

Allogreffes de CSH et transfusion

Dr AC Leprêtre

EFS Saint Louis



Recommandations HAS novembre 2014

PSL irradiés: à partir de 7 jours avant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques.

Si greffe: dès le début du conditionnement et pendant 3 mois après autogreffe et 1 an au moins après allogreffe (selon la clinique, l'existence d'une GVH et d'un traitement immunosuppresseur et d'une irradiation corporelle totale).

Seuil Hb: 8 g/dl pour LA, myélodysplasies, greffe, AM.

Si ATCD Cardiovasculaires ou mauvaise tolérance clinique: 10g/dl



Recommandations HAS novembre 2014

Il n'existe plus d'indications de PSL CMV-quelque soit le terrain, l'âge ou la pathologie du patient.

Il est recommandé de transfuser en CGR phénotypés RH-KEL1 les patients atteints de LA, myélodysplasies et allogreffés.



ALLOGREFFE de CSH et transfusion

1. « Transfusion » du greffon (ABO compatibles ?)
2. Changement de groupes du receveur
 - Passage des groupes du receveur aux groupes du donneur
 - Difficultés de groupage pour le laboratoire
 - Difficultés d'interprétation pour les infirmières lors du CUPT.
3. Disparition progressive de l'alloimmunisation du patient (remplacement par celle du donneur)



Stratégies transfusionnelles

- PSL Compatibles donneur-receveur
 - Greffe = phénomène « dynamique » dans le temps
- Prendre en compte
- Hématies : receveur/donneur/CGR
- AC : receveur /donneur / PSL / γ globulines



Cartes de groupe

- Modification des protocoles transfusionnels 10 / 15 jours avant (au début du conditionnement) la greffe
- **J0 de la greffe** : destruction des cartes de groupe antérieures et remplacement par une carte de consignes transfusionnelles
- Modification éventuelle de la carte de consigne à 6 mois ou **1 an**



Systeme ABO Rappel (*sans doute inutile!*)

Antigènes du système présents sur la paroi des hématies et de la plupart des cellules de l'organisme .



Systeme ABO Rappel

Anticorps « naturels » toujours présents dans le plasma suivant groupes (sauf AB) avec un titre variable : très faible (LLC, myélome), habituellement $<1/32$, fort si $>1/64$ (patient « dits avec hémolysines »)



GROUPE ABO

GROUPE	ANTIGENE SUR LES <u>HEMATIES</u>	ANTICORPS DANS LE <u>PLASMA</u>
O	AUCUN	ANTI-A ET ANTI-B
A	ANTIGENE A	ANTI-B
B	ANTIGENE B	ANTI-A
AB	ANTIGENES A ET B	AUCUN



Incompatibilité ABO

Incompatibilité majeure $A \Rightarrow O$ ($B \Rightarrow O, \dots$)

Risque = anticorps du receveur « attaquent » les hématies du donneur

Incompatibilité mineure $O \Rightarrow A$ ($O \Rightarrow B, \dots$)

Risque = anticorps du donneur « attaquent » les hématies du receveur

Double incompatibilité $A \Rightarrow B$ ($B \Rightarrow A$)

Risques = les deux!



Compatibilité ABO et greffes

- 40 à 50% des greffes ne sont pas réalisées en situation ABO identique
- 20 à 25%: situation d'incompatibilité majeure
- 20 à 25% d'incompatibilité mineure
- 5 % d'incompatibilité « bidirectionnelle ».



INCOMPATIBILITE MAJEURE

$A \Rightarrow O, AB \Rightarrow A, B \Rightarrow O, AB \Rightarrow B, AB \Rightarrow O$

Risque immédiat : Hémolyse des GR du donneur pendant la transfusion de la moelle du donneur

Prévention: désérythrocytation de moelle.

Quantité minimale résiduelle? (< 15 ml , <20ml?)

Si > 20 ml et < 40ml transfusion « fractionnée » du greffon et hyperdiurèse.

