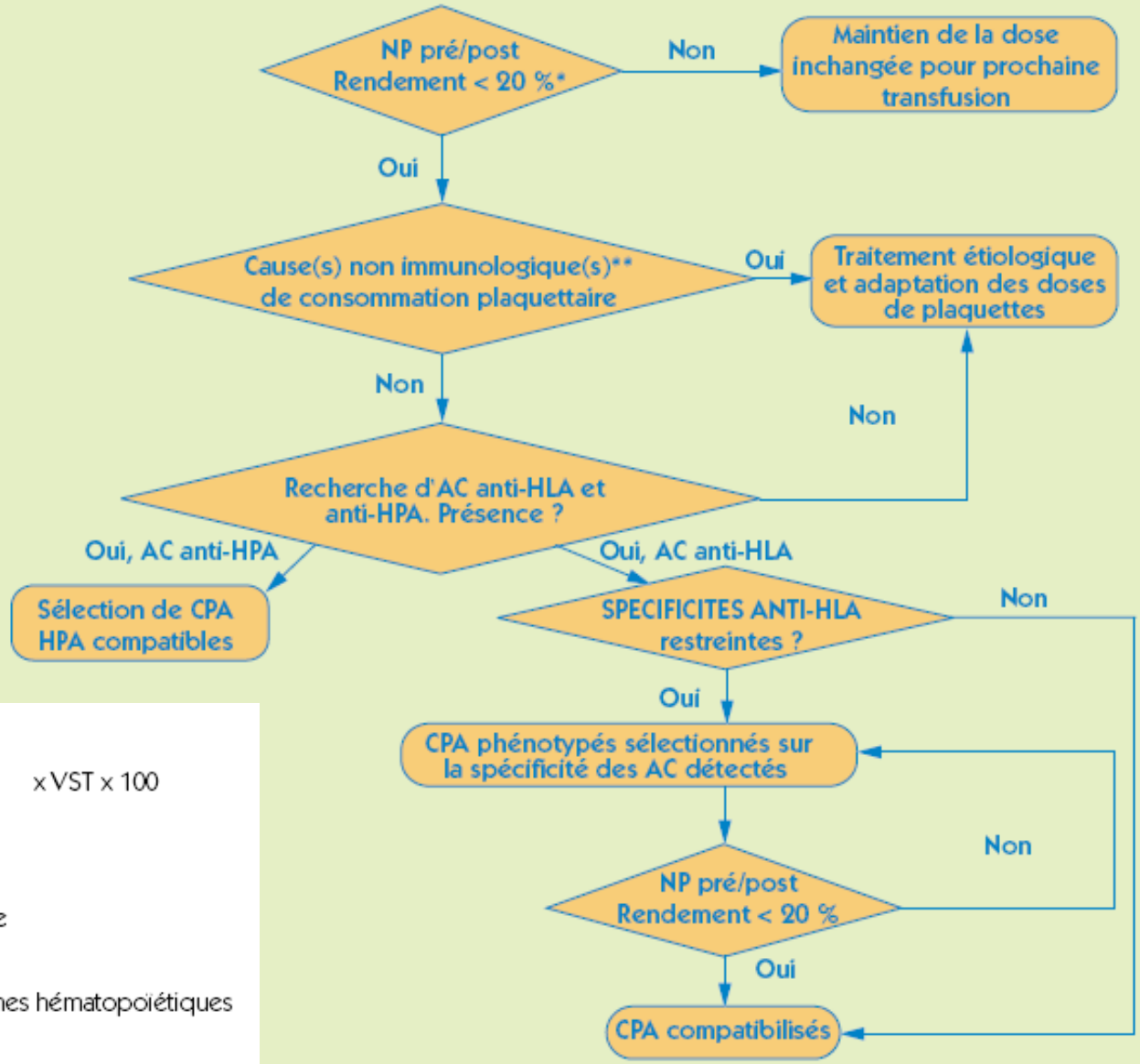
D'après documents AFFSAAPS

Etudes comparatives du seuil transfusionnel.

Référence	Méthodologie	Nombre de patients	Bras	Produit	Contexte	Résultats
Gmür *et al.* 1991 [275]	Rétrospective	103	0-5 $G.L^{-1}$: transfusion 6-10 $G.L^{-1}$: si fièvre ou saignement mineur 11-20 $G.L^{-1}$: si CIVD ou héparine ou ponction lombaire	CPA	Leucémie	Taux décès hémorragique : 3% Pas de corrélation saignement / NP
Gil-Fernandez *et al.* 1996 [297]	Rétrospective	190	10 $G.L^{-1}$ *vs* 20 $G.L^{-1}$		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	↓ transfusions de plaquettes (25%) Pas différence mortalité/morbidité
Heckman *et al.* 1997 [298]	Prospective randomisée	72	10 $G.L^{-1}$ *vs* 20 $G.L^{-1}$	CPA	Leucémie	↓ transfusions de plaquettes Pas de différence mortalité/morbidité
Rebulla *et al.* 1997 [299]	Prospective randomisée	255	10 $G.L^{-1}$ *vs* 20 $G.L^{-1}$		Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes (20%) Pas différence mortalité/morbidité
Wandt *et al.* 1998 [300]	Prospective	105	10 $G.L^{-1}$ *vs* 20 $G.L^{-1}$	MCP CPA	Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes Pas différence mortalité/morbidité
Bernstein *et al.* 1998 [274]	Rétrospective multicentrique	789	10-15-20 $G.L^{-1}$ selon centres		Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Hémorragies avec NP > 20 $G.L^{-1}$ le plus souvent
Navarro *et al.* 1998 [301]	Rétrospective	48	10 $G.L^{-1}$ *vs* 20 $G.L^{-1}$	MCP	Leucémie aiguë myéloblastique	↓ transfusions de plaquettes (chez les patients sans facteur aggravant) Pas différence mortalité/morbidité
Lawrence *et al.* 2001 [302]	Prospective	141	10 $G.L^{-1}$ *vs* 20 $G.L^{-1}$	MCP CPA	Greffe de cellules souches hématopoïétiques, leucémie aiguë, lymphome	↓ transfusions de plaquettes (31%) Pas différence mortalité/morbidité

