

# LA TRANSFUSION DE PATIENTS SOUFFRANT DE DE LA THALASSÉMIE OU LA DRÉPANOCYTOSE

---

Dre S. Waldvogel  
3 novembre 2023  
Neuchâtel



# Thalassémie : la mer dans le sang...



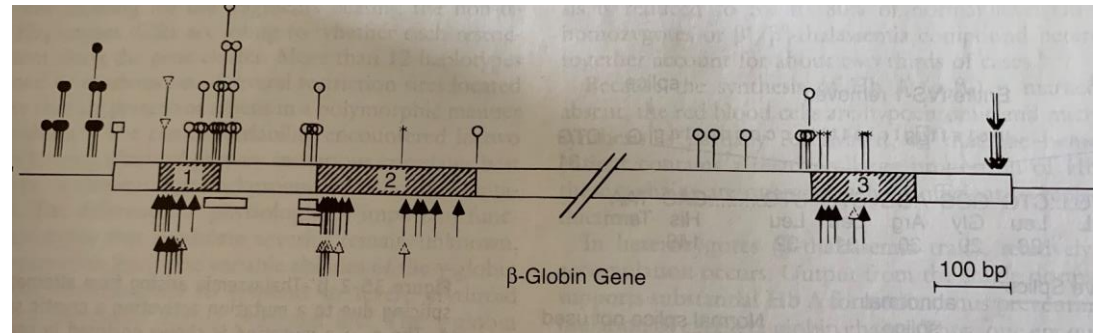
S. Waldvogel

- Mutations génétiques diverses ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ... $\gamma$ ,  $\epsilon$ )  $\rightarrow$  défaut partiel ou complet de production d'une ou plusieurs chaînes de la globine.
- Anémie (hypochrome microcytaire) et hémolyse intramédullaire (excès de chaîne saine); retard de croissance, jaunisse, déformation osseuse et hépato-splénomégalie; insuffisance cardiaque
- Méditerranée ( $\beta$ ), Afrique, Inde, Asie du Sud-Est ( $\alpha$ )...

Remarque : les gènes  $\alpha$  et  $\gamma$  sont dupliqués

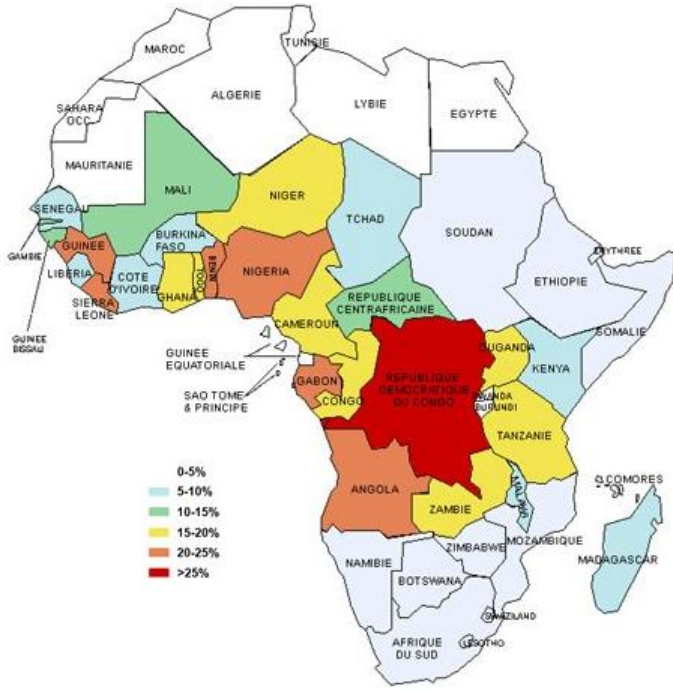
# $\beta$ -thalassémie

- Env. 350 mutations (6-7 courantes par région) affectant transcription, épissage ou traduction.
- Transfuso-dépendance : majeure  $\sim$  absolue (espérance de vie sans transfusion 4 ans); intermédiaire  $\sim$  facultative; mineure  $\sim$  nulle.
- Majeur :  $1/3 : \beta^0 / \beta^0$  pas de production de tétramère  $\alpha_2\beta_2$ ;  $1/3 : \beta^+ / \beta^0$  et  $\beta^+ / \beta^+$  5-30% production de tétramère de  $\alpha_2\beta_2$



# Drépanocytose

- Héritaire monogénique; **une** mutation du gène  $\beta$
- Polymérisation de désoxyhémoglobine S, caillots et hémolyse → lésion d'organe et anémie
- Forme simple : S/S ; Composée : S/ $\beta$ thal<sup>0</sup>; S/ $\beta$ thal<sup>+</sup>; S/Oarab; S/C; S/E, S/D...
- Prévalence :
  - ~200 000 naissance/année
  - Prévalence allélique : Nigeria, Republic of Congo, Angola... : **20-30%**
  - Migration augmente la prévalence en Europe



# Drépanocytose : complications spécifiques à la falciformation



## Aigüe

- Crise vaso-occlusive
- Syndrome thoracique aigü
- Accident cérébral
- Infection
- Priapisme
- Séquestration hépatique ou splénique