CSP faible taux de GR Ht:2%

Sang placentaire: V total 25ml avant congélation déplasmatisés



Déplétion du greffon en GR

Si incompatibilité immunologique

(ex $A \Rightarrow O, A \Rightarrow B, B \Rightarrow A, \dots, RAI ?$)

- 😊 **Évite les accidents immunologiques**
- ☹️ **Greffon moins riche (perte cellules)**



INCOMPATIBILITE MAJEURE

Risque retardé: pas de réticulocytes si titrage Ac > 1/4
Si GVH disparition plus rapide des anticorps
« habituellement » : disparition des AC et apparition des hématies donneurs avant J60

Si persistance d'érythroblastopénie et dépendance transfusionnelle?

Patience!

Sinon >120j discussion: antiCD20/ échanges plasmatiques, réinjection de lymphocytes du donneur?



Érythroblastopénie (PRCA)

- $\approx \frac{1}{4}$ AlloHCST réalisées en incompatibilité ABO majeure
- PRCA persistance de LB et/ou **plasmocytes** du receveur
- Iso-hémagglutinines anti-A ou anti-B
- Dépendance transfusionnelle +/- prolongée.
- Traitement ?

N.Blin et al *ASBMT* 2010
M. Mielcarek et al *Blood* 2000
LM. Griffith et al *BJH* 2005
M.Hirokawa et al *biol BMT* 2013



Étude rétrospective

- ◆ **N=38** & incidence : **9.3%**
- ◆ Délai médian avant résolution : **176 jours** [64;793]
- ◆ **16** (42,1%) patients traités, **6** (15.8%) reçoivent 2 lignes
- ◆ 1^{ère} ligne par **rituximab** (1 à 4) & 2^{ème} ligne par **DLI** (1 à 3)
- ◆ Pas d'effet du traitement sur la résolution de PRCA : **HR=0,51**; IC95 [0,2; 1,33] **p=0,17**
- ◆ Survie similaire **HR=2.35**; IC95 [0.7; 7.93] **p=0,17**
- ◆ CGE transfusés : 58,5 patients traités VS 36,3 IC95[-42,2;-2,2], **p=0,03**



Questions

- Un traitement est-il vraiment nécessaire ?
- Lequel ?
- Qui et quand ?
- Quelle est la place du conditionnement et du greffon dans la survenue de cette complication ?



OBJECTIFS :

- Principal :
Intérêt d'un traitement (indépendance transfusionnelle)
- Secondaires :
Intérêt d'un délai de 6 mois avant tout traitement
Influence de la GVH et du traitement immunosuppresseur
Intérêt du suivi des iso-hémagglutinines
Qualité de vie
Harmoniser la prise en charge

EN PRATIQUE :

- Allogreffe ABO incompatible (majeure ou bidirectionnelle)
- **INCLUSION à J60** si absence de prise érythrocytaire isolée et réticulocytes <10 G/L
- Iso-hémagglutinines $>1/8$
- Chimérisme leucocytaire donneur et absence de progression de l'hémopathie.
- PCR parvovirus B19 négative



À discuter ...

- Étude **interventionnelle** ? (après 6 mois d'évolution)
- **Randomisation** ?
- **Stratégie** thérapeutique **commune** ?
- Daratumumab ? Chapuy et al *NEJM* 2018
- **Nombre** de centres ? (\approx 2 cas/an pour un centre réalisant 60 greffes/an)



Que transfuser?

- CGR ABO compatibles donneur / receveur
- Plaquettes si titre anticorps du receveur $< 1/32$ dans le groupe du donneur sinon celui du receveur avec « donneur sans hémolysines »
- Plasma compatible donneur / receveur



Donneur A / Receveur O

CGR O

Plaquettes A (si titre faible anti A chez receveur)

Plaquettes O sans hémolysines,

Plasma A (ou AB)



INCOMPATIBILITE MINEURE

ABO

A \Rightarrow AB, **B** \Rightarrow AB, **O** \Rightarrow A, **O** \Rightarrow B

Risque immédiat : Hémolyse immédiate des GR du receveur due aux anticorps présents dans le greffon

D'où déplasmatisation du greffon si titre $> 1/32$

Pas de pertes de cellules (lavage simple du greffon).