SFVTT

CONDUITE A TENIR EN CAS DE THROMBOPENIE REFRACTAIRE



* Rendement

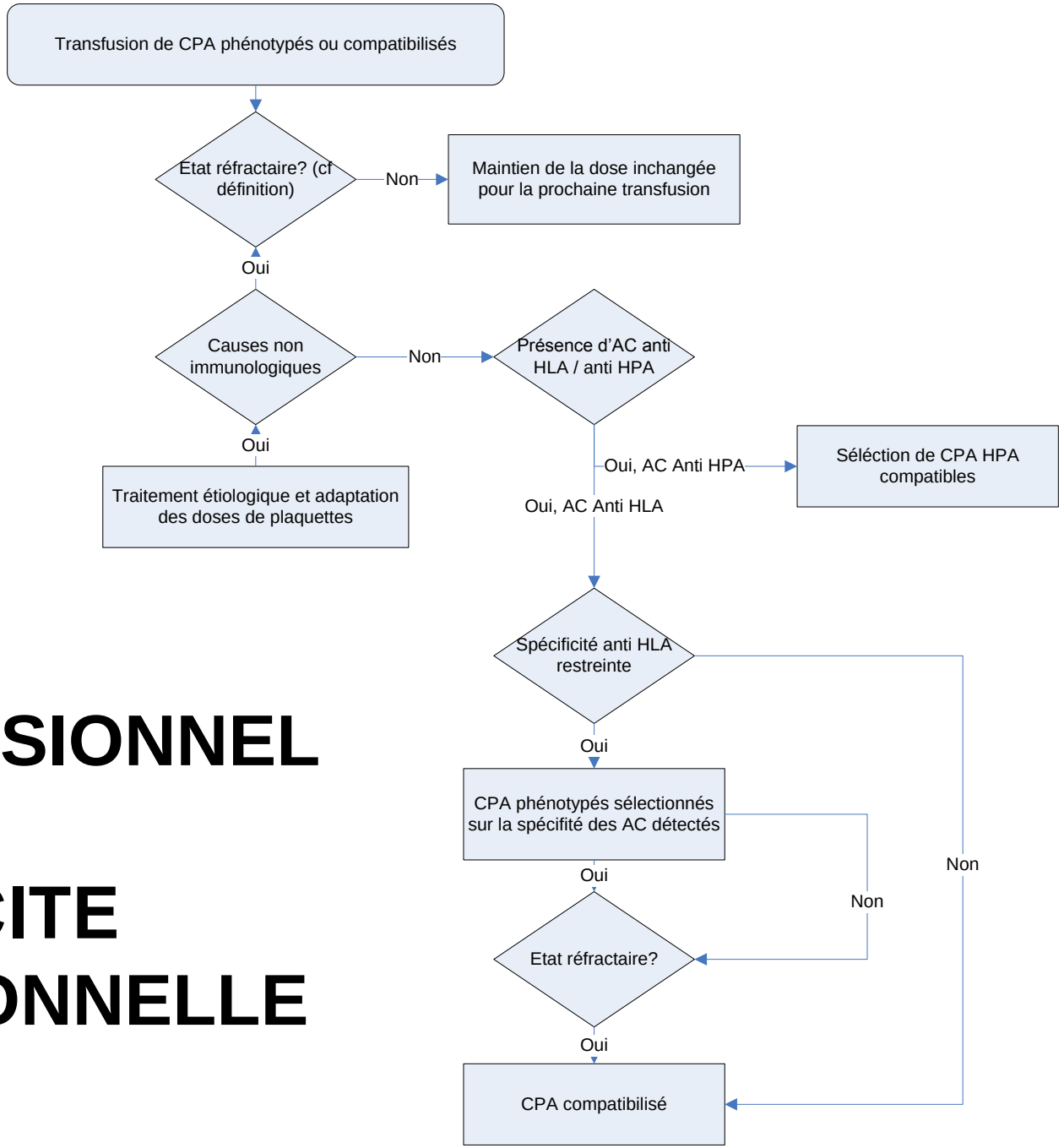
$$\frac{\text{(numération après - numération avant (G/l))}}{\text{nombre de plaquettes transfusées (G)}} \times \text{VST} \times 100$$

Volume sanguin total = 0.075 X Poids en kg

** Fièvre avec ou non infection documentée
CIVD
Splénomégalie
Complication d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques
Interférence médicamenteuse
Qualité du produit

D'après documents AFFSAAPS

ARBRE DECISIONNEL EN CAS D'INEFFICACITE TRANSFUSIONNELLE



Seuil transfusionnel (CGR)

Seuil recommandé : [Hb] = 8 g/dl, lorsque la correction spontanée de l'anémie n'est pas prévisible à court terme

Il peut toutefois être plus élevé, **de l'ordre de 9-10 g/dl**, dans les circonstances qui augmentent la consommation d'O2 :

- infections sévères,
- bronchospasmes,
- complications pulmonaires, cardiaques réduisant la réserve fonctionnelle cardiaque (ischémie myocardique, AC/FA).

SFVTT

Gestion des incompatibilités ABO dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

15 octobre 2009
Institut Montsouris

Qualifications des PSL

Patrice CEBALLOS

UM1 Université Montpellier 1

CHU

SFVTT

Qualification	Indications
Phénotypé HLA	Etat réfractaire avec allo-immunisation anti-HLA ou anti-HPA
Compatibilisé	Mêmes indications que pour le phénotypé après échec des CPA phénotypés
CMV négatif	Receveurs CMV négatifs de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur CMV négatif Receveurs de greffe de poumon, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du CMV Femmes enceintes CMV négatives ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV Nouveau-né dont la mère est séronégative ou de statut sérologique inconnu vis-à-vis du CMV.

D'après documents AFFSAAPS

L’alloimmunisaton HLA

réactions transfusionnelles fébriles

destruction accélérée des PQ HLA incompatibles
(↓ rendement transfusionnel)

incidence supérieure d’échec de greffe chez les patients porteur d’une aplasie médullaire idiopathique

Prévention de la transmission du CMV

* CMV -/-
* Indication d'une allogreffe

minimiser le risque d'acquisition du CMV

Le risque d'infection à CMV (ou de maladie) avec des PSL séronégatifs pour le CMV est inférieur à 3% chez des couples donneur/receveur séronégatifs.
La **déleucocytation** diminue le risque de transmission.

SFVTT

- faible incidence des infections à CMV chez le receveur immunocompétent
- réactivation prédominante du virus endogène chez les sujets immunodéprimés et préalablement CMV positifs
- disponibilité réduite des CP CMV négatifs

réserver l'usage de ces produits aux situations où la **prévention de l'infection par le CMV est d'un intérêt vital** à court ou moyen terme pour un patient immunodéficient et lui-même séronégatif / CMV

-Allogreffe de cellules souches hématopoiétiques (pathogénicité associée CMV/GVH), **surtout si le donneur de cellules souches est lui-même CMV négatif.**

-Grande prématurité (grand prématuré de mère de sérologie CMV négative ou inconnue) du fait des risques de pneumopathie mortelle à CMV.

-A un moindre degré, autogreffe de cellules souches hématopoiétiques, greffe d'organes, surtout lorsque existe un autre facteur de risque d'atteinte pulmonaire. Lorsque l'organe greffé est lui-même séropositif pour le CMV, l'intérêt des produits CMV négatifs n'est pas évalué.