## Chronique

- Défaillance d'organe
- Malformation vasculaire cérébrale

# Drépanocytose : Crise vaso-occlusive (CVO) et douleurs



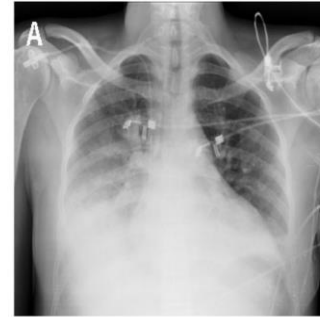
- Douleurs osseuses secondaires à des occlusions micro-vasculaires induites par la falciformation
- Messages importants :
  1. Une CVO isolée est un diagnostic d'exclusion
  2. Complications graves : syndrome thoracique aigu et accident vasculaire cérébrale → surveillances respiratoire et neurologique
  3. Les douleurs sont toujours intenses et la gestion de l'antalgie doit être rapide
  4. L'anamnèse est essentielle pour ces patients atteints d'une affection chronique

## Drépanocytose : syndrome thoracique aigu

Syndrome thoracique aigu : nouvelle image radiologique (simulant une pneumonie, un OAP, épanchement pleural...) avec un ou plusieurs symptômes cliniques (douleur thoracique, toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration et anomalies auscultatoires).

### Critères de gravité :

- Fréquence respiratoire  $>30/\text{min}$
- Difficulté à la parler; respiration superficielle
- Trouble de conscience
- $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$  AA et/ou  $\text{PaCO}_2 > 6$  ou acidose
- Infiltrats étendus



	Drépanocytose SS	Thalassémie symptomatique
Biologie	Mutation unique conduisant à l'hémolyse et maladie vaso-occlusive	Mutations multiples conduisant à érythropoïèse inefficace
Epidémiologie : cas symptomatiques	2.5/1000 monde 5-15% en Afrique	1/100'000 monde 1/10'000 Europe
Hémolyse	Périphérique; risques d'hémolyse retardée après transfusion	Intra-médullaire
Atteinte des organes	Maladie vaso-occlusive et surcharge en fer	Surcharge en fer





# LA TRANSFUSION : LES ENJEUX

---

Compatibilité immuno-hématologique

Hémolyse (D)

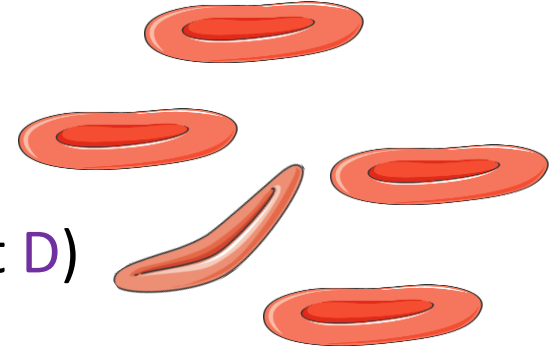
Surcharge en fer (TM > D)

Risque infectieux (pays à faible revenu)



# Transfusion, pourquoi ?

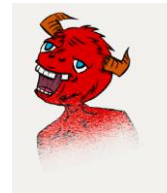
- Traiter l'anémie et ses complications (TM et D)
- Diminuer la fraction d'hémoglobine S (D)
- Améliorer l'oxygénation après occlusion (D)
- Prévenir les attaques cérébrales et les malformations vasculaires (STOP 1,2<sup>1</sup> studies, D)



<sup>1</sup>RJ Adams, NEJM 2005

# Contexte transfusionnel : 2 stratégies

- Isolé : en cas de symptômes/complication uniquement
- Régulier : selon un protocole établi préalablement par l'hématologue et motivé par des complications résistantes aux traitements habituels ou sévères (exemple : anomalies cérébro-vasculaires)



# Les enjeux transfusionnels

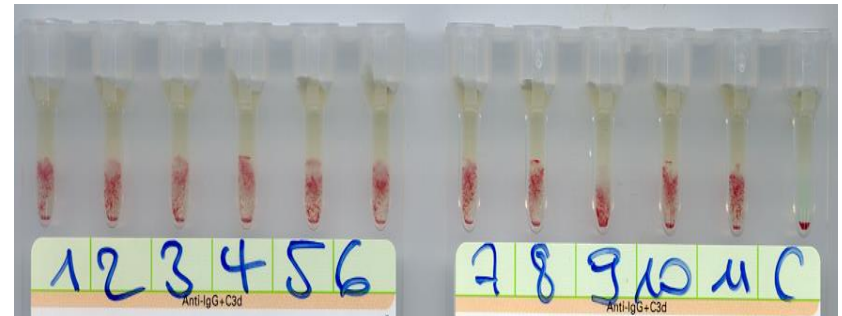
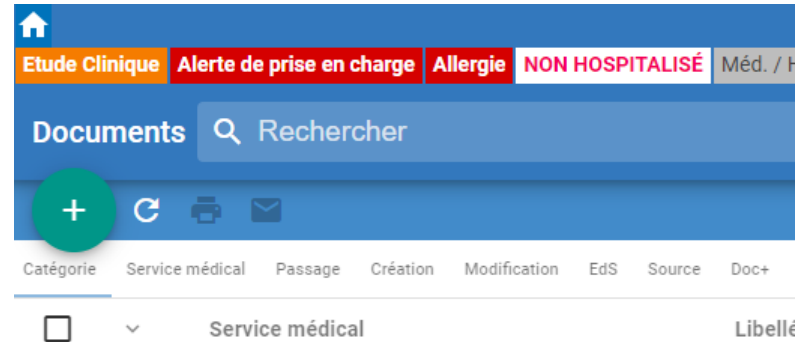
- Immunisations plus fréquentes : expositions nombreuses; état inflammatoire (D); «bon répondeurs»
- Réactions transfusionnelles plus sévères (contexte inflammatoire, D)
- Distance génétique entre donneur et receveur : poly-immunisation, sang rare
- Implications des antigènes variants (plus fréquents en Afrique dans le système RH et MNS)
- **Conséquences pratiques : délai d'analyse augmenté, produits peu disponibles, risque d'immunisation à chaque transfusion**

