

SFTS

2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

Utilisation du Rituximab dans la prévention du DHTR : Résultats sur une cohorte de patients drépanocytaires adultes

Fabian Zanchetta-Palint^{*} 1, France Pirenne^{2, 3}, Marc Michel⁴, Armand Mekontso-Dessap⁵, Matthieu Mahevas^{2, 4}, Constance Guillaud⁴, Keyvan Razazi⁵, Elena Foïs¹, Frédéric Galacteros^{1, 2}, Pablo Bartolucci^{1, 2}, Anoosha Habibi^{1, 2}

¹Sickle cell Referral center, unité des maladies génétiques du globule Rouge, Henri MONDOR Hospital,

²INSERM, U955, DHU A-TVB, ³Etablissement français du sang, EFS,

⁴Internal médecine, ⁵Réanimation Médicale, Henri MONDOR Hospital, Créteil, France

SFTS

2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

Déclaration de conflits d'intérêts

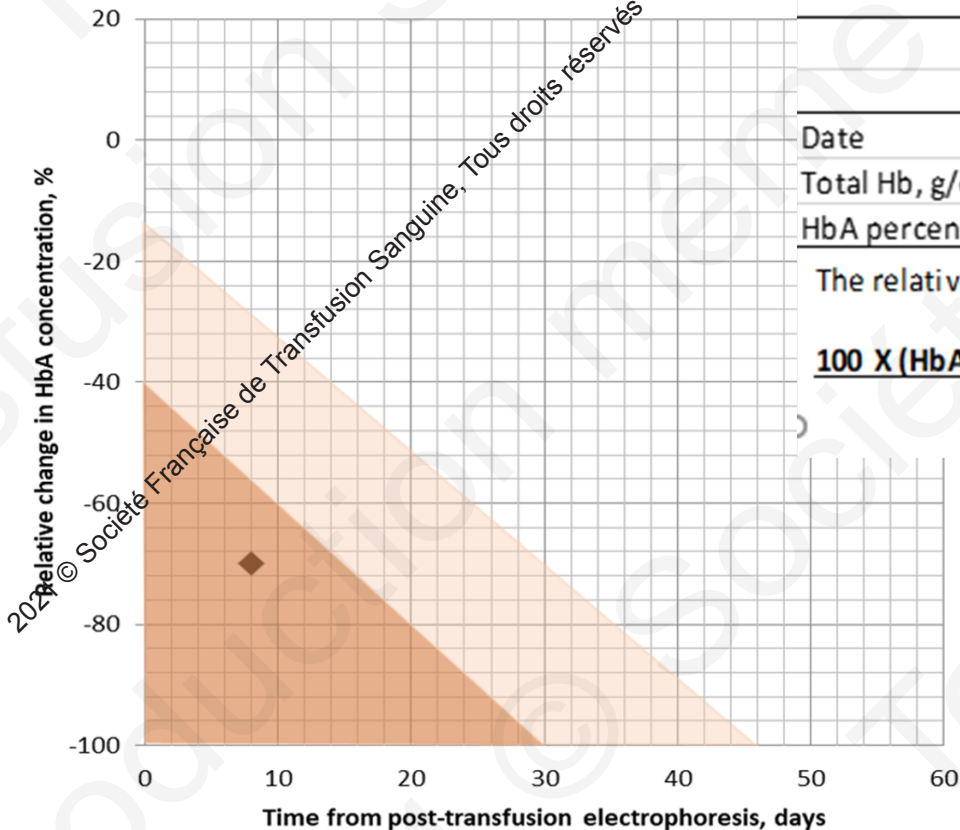
Aucun conflit d'intérêt

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Introduction

- La transfusion reste un recours thérapeutique essentiel et parfois nécessaire dans la drépanocytose
- L'alloimmunisation dans les populations de patient drépanocytaires transfusés va de 7% à 50 % des patients selon les études. Sur Mondor 30 % des patients sont alloimmunisés
- L'une des complications transfusionnelles redoutée est l'hémolyse post transfusionnelle retardée (HPTR) ou DHTR (Delayed Hemolysis Transfusion Reaction)
- Etudes rétrospectives prévalence de l'HPTR de 11, 5 à 16 % en cas de transfusion de CGR compatible pour ABO et rhésus et de 4 à 7 % (lorsque phénotypé pour D,C,E,c,e)
- Incidence de 4,2 % par transfusion et 6,8 % par patient (étude prospective H. Mondor)
- Les patients ayant un ATCD de DHTR ont souvent une allo immunisation qui restreint les indications transfusionnelles
- Hypothèse de l'utilisation d'un traitement immunomodulateur afin de permettre une transfusion ponctuelle semble être une option thérapeutique possible afin d'éviter la formation de nouveaux allo-anticorps