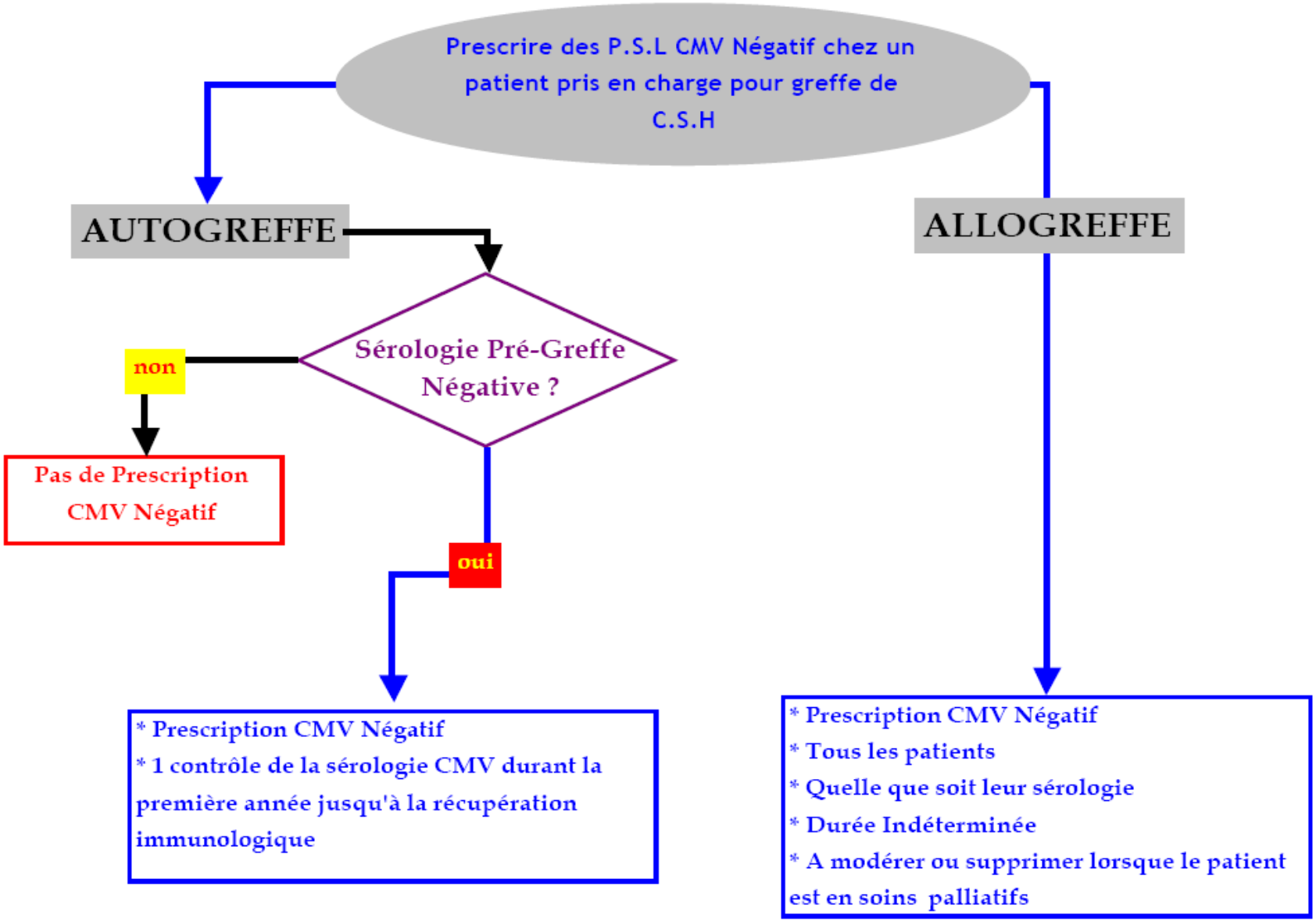
-Par extension, **les malades en situation d'attente d'une greffe**, afin de préserver leur chance de rester séronégatif vis-à-vis du CMV s'ils le sont au départ.

-A titre anecdotique, la description d'infections graves à CMV chez le patient splénectomisé peut inciter, par prudence, à la même prophylaxie

- Aucune étude n'est disponible pour évaluer l'intérêt des produits CMV négatif chez le sujet CMV négatif mais HIV positif, chez lequel la pathogénicité du CMV s'exprime par des manifestations cliniques différentes de celles du greffé médullaire ou du prématuré.

Produits Sanguins Labiles CMV Négatif

Les produits ont été prélevés chez des donneurs négatifs en anticorps anti CMV, IgG et IgM



SFVTT

ou ACQUISE
Aplasie médullaire ++

PRINCIPALES INDICATIONS DES PLAQUETTES TRANSFORMEES ET QUALIFIEES

Transformation	Indications
Déleucocytation (moins de 10^6 GB)	Tous les CP (et les CGR) depuis le 1er avril 1998
Irradiation	Déficit immunitaire congénital cellulaire Avant et pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues Patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques Certaines chimiothérapies anticancéreuses (fludarabine, campath…) Transfusion in utero ou chez le prématuré Dons dirigés intra-familiaux (encadrés réglementairement) Transfusion de CP HLA identiques ou approchants

Liée au compartiment leucocytaire HLA incompatible, l'initiation d'une réponse alloréactive après transfusion est grévée d'une **mortalité supérieure à 90%**
les PSL doivent donc être irradiés
- **dès le début du conditionnement**
- jusqu'à **6 mois après la transplantation**, en l'absence de GVH chronique.

D'après documents AFFSAAPS

Produits Sanguins Labiles Irradiés

Chaque poche est soumise à une irradiation de 25 grays (Etablissement Français Du Sang)

➔ prévenir la GVH (blocage des mitoses des Lymphocytes T du PSL chez un Immunodéprimé).

Prescrire des P.S.L IRRADIES chez un patient pris en charge pour greffe de C.S.H

AUTOGREFFE

* Prescription IRRADIE
* 1 mois avant la collecte de Cellules Souches Hématopoïétiques
* jusqu'à la récupération immunologique

ALLOGREFFE

* Prescription IRRADIE
* Tous les patients
* 1 mois avant la greffe
* Durée Indéterminée
* A modérer ou supprimer lorsque le patient est en soins palliatifs

SFVTT

Gestion des incompatibilités ABO dans le contexte de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

15 octobre 2009
Institut Montsouris

Incompatibilités AB0

Majeure, mineure, bidirectionnelle

Patrice CEBALLOS

UM1 Université Montpellier 1

CHU

SFVTT

Gestion des incompatibilités AB0 dans le cadre des allogreffes

Abréviations
MO : moelle osseuse
CSP : cellules souches périphériques
CNV : cellules nucléées viables

Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. 2001, BMT, 28: 315-321
Laroche V; Eastlund DT. And McCullough J. Immunohematologic aspects of allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation.
2004, Immunohematology, 20 (4): 217-225

Incompatibilité AB0 donneur/receveur et support transfusionnel

15-20% des couples intrafamiliaux donneur/receveur
La fréquence augmente dans les **greffes phéno-identiques**.