## Low and high prevalence antigens: ethnic difference

Antigen	Caucasian %	African %
V, RH10	1	30
VS, RH20	<0,1	26-40
D <sup>w</sup> , RH23	<0,1	Unpublished observation
Haplotype R0/R0	<2-1	20-70
He, MNS6	<0,1	3-7%
Fy <sup>a</sup> , FY1	66	10 (0 in Equatorial Africa)
Js <sup>a</sup> , KEL6	<0,1	20
Js <sup>b</sup> , KEL7	>99,9	99
U, MNS5	>99,9	65-98

# Impasse transfusionnelle : pas de sang disponible en Suisse

- Patient/parents doivent être informés
- Tester la fratrie si public négatif
- Auto-transfusion impossible
- Substitution : fer, vitamine.
- Femmes : connaitre enjeu obstétrical



# Poster SOHC, Zurich 2021, Stakia

Year of birth and sex	Prior red cell concentrates (N)	FY1 positive red cell concentrates (N)	Transfusion indication	Delayed Hemolytic Transfusion Reaction (DHTR) after Exchange Blood Transfusion (EBT) or Simple Transfusion			Red cell antibodies	Date of detection and disappearance of the irregular antibody anti-FY3	Method used to detect anti-FY3
				Hb(g/L) before	Symptoms	Hb(g/L) after			
1989 ♀	30	7	Exchange Red Cell Program	77	Fever, lower limb pain	54	Autoantibody anti-FY3	25.01.2021 (detection) 08.06.2021 (disappearance)	Indirect Antiglobulin Test (IAT) and papain test
2001 ♀	32	12	Acute Chest Syndrome	57	Fever, bone pain	46	Anti-D, Anti-C, Anti-E, Anti-JK1, Anti-MNS3, anti-FY3	14.05.2019 (detection) – 19.02.2020 (disappearance)	IAT/papain (mixture) test
2003 ♀	4	1	Severe vasoocclusive crisis	No transfusion reaction			Anti-DO1; Anti-FY3; Anti-KN; Anti-LE1; Anti-MNS1; Anti-MNS3; Anti-JK2	18.09.2018 - Always detected	IAT and papain test

# Patiente SS 2001

**Déterminations**

	AB0	D	Date	Lieu
1ère	O	+	12.05.2023	Hématologie Ped. T.24741/ HUG HC
2ème	O	+	26.05.2023	USI+-US T.24510/ HUG HC - 62305

C	E	c	e	Cw	K	k	Jka	Jkb	Fya	Fyb	M	N	S	s
-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+
-	-	+	+		-									

<

Donner même Phénotype Rh/K, Faire tests de Compatibilité, Patient drépano

Ne pas calculer la conduite transfusionnelle

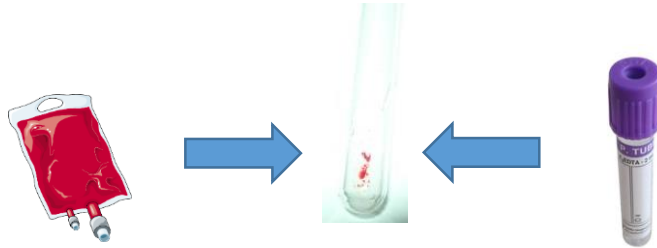
**Anticorps**

Doa	18.09.2018
FY3	26.04.2022
Fya	12.05.2021
Jkb	26.04.2022
Lea	17.04.2019
M	22.07.2021
RH30	26.05.2023
S	12.05.2021



# Low prevalence and private antigen among sickle cell patients

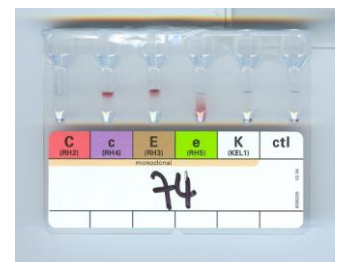
- Some low prevalence antigens (V (RH10), VS (RH20)...) are private among Caucasian donors in routine testing.
- A regular donor may donate several time for the same recipient:  
→A routine crossmatch for all delivered product is useful.



**NO!**



# ET C'EST PAS FINI... LES VARIANTS

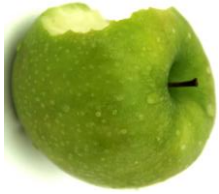


- ▶ Les variants du système RH sont fréquents et nombreux en Afrique. C: 27%; D:12%; c:1%; e:6%\*
- ▶ L'anti-C est fréquemment un allo-anticorps et l'anti-e est fréquemment un auto-anticorps mais prudence.
- ▶ Les hétérozygotes composites sont donc aussi fréquents : ex. RN/Dc-
- ▶ Ces variants ne sont pas détectés par des PCR courantes
- ▶ Seule une analyse par biologie moléculaire approfondie, d'un laboratoire spécialisé, permet la résolution du cas.