Diagnostic du DHTR



	1 st assessment (AFTER the index transfusion)	2 nd assessment (at DHTR suspicion)
Date	12/06/2016	20/06/2016
Total Hb, g/dL	8,0	6,0
HbA percentage, %	25,0	10,0

The relative change in HbA concentration is calculated as:

$$\frac{100 \times (\text{HbA \% X Hb at DHTR suspicion} - \text{post-transfusion HbA \% X Hb})}{\text{post-transfusion HbA \% X Hb}}$$

Mekontso Dessap A *et al.* : A diagnostic nomogram for delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. Am J Hematol. 2016;91(12):1181-4.

Méthode

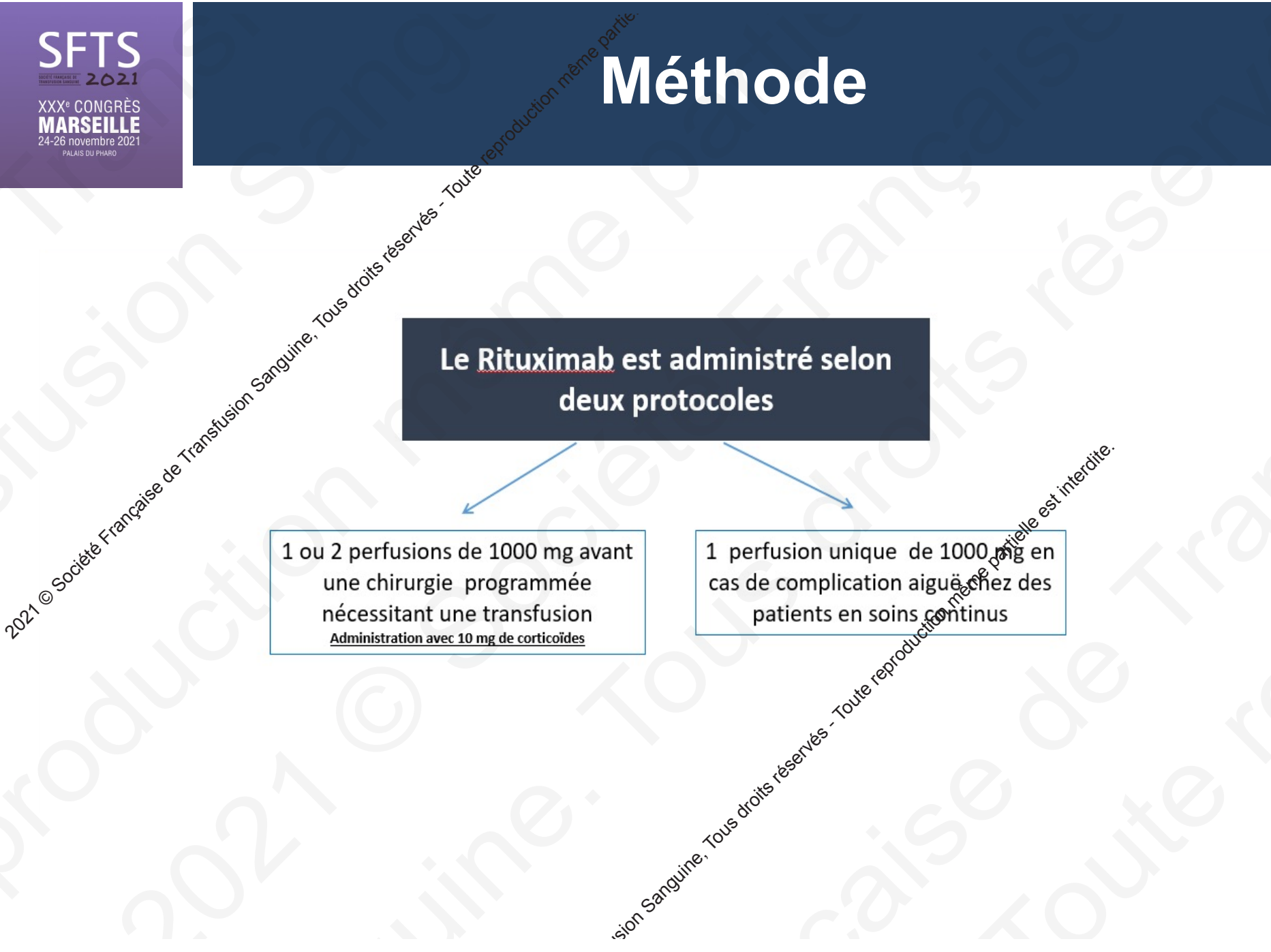
- Etude rétrospective observationnelle: 60 administrations de RTX chez 44 patients drépanocytaires (entre 1 et 3 perfusions par patient de 2007 à 2019) ayant des antécédents prouvés de HPTR avec allo-anticorps suivis principalement à l'hôpital Henri Mondor.
- Recueil des données médicales et biologiques avant et après perfusion de RTX
- Rendement transfusionnel à 15 jours et 30 jours calculé à partir du nomogramme de Mékontso-Dessap.
- Recueil des complications infectieuses dans l'année qui a suivi la perfusion.
- **Groupe témoin** : 25 patients issus de notre cohorte historique de patient drépanocytaire avec antécédent de DHTR re transfusé sans traitement par Rituximab.