INCOMPATIBILITE MINEURE ABO

Risque retardé:

Hémolyse des GR du receveur

due aux AC produits par les lymphocytes B provenant du donneur et injectés avec le greffon (syndrome du lymphocyte passager)

Entre 7 et 20 jours après greffe

Peu fréquente mais parfois intense

Vigilance/ Bonne transfusion/Surveillance du
laboratoire



Circonstances favorisantes

- Donneurs avec haut titre d'hémolysines
- Sortie rapide d'aplasie
- GVH aigue ?
- Immunosuppression sans Methotrexate (?)
- Cellules souches périphériques+++ et GCSF
(profil cytokinique et sous-populations lymphocytaires différentes).
- De J7 à J20: TCD/ **élution+++**



Hémolyse retardée par incompatibilité mineure

- « prévention » et CAT :
Transfuser avec GR compatibles avec donneur (et receveur!) et plaquettes et plasma ... le plus tôt possible pour les CGR J0 (ou mieux J-15/ J-20)
- Surveillance TCD et élution (attention J7 à J28)



NB

- Même si hémolyse entre J7 et J20 à quelques semaines : disparition de l'anticorps à 100 jours

- **Exemple O \Rightarrow A**

A 1 an hématies O

Absence d'anticorps anti A

Donc problème de rendu de groupe pour un laboratoire non averti de la greffe



Incompatibilité mineure ABO

Donneur **O**/ Receveur **A**

CGR **O**

Plaquettes **A** ou (**O** sans hémolysines anti-A)

Plasma **A** ou **AB**



Double incompatibilité

Donneur A/Receveur B

CGR O

Plaquettes

Plaquettes A sans hémolysines anti-B

Plaquettes AB (si disponible)

Plaquettes B sans hémolysines anti-A

Plaquettes O sans hémolysines anti-A, anti-B

NB à apprécier suivant période de la greffe et titre d'anticorps

Plasma AB



Patient (receveur)	Greffon (donneur)	Choix des Concentrés Plaquettaires par ordre de priorité	
		Avant apparition des hématies de greffon	Après apparition des hématies de greffon
O	O	O, A(♦), B(♦) ou AB(♦)	
	A	O sans Ac immuns anti-A, A(♦), B(♦), AB(♦)	A, AB(♦) B ^(®) sans AC immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
	B	O sans Ac immuns anti-B, B(♦), A(♦), AB(♦)	B, AB(♦) A ^(®) sans AC immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
	AB	O sans Ac immuns, A(♦) sans Ac immuns, B(♦) sans Ac immuns, AB(♦)	AB A ^(®) sans Ac immuns, B ^(®) sans Ac immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
A	O	A, O sans Ac immuns anti-A, B(♦) sans Ac immuns, AB(♦)	
	A	A, O sans Ac immuns anti-A, B(♦) sans Ac immuns, AB(♦)	
	B	A sans Ac immuns, O sans Ac immuns, B(♦) sans Ac immuns, AB(♦)	AB, B sans Ac immuns, A ^(®) sans Ac immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
	AB	A sans Ac immuns, O sans Ac immuns, AB(♦), B(♦) sans Ac immuns	AB, B sans Ac immuns A ^(®) sans Ac immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
B	O	B, O sans Ac immuns anti-B, A(♦) sans Ac immuns ou AB(♦)	
	A	B sans Ac immuns, O sans Ac immuns, A(♦) sans Ac immuns, AB(♦)	AB, A sans Ac immuns B ^(®) sans Ac immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
	B	B, O sans Ac immuns anti-B, A(♦) sans Ac immuns ou AB(♦)	
	AB	B sans Ac immuns, AB(♦), A(♦) sans Ac immuns ou O sans Ac immuns	AB, A sans Ac immuns B ^(®) sans Ac immuns ou O ^(®) sans Ac immuns
AB	O	AB, A sans Ac immuns, B sans Ac immuns ou O sans Ac immuns	
	A	AB, A sans Ac immuns, B sans Ac immuns ou O sans Ac immuns	
	B	AB, B sans Ac immuns, A sans Ac immuns ou O sans Ac immuns	
	AB	AB, A sans Ac immuns, B sans Ac immuns ou O sans Ac immuns	



Impact de l'incompatibilité ABO sur la greffe?