\*Floch et al. 2018

S.Waldvogel

18



## From variant antigen to rare blood



Partial, **private**

- **Heterozygote** state : variant serologically detectable
- Ex : **RN/R2**; RH:1,P2,3,4,P5,**32**



**Public negative**

- **Homozygote** state
- Ex: **RN/RN**; RH:1,P2,-3,-4,P5,**32,-46!!**

 Wild type allele (R1 or R2)

# ÇA SE COMPLIQUE !

# Au secours

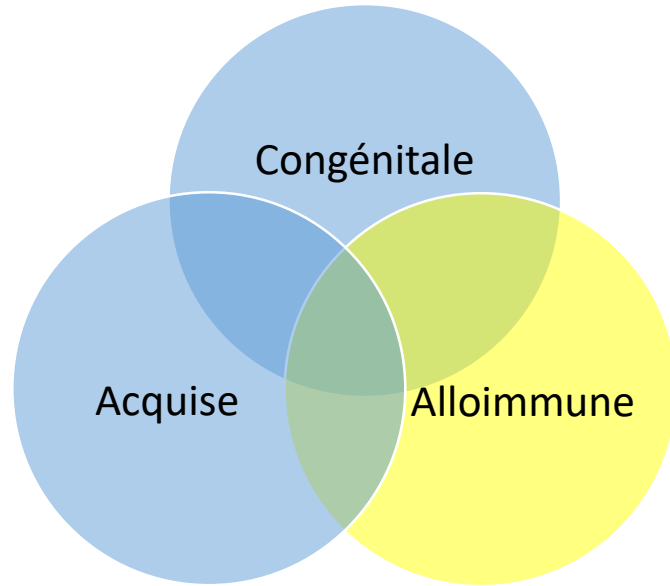
Analyse	Auto-anticorps	Allo-anticorps	Pas d'anticorps anti-érythrocytaires
Coombs direct	positif	négatif	positif ou négatif
Elution	positif	négatif	négatif
Coombs indirect	positif ou négatif	positif	négatif
Contexte transfusionnel (4 mois) ou de transplantation de CSH			
Coombs direct	positif	positif ou négatif	positif ou négatif
Elution	positif	positif ou négatif	négatif
Coombs indirect	positif ou négatif	positif	négatif

Biologie moléculaire

# Hémolyse : marqueurs

Hémoglobine libre	Marqueur le plus spécifique
Haptoglobine (↓)	Env. 80% de sensibilité; peu spécifique (↑ inflammation et ↓ insuffisance hépatique,...)
LDH	Enzyme ubiquitaire, suivre évolution, très élevé si carence en B12
Bilirubine totale	80% non conjuguée et secondaire à la dégradation de l'hémoglobine
Réticulocyte	Augmente le MCV, réticulocytopenie = gravité, si >15% <sub>0</sub> → hématies autologues
Hémoglobine S	Délai d'analyse de 24-48 h mais très utile pour connaître la part de lyse d'hématies transfusées

# Drépanocytose : Hémolyse



## Drépanocytose (simple)

J-1 échange érythrocytaire régulier, asymptomatique

Hémoglobine : 77 g/l



Bilirubine totale 7-25 µmole/l	Haptoglobine 412-1693 mg/l	LDH 87-210 U/l	Réticulocytes 5-15 ‰
24	NT	447	157

## Drépanocytose

J+11 échange érythrocytaire régulier : hémolyse retardée post-transfusionnelle

Hémoglobine : 54 g/l

Bilirubine totale 7-25 µmole/l	Haptoglobine 412-1693 mg/l	LDH 87-210 U/l	Réticulocytes 5-15 ‰	Hémoglobine S
44	< 74	858	215	70%

23

## Drépanocytose : réaction hémolytique retardée (Delayed hemolytic transfusion reaction)

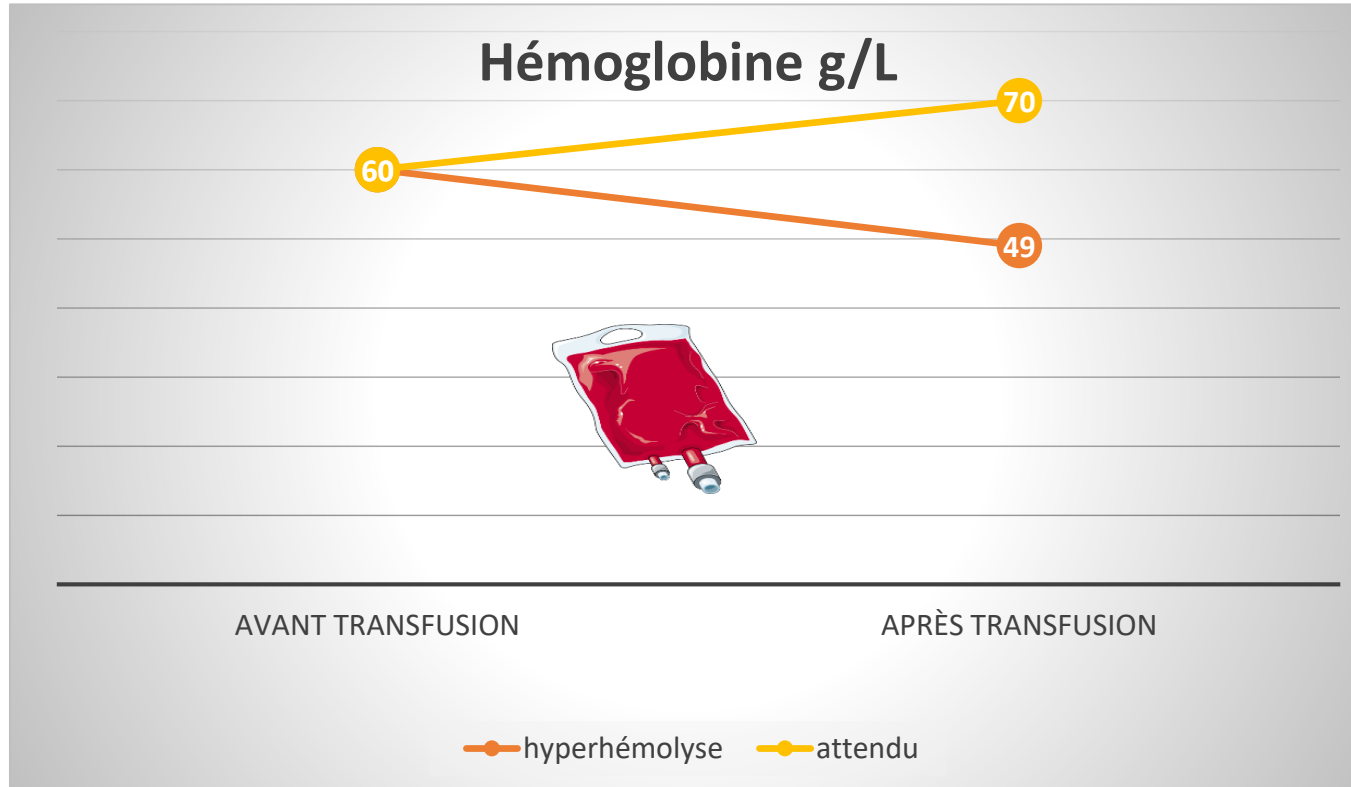
- Retrospective study of **99** cases in 69 centers, over 12 years.
- First clinical signs at day 9.
- Most frequent sign : hemoglobinuria
- **89% patients had vaso-occlusive crisis**
- 50% patients had acute chest syndrome
- Overall mortality was 6%.