↑risque d'**érythroblastopénie** (après conditionnement myéloablatif)

↑risque d'hémolyse

majoration des besoins transfusionnels

Certains rapportent un accroissement des besoins transfusionnels en plaquettes, il n'y pas d'incidence sur la récupération granuleuse, l'incidence du rejet, de la GVH, des rechutes et finalement sur la survie globale.

SFVTT

Incompatibilité majeure

➔ le donneur porte un ***antigène*** contre lequel le receveur est immunisé

Incompatibilité mineure

➔ présence chez le donneur d'un ***anticorps*** réagissant avec les hématies du receveur

Bidirectionnelle

➔ donneur et receveur sont porteurs d'agglutinines réagissant avec les cellules de chacun (e.g., B→A).

ALLOGREFFE

Compatibilité groupe sanguin

D	R
A	A
B	B
O	O
AB	AB

Incompatibilité groupe sanguin

Incompatibilité ABO mineure

D	R
A	AB
B	AB
O	A
O	B
O	AB

Incompatibilité ABO mixte

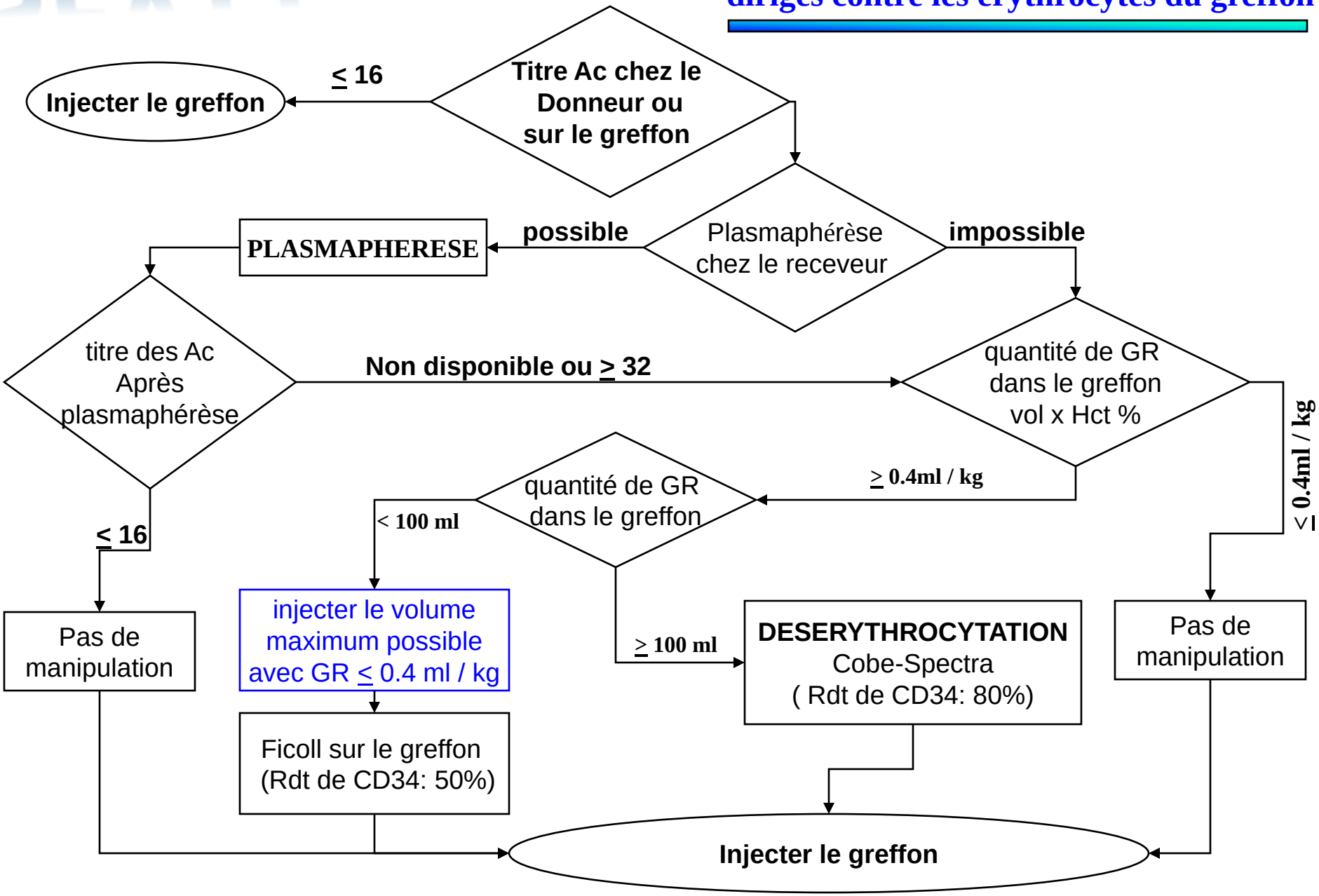
D	R
A	B
B	A

Incompatibilité ABO majeure

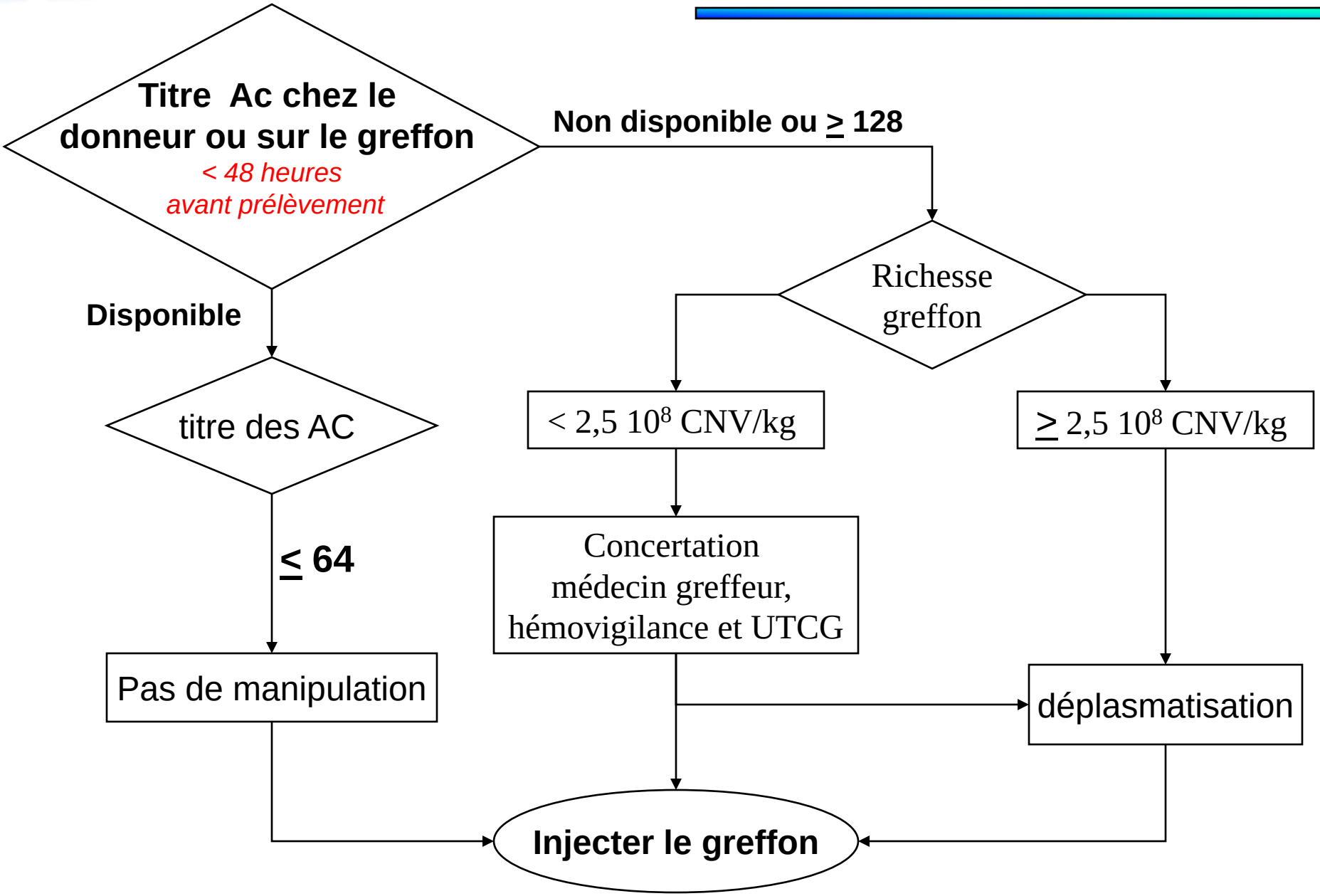
D	R
A	O
A	B
B	O
B	A
AB	O
AB	A
AB	B

D : donneur
R : receveur

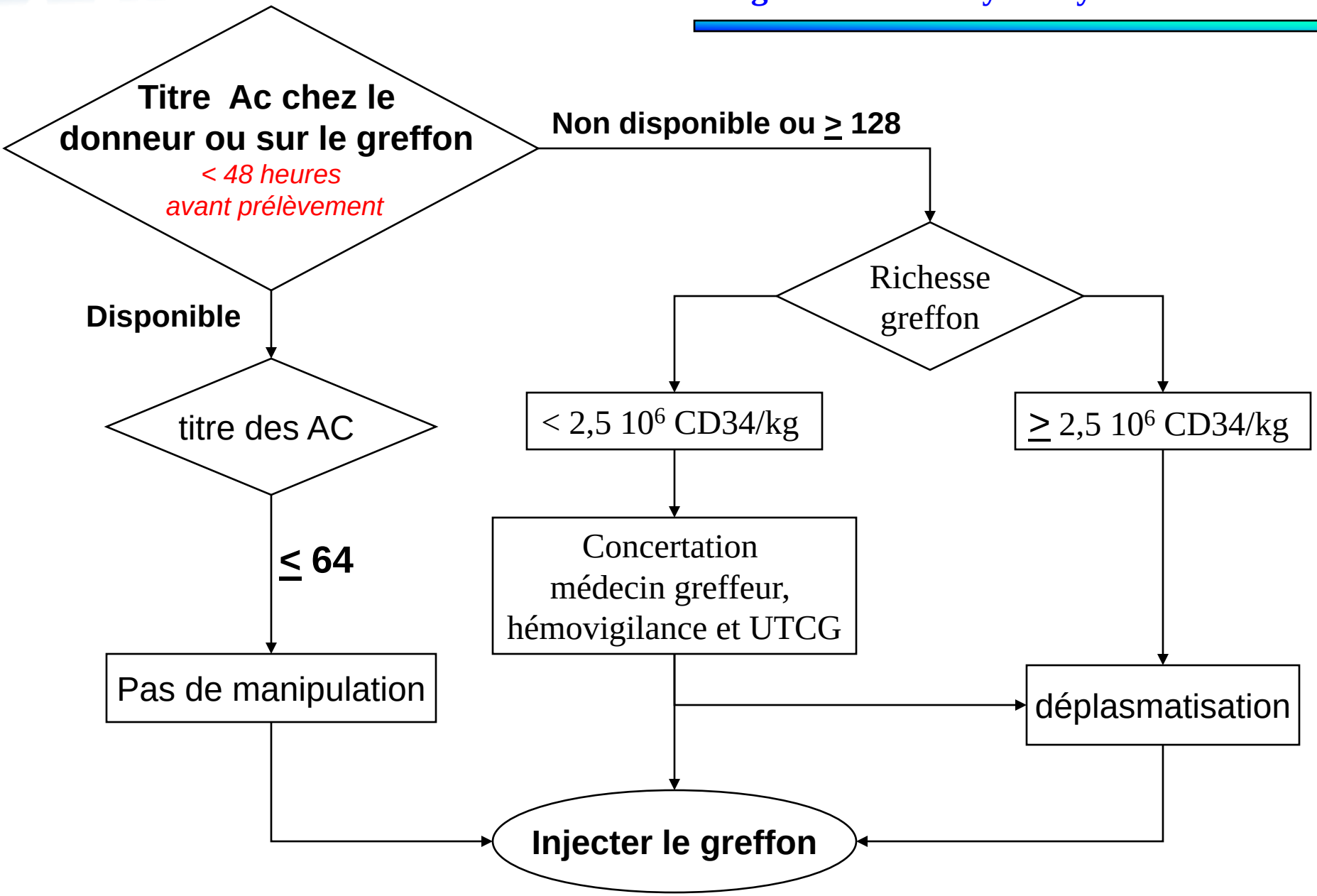
Incompatibilité majeure **Présence d'anticorps chez le receveur dirigés contre les érythrocytes du greffon**