Méthode

Le Rituximab est administré selon deux protocoles

1 ou 2 perfusions de 1000 mg avant une chirurgie programmée nécessitant une transfusion
Administration avec 10 mg de corticoïdes

1 perfusion unique de 1000 mg en cas de complication aiguë chez des patients en soins continus



Résultats

60 patients avec antécédent de DHTR et d'Alloimmunisation

20 cas (33,3%) ont reçu du rituximab avant une chirurgie programmée

7 Transfusions

33 cas (55%) ont reçu du rituximab au cours d'un évènement aigu

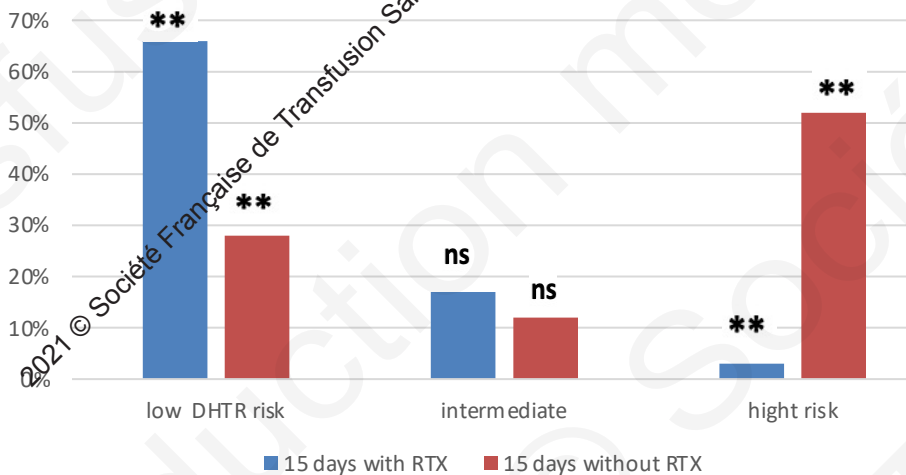
22 Transfusions

7 patients (11,7%) ont reçu du rituximab au cours d'un DHTR

6 Transfusions

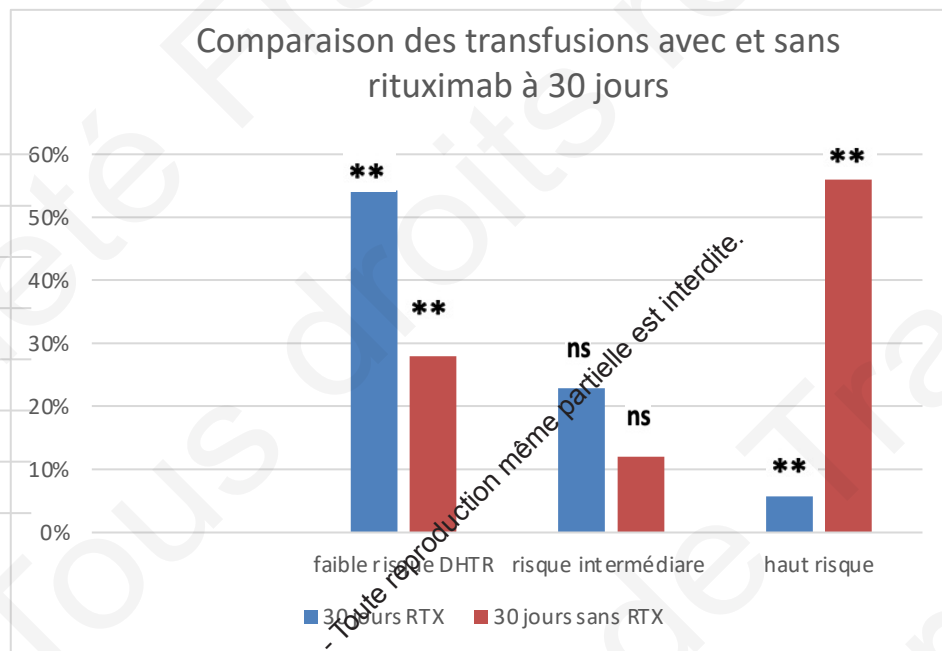
Résultats

Comparaison des transfusions avec et sans rituximab à 15 jours



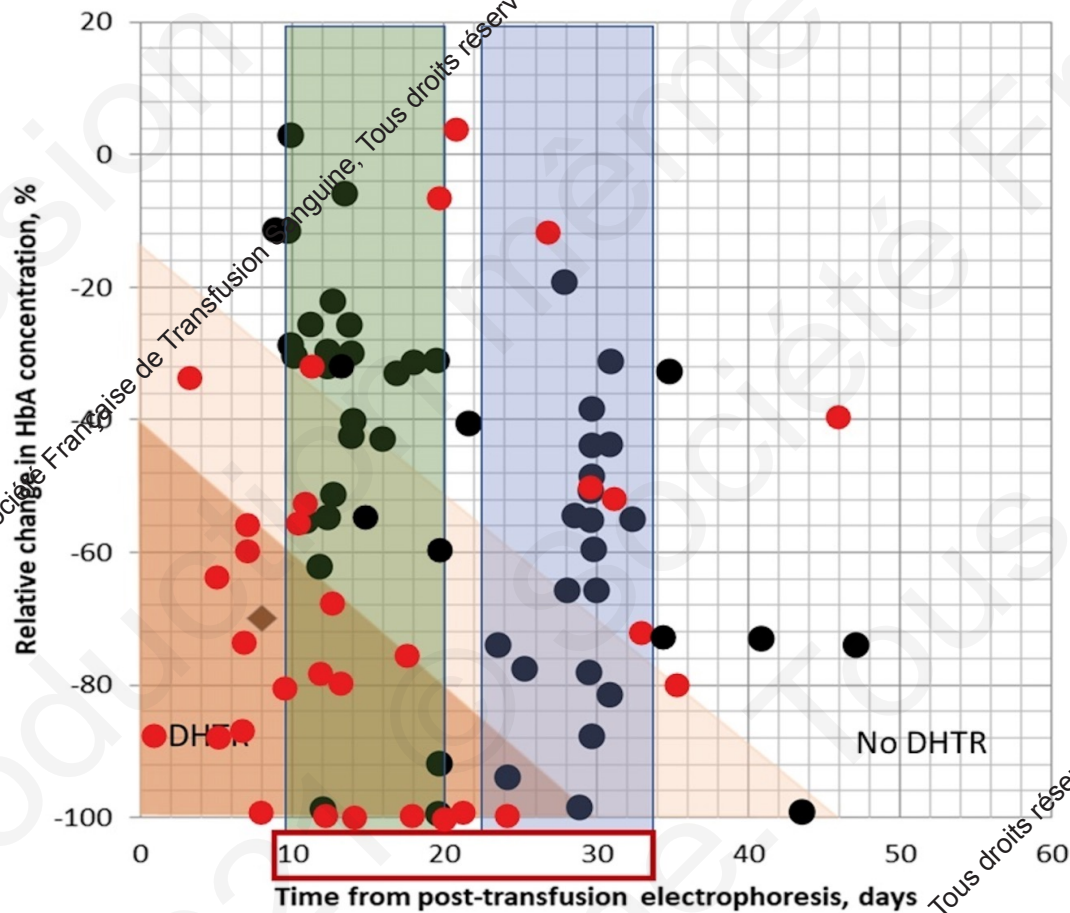
($p = 8 \cdot 10^{-16}$)