A. Habibi et al. AJH 2016.



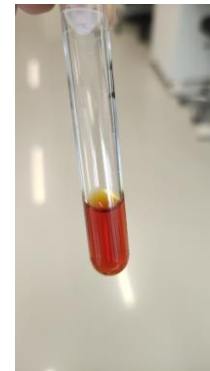
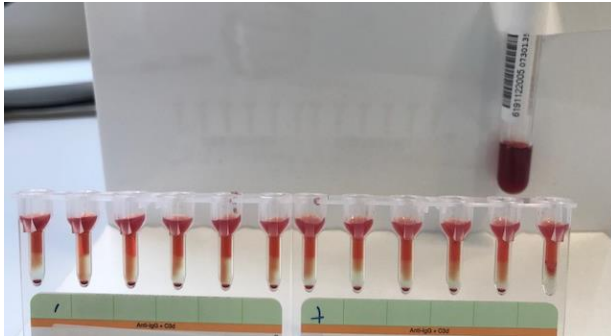


# Drépanocytose : risque d'hyperhémolyse et d'hémolyse retardée



# Drépanocytose : take home message

Any fever, hemoglobinuria or vaso-occlusive crisis occurring within the 15 days of the transfusion must be considered as a potential immune hemolytic transfusion reaction.



# Drépanocytose : échanges transfusionnels érythraphérèses

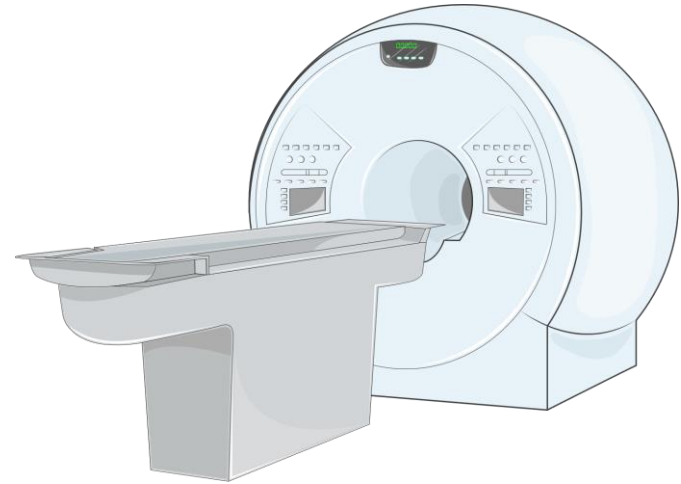
- Bénéfice : diminution plus efficace du taux d'hémoglobine S; évite accumulation de fer (hémochromatose secondaire)
- Risque : augmentation significative des transfusions exposants le patient à des risques immunologiques et des défauts d'approvisionnement



Terumo BCT

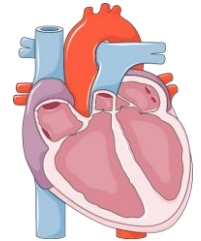
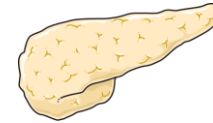
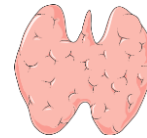
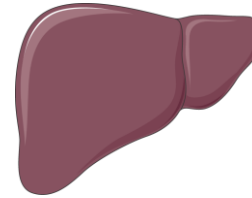
# Surcharge en fer suite

- Il est démontré que le taux d'hépcidine des **TM** est «anormalement» bas
- L'hémolyse intravasculaire, l'inflammation diminuent les risques dans **D**
- Une chélation débute dès 1000 µg/ml (env. 12 transfusions)
- La surcharge d'organe est évaluée par IRM