Survie TRM GVH

- Publications très contradictoires!!!
- « vieilles » études: impact de mismatch majeur dans les moelles (impact de la perte de cellules dues à la désérythrocytation?)
- Saint Louis pas d'impact (Blin N Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 1315–1323).
- Seattle pas d'impact (Wang British Journal of Haematology, 2010 149, 101–110)

Les greffes en mismatch majeur “consomment” plus de PSL!



Quels phénotypes RH-KEL1 ?

- Compatibles avec donneur et receveur?
- Plutôt compatibles avec le donneur
- Parfois intérêt de l'étude du chimérisme

Phénotypage étendu : utile pour suivre l'évolution de la greffe

- DCcee \Rightarrow DccEe ?

- Protocoles transfusionnels « évolutifs »



RAI

- Pour la greffe tenir compte des RAI du receveur et du donneur
- RAI prégreffe du **donneur et du receveur**

Si RAI pos du receveur contre un AG du donneur = cf \pm mismatch ABO majeur (titrage ?)

Si RAI pos du donneur contre un AG du receveur = voir \pm mismatch ABO mineur (titrage)

- Pendant les 6 premiers mois peu de probabilités d'immunisation
- mais RAI « fugaces » et CD souvent positifs



CONSIGNES TRANSFUSIONNELLES POST-ALLOGREFFE DE CSH

Consignes susceptibles de modifications en fonction de l'évolution des examens IH

Nom de naissance	Nom marital :	N° dossier EFS
Prénom : Julie	Sexe : F	91114
Né(e) le :		

Transfusion en PSL IRRADIES CMV indifférent	
Concentrés de Globules Rouges O	D+ C+ E- c- e+ K- Fyb- RH: 1, 2, -3, -4, 5 KEL :-1 FY:-2
Compatibilisés	
Concentrés de Plaquettes B, O non iso, A* non iso, AB*	
Plasma B ou AB	Carte à réviser avant le : 01/09/15

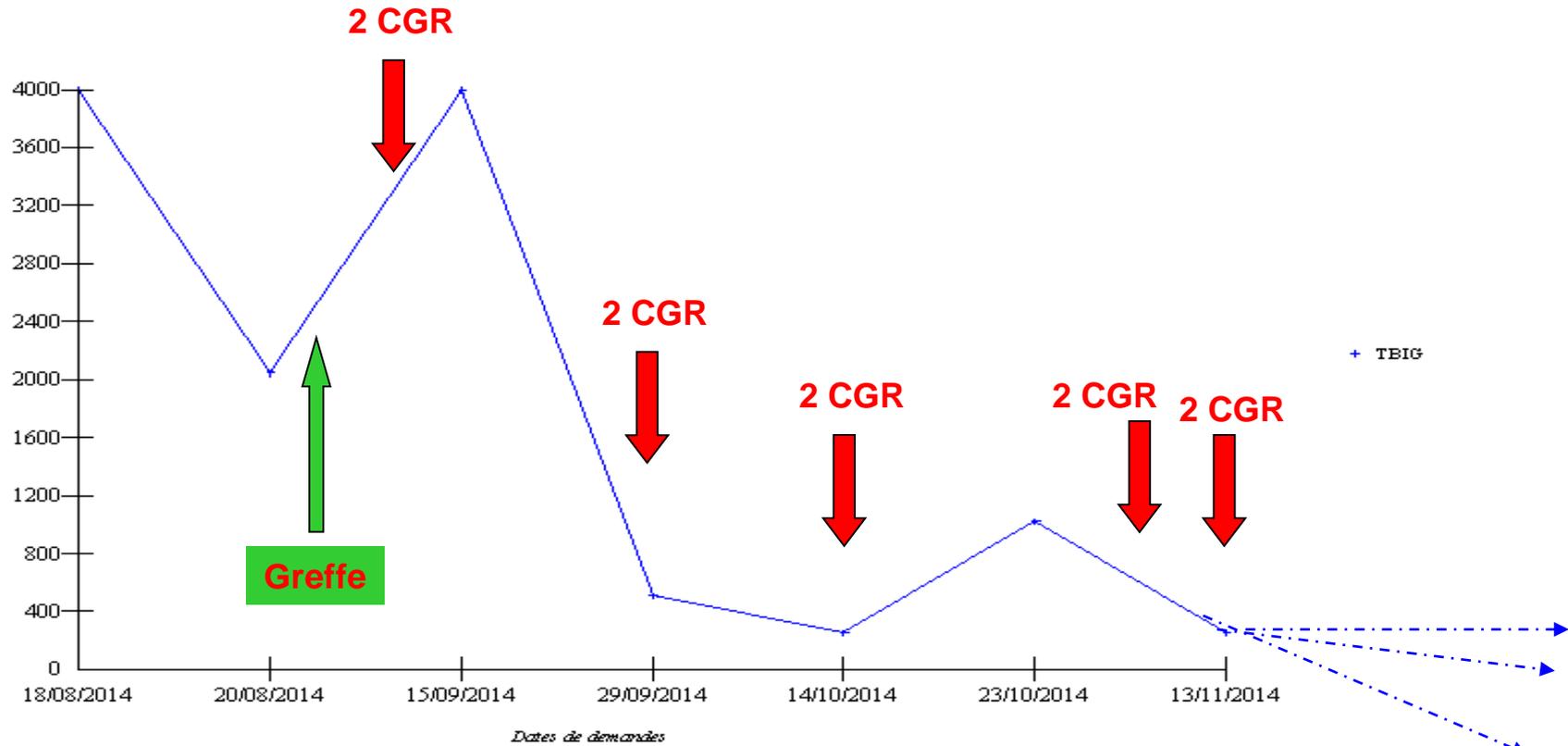
(*) : Pour ces PSL, il est préférable de vérifier, au préalable, l'absence ou le faible taux d'anticorps immuns ABO chez le receveur