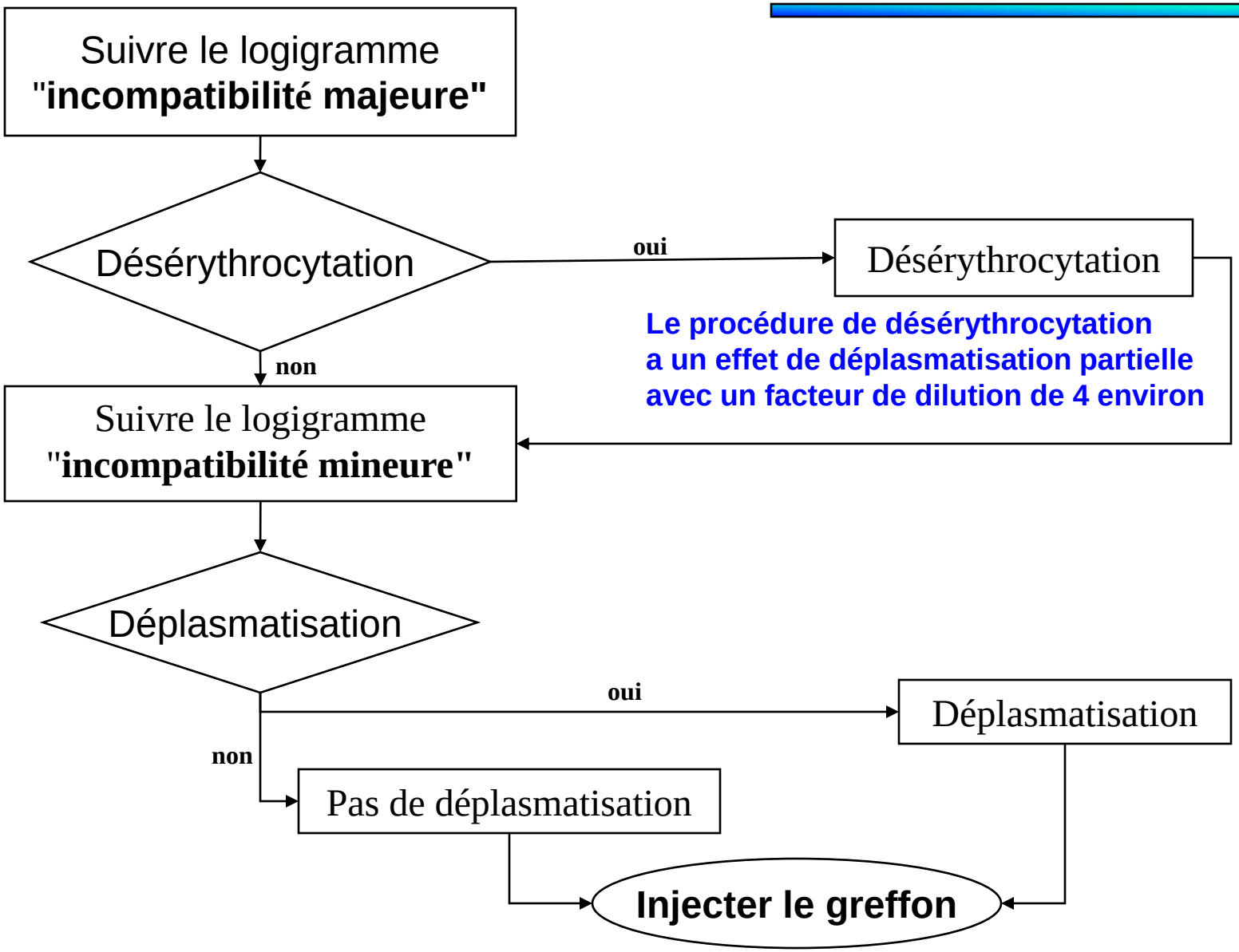
Incompatibilité mineure : **Présence d'anticorps dans le greffon dirigés contre les érythrocytes du receveur.**



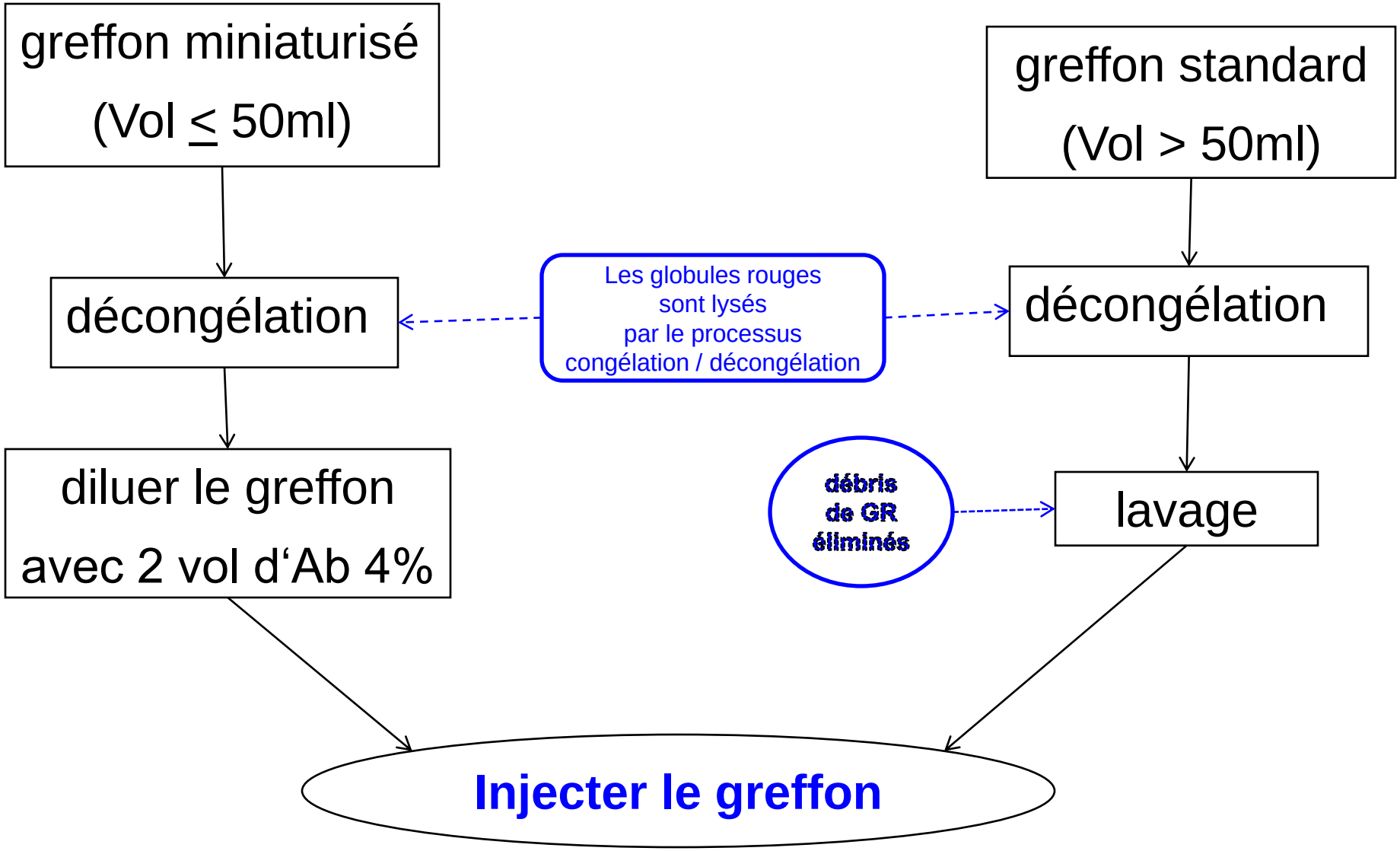
Incompatibilité mineure: **Présence d'anticorps dans le greffon Dirigés contre les érythrocytes du receveur.**