# Surcharge en fer : organes

- La surcharge d'organe est plus importante dans les cas de Thalassémie majeure (TM) que de drépanocytose (D)
- L'atteinte cardiaque est la cause la plus fréquente de décès dans la TM
- La fibrose hépatique est moins fréquente pour les D que les TM
- Les endocrinopathies sont moins fréquentes pour les D que les TM



# Indications transfusionnelles

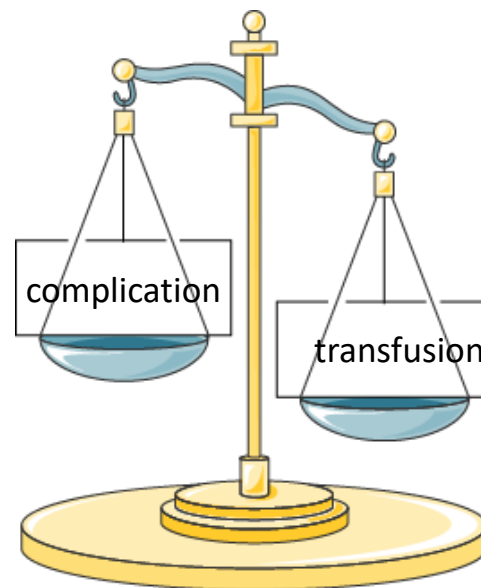
Indication  
clinique ?



Hémoglobine  
inférieur à  
10g/dl?



Disponibilité  
du produits?





# SE LIBÉRER DE LA TRANSFUSION

---

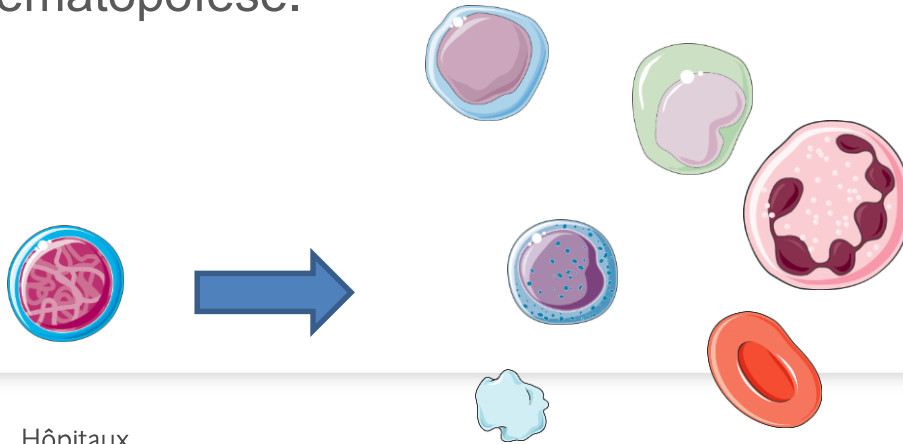
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Thérapie cellulaire (autologues)

# CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH)

---

- ▶ Capacité d'auto-renouvellement (in vivo)
- ▶ Capacité de différenciation dans toutes les lignées cellulaires de l'hématopoïèse.





# PRÉPARATION D'UNE TRANSPLANTATION DE CSH

---


- ▶ Phénotype et anticorps du donneur/receveur : match ?
- ▶ Disponibilité des PSL
- ▶ Evaluation des risques d'immunisation : ex. anti-FY3
- ▶ Anti-HLA ? (transfusion de PSL non filtré ? Transplantation haploïdentes et DSA (donor specific antigen))

# Donneuse de CSH : problème ?

	AB0	D	Date	Lieu
1ère	O	+	21.09.2020	7-AL UITB hosp.med.inteT.53184/ HUG HC
2ème	O	+	29.10.2020	CTS (malade) Tél. 23953/ HUG HC - 62

C	E	c	e	Cw	K	k	Kpa	Kpb	Jka	Jkb	Fya	Fyb	M	N	S	s
+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-
+	+	+	+		-											



Exemple transplantation de CSH **non** réalisable (drépanocytose) en raison d'une **séro-incompatibilité érythrocytaire**

- Receveur : Anti-D, anti-C anti-K1
- Donneur : phénotype **DCc(variant)e, RHceEK**

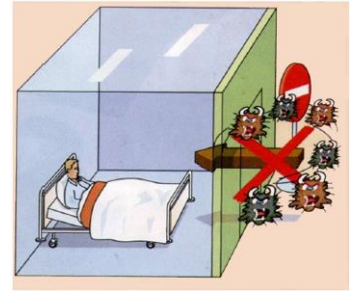
**Possible ?**

Risque d'allo-immunisation anti-c après transplantation et impasse transfusionnelle



# Transplantation de Cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et thérapie génique : indépendance transfusionnelle

- Données EBMT 2018<sup>1</sup> : TCSH
  - 7% des transplantations en Europe pour des pathologies non malignes
  - Thalassémie : 414 TCSH allogéniques (7% non apparentées)
  - Drépanocytoses : 225 TCSH (6% non apparentées)
  - Risque : rejet, GVH, toxicité



- Thérapie génique thalassémie (LentiGlobin BB305) :