Service d'Hématologie- Greffe Hôpital Saint-Louis 1 av Claude Vellefaux 75010 PARIS Tél : 01 42 49 47 60	Caractéristiques de la greffe de CSP			réalisée le : 01/09/14
	Receveur (pré-greffe)	Donneur 1	Donneur 2	Visa 1
	O	B		
	D+ C+ E- c- e+ K- RH: 1, 2, -3, -4, 5 KEL: -1	D+ C+ E- c- e+ K+ RH: 1, 2, -3, -4, 5 KEL: 1	RH: KEL:	Visa 2 
			Document réalisé le 01/09/14	

EFS ILE-DE-FRANCE - Site Saint-Louis - 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS - Tél : 01-42-49-95-38



Titrage anti-B/ Transfusion en CGR



?



Recommandation n°9 :

RECEVEUR	DONNEUR	Prophylaxie si transfusion de plaquettes RH1
RH: 1	RH :-1	Pas de prévention tant que des hématies RH1 du receveur sont visibles en technique sur plaque, puis Prévention chez les patientes de sexe féminin jusqu'à la fin de la période procréatrice. (et encore!)
	RH: 1	Pas de prévention (heureusement!!)
RH :-1	RH : 1	Pas de prévention
	RH: -1	Pas de prévention au cours des 6 premiers mois post greffe puis Prévention chez les patientes de sexe féminin jusqu'à la fin de la période procréatrice. (pas toujours!)



Du côté du laboratoire IH et de la distribution des PSL

Avant greffe

- Grouper donneur et receveur avec phénotype étendu
- RAI donneur et receveur
- Titrages éventuels des anticorps du système ABO
- Faire le lien entre les deux (Pb communication!)
- Mettre à jour les protocoles avant le début du conditionnement
- Communiquer les résultats au laboratoire de thérapie cellulaire



Du côté du laboratoire IH et de la distribution des PSL

Après greffe

- J0 nouvelle **carte de consigne** et protocoles
 - Si incompatibilité mineure J7- J30 : 2 DAT /semaine
- Si positif : élution testée sur hématies groupe donneur
- Si incompatibilité majeure titrage AC jusqu'à apparition hématies donneurs
 - À 1 an (et sans transfusion depuis 3 mois) mise à jour de la carte de consigne et des protocoles (sur nouveau prélèvement)
 - Ne modifier la carte, les consignes qu'après prélèvement et informations cliniques «solides »