Incompatibilité mixte : **Il y a à la fois des Ac chez le receveur contre les érythrocytes contenus dans le greffon et des Ac dans le greffon contre les érythrocytes du receveur**



Pour le greffon placentaire



Injection des CSH

Allogreffe incompatibilité majeure	Allogreffe compatible, incompatibilité mineure et autogreffe
➢ Présence IDE ou puéricultrice : auprès du greffé pendant toute la ré-injection ➢ Présence médecin greffeur : auprès du greffé pendant les 15 premières minutes, puis présent dans l'unité ➢ Débit : ○ 40 ml/h les 15 premières minutes ○ si aucun incident : débit libre ○ si incident : cf. prescription médicale ➢ Surveillance pendant la ré-injection: ○ TA, fréquence cardiaque : toutes les 15 minutes ○ Température : toutes les heures ou si frissons ○ Diurèse : toutes les heures ○ Bilan entrées/sorties en fin de ré-injection	**Pour allogreffes :** ➢ Présence IDE : auprès du greffé pendant les 15 premières minutes ➢ Présence médecin greffeur : auprès du greffé pendant les 15 premières minutes, puis joignable (intervention dans les 10 minutes) **Pour allogreffes et autogreffes** ➢ Débit : ○ 80 ml/h les 10 premières minutes ○ puis débit libre ➢ Surveillance : ○ TA, fréquence cardiaque : toutes les 20 minutes ○ Température : toutes les heures ou si frissons ○ Diurèse : toutes les heures

Surveillance pendant les 4 heures suivant la ré-injection

- TA, fréquence cardiaque : toutes les ½ heures pendant la 1ère heure, puis toutes les heures
- Température : toutes les heures ou si frissons
- Bilan Entrées /sorties toutes les heures

SFVTT

CHU MONTPELLIER
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
Unité de Sécurité Transfusionnelle & d'Hémaphérèse
Docteur Pascal LATRY
☎ 04/67/33/78/77
p-latry@chu-montpellier.fr

Secrétariat
☎ 04/67/33/78/76
hemovi@chu-montpellier.fr

Télécopie :
• 04/67/33/74/20

PRODUIT CELLULAIRE (NON CONGELE)
A INJECTER POUR
ALLOGREFFE

UTILISER UNE FEUILLE PAR NUMERO DE GREFFON

(Cf. étiquette code à barres)

Identité du DONNEUR	Identité du RECEVEUR	SERVICE DEMANDEUR
Coller étiquette AREM	Coller étiquette AREM	Code UF : …… Service : …… Etablissement ……

JOUR DE GREFFE : …… Prélèvement n° ……Nombre de poche(s) : ……

Heure DEBUT de réinjection : …… **h** …… / Heure **FIN** de réinjection : …… **h** ……