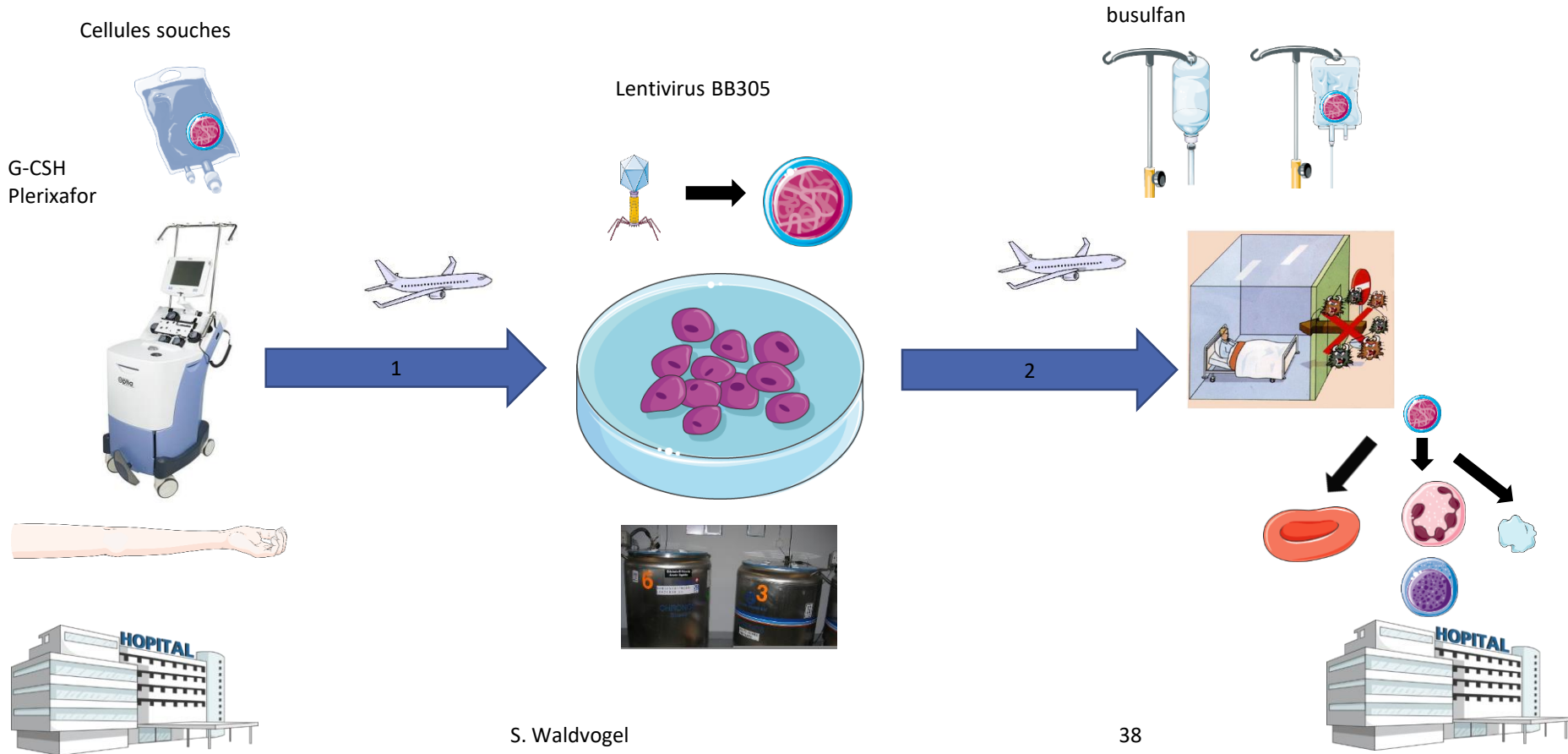
- Transfection de cellules souches hématopoïétiques autologues
- 22/26 patients, médiane 26 mois, réduction partielle 9 ou totale 13 de transfusion.

<sup>1</sup>Passweg et al. BMT, 2020  
<sup>2</sup>Thompson et al. NEJM 2018

# Historique du traitement curatif de la $\beta$ -thalassémie

- Actuel : *Allo-transplantation* de CSH avec risque de rejet et GVH; meilleur pronostic avant 14 ans et traitement de choix si fratrie HLA-identique. Idem pour drépanocytose. EBMT, 2019 : 2% des allo-transplantations (survie globale >90%).
- 2018-2019 : première publication de deux études de phase 1-2 évaluant traitement par *thérapie génique* (autologue)
- Février 2022 : publication des premiers résultats (N=23 infusions) de l'étude de phase 3 par *thérapie génique* avec une évolution biotechnologique (augmentation du nombre de copies) et inclusion de 8 enfants de moins de 12 ans. Bluebird Bio : sponsor et producteur

# Thérapie génique Beti-cell for non $\beta^0/\beta^0$



# Indépendance transfusionnelle (TM)

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 3, 2022

VOL. 386 NO. 5

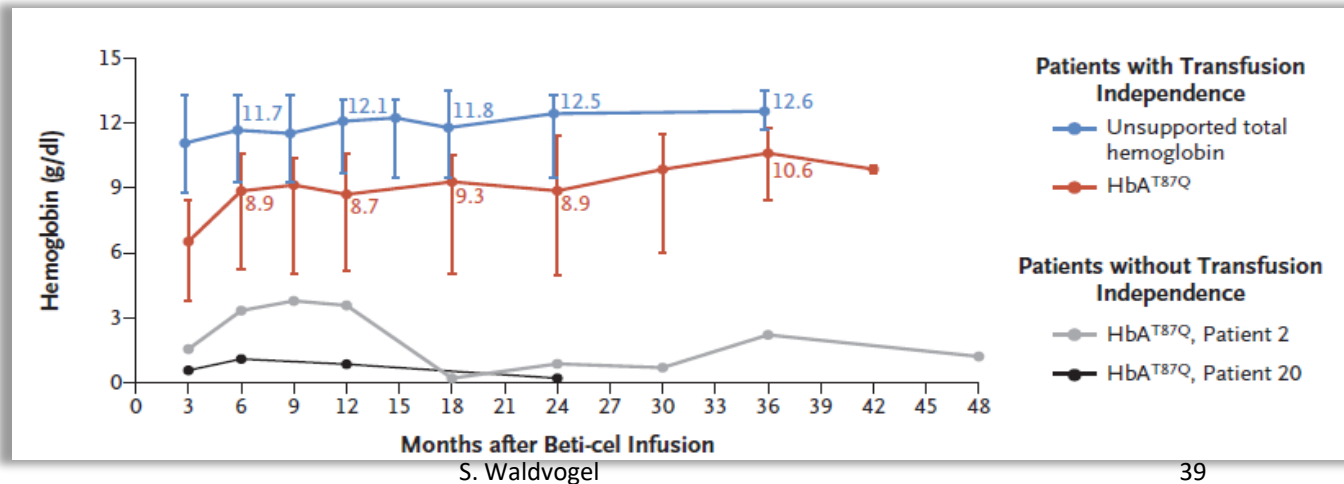
Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- $\beta^0/\beta^0$   
Genotype  $\beta$ -Thalassemia



90 g/L

60 jour

10 mois



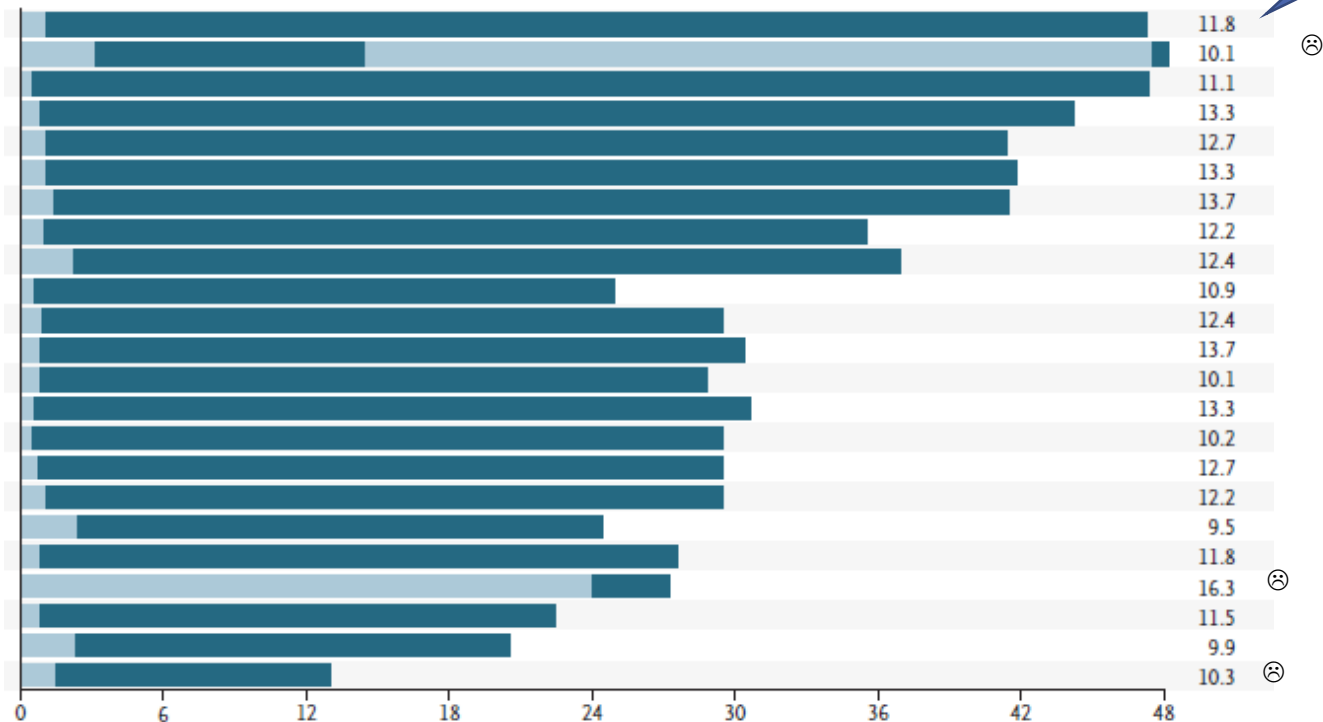
S. Waldvogel

## Transfusions after Beti-cel Infusion

■ Packed red-cell transfusions
 ■ No packed red-cell transfusions

■ 12 mois

Hémoglobine dernière visite





## Conclusion : Beta-cell for non $\beta^0/\beta^0$

- Totalement efficace sur le soutien transfusionnel dans 91% des cas, partiellement pour 9% des cas
- Efficace sur la qualité de l'érythropoïèse et la surcharge en fer
- Inclusion de 7 patients âgés de <12 ans

# Petit pays, petits soucis ? NON

Prise en charge d'un patient  
thalassémique ou  
drépanocytaire :

Phénotype étendu (ou  
génotype)

Prévention : JK1,2; MNS3,4; et  
FY1,2

PCR approfondie RHD et RHCE  
si risque « bon répondeur » (D)

Crossmatch systématique