Médecin **GREFFEUR** *(Identité en toute lettre)*…… **Signature** ……

Personne Formée **oui** ❑ **non** ❑

Si 2ème Médecin **GREFFEUR** *(Identité en toute lettre)* …… **Signature** ……

Personne Formée **oui** ❑ **non** ❑

IDE **GREFFEUR** *(Identité en toute lettre)*…… **Signature** ……

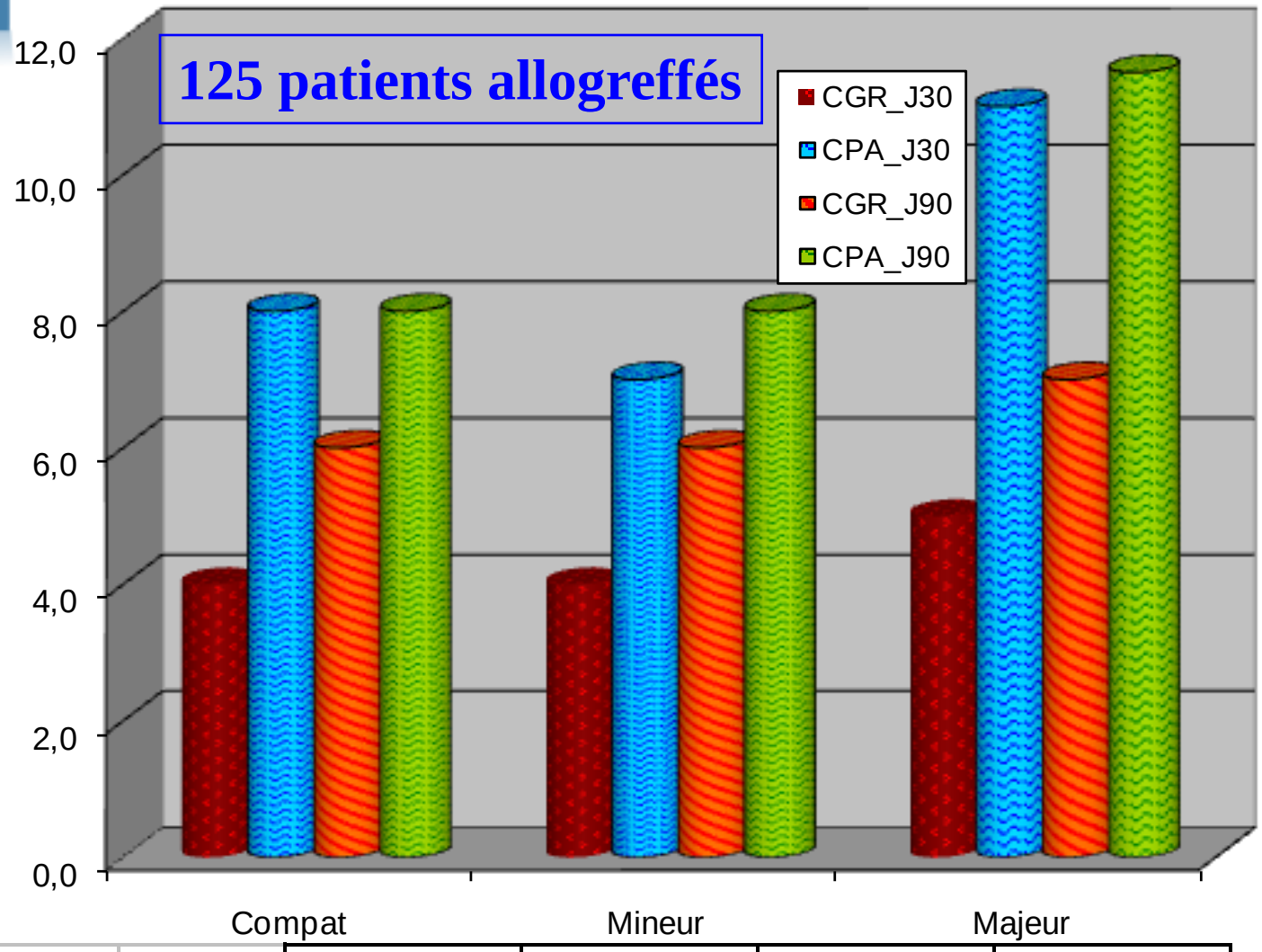
Personne Formée **oui** ❑ **non** ❑

Contrôle Bactériologique effectué sur la poche oui ❑ non ❑

Incident relevé et suite donnée : ……

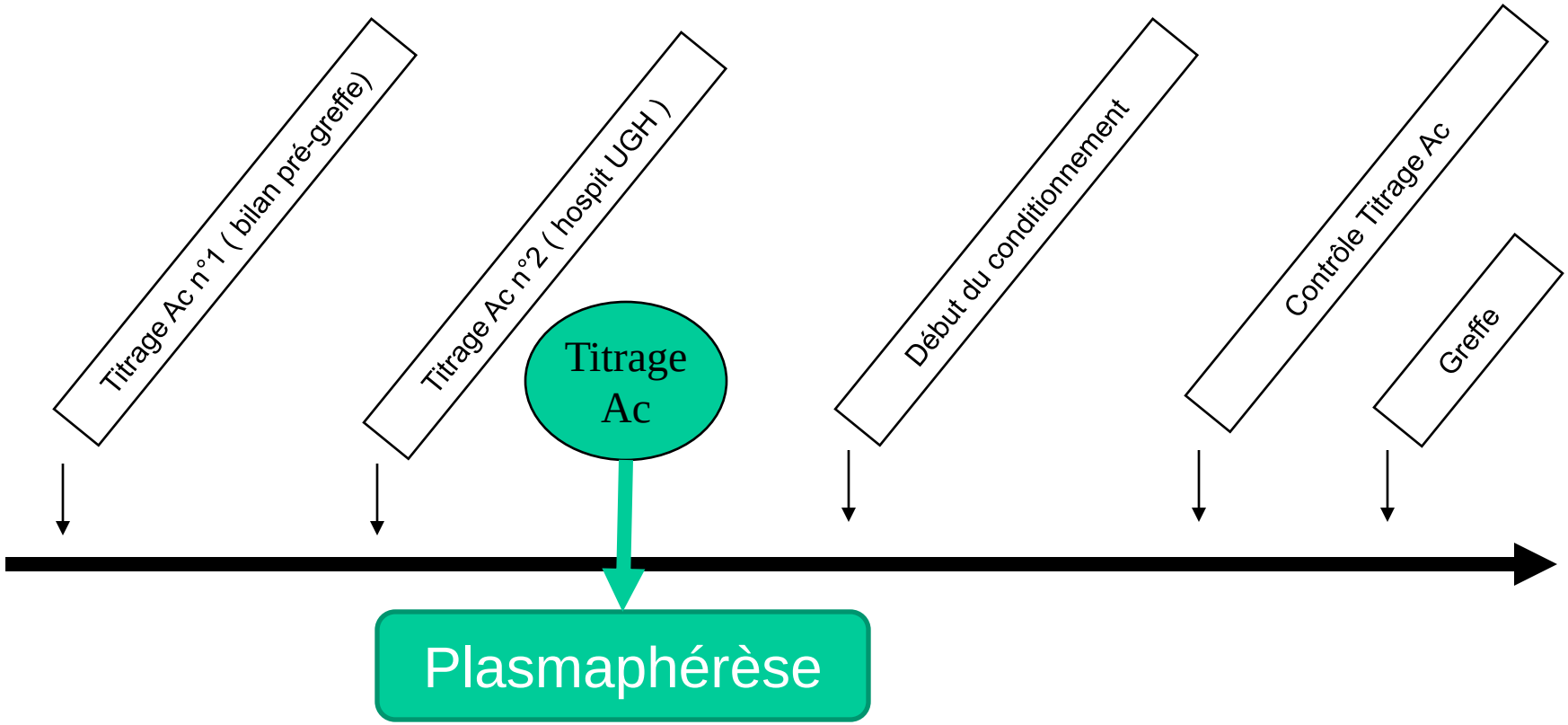
……

VALIDATION	
Unité de Sécurité Transfusionnelle & d'Hémaphérèse	***Biologiste Unité de Thérapie Cellulaire & Génique***
Date …… / …… / ……	**Contrôle Bactériologique** **Négatif** ❑ **Positif** ❑
Docteur Pascal LATRY *Correspondant Hémovigilance*	Date …… / …… / ……
	Nom et Signature ……



	N	CGR_J30	CPA_J30	CGR_J90	CPA_J90
Greffe Compatibles ABO	74	3,9	7,0	8,6	13,3
Incompatible Mineur	32	5,3	10,3	10,3	16,5
Incompatible Majeur	19	5,1	9,7	8,1	11,4

T Kanouni, P Latry, Zhao-Yang Lu, B Klein, N Fegueux, P Ceballos


Titrage Ac n°1 (bilan pré-greffe)
Titrage Ac n°2 (hospit UGH)
Titrage Ac
Début du conditionnement
Contrôle Titrage Ac
Greffe
Plasmaphérèse

SFVTT support transfusionnel post-greffe

- incompatibilité majeure : transfuser des produits érythrocytaires 0 jusqu'à ce que les anticorps AB0 du receveur soient indétectables et que le test aux antiglobulines soit négatif, plaquettes et plasma du groupe AB0 du receveur jusqu'à disparition des hématies du receveur.

- *incompatibilité mineure :* GR du groupe donneur, plaquettes et plasma du groupe AB0 du receveur jusqu'à ce que les hématies du receveur ne soient plus détectées.

- incompatibilité bidirectionnelle : CGR du groupe 0 jusqu'à ce que les anticorps AB0 du receveur ne soient plus détectables et que le test aux antiglobulines soit négatif ; switcher ensuite sur le groupe du donneur. Pour plasma et plaquettes, groupe AB jusqu'à disparition des hématies receveur.