Comparaison des transfusions avec et sans rituximab à 30 jours



($p = 4,4 \cdot 10^{-13}$)

Résultats:



Résultats

Allo anticorps chez les patients transfusés sous couvert de rituximab

2 patients transfusés / 60 transfusions (3%) ont développé des anticorps :

- Un auto anti JK1,

- Un anti FY5 (Trouvé une semaine après RTX avec techniques du CNRGS)

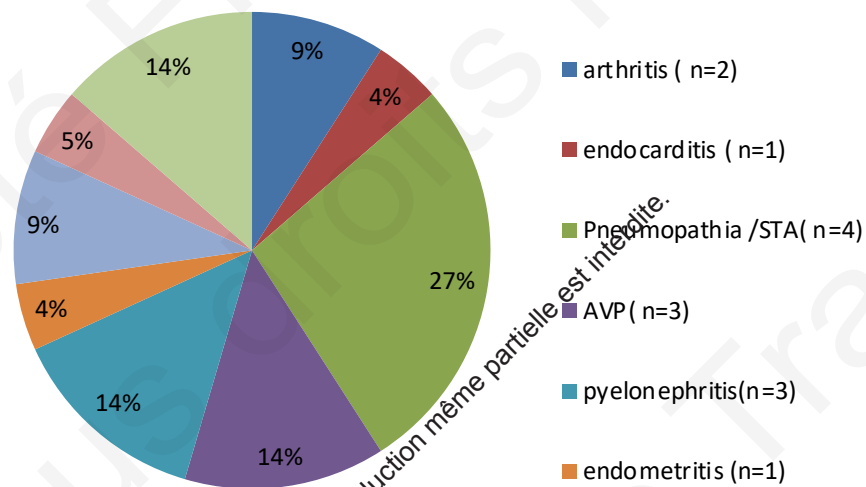
Dans le groupe témoin

- 20 % des patients transfusés ont développé de nouveaux anticorps.

Effets secondaires infections

- Les infections ayant nécessité une hospitalisation ou l'administration d'antibiotiques intraveineux en cours d'hospitalisation ont été observés dans 22 cas/60 (34,4%) (19 patients)
 - 59 % de documentation bactérienne (13 /22 patients)
 - La médiane d'apparition des infections était de 28 jours [11.5-46.5
 - Aucun cas d' hypogammaglobulinémie ,
- Nombreux biais patients, contexte d'utilisation du rituximab (12/19 dans un contexte d'urgence), patients parfois septiques au cours du RTX (8/19), fièvre sur CVO etc .. 4 patients avec une infection documentée sur 13 (30 %), avaient reçu un autre traitement immunosuppresseur (Eculizumab, corticoïdes à fortes doses).

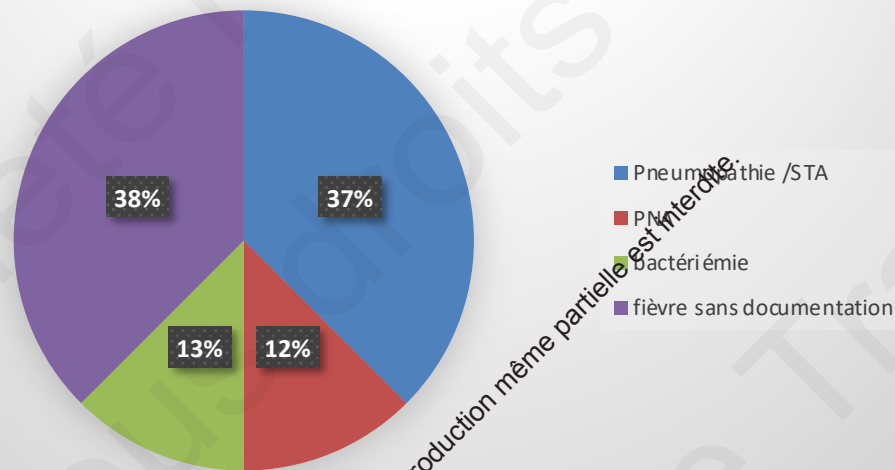
infections under RTX therapy



Effets secondaires infections (sans RTX)

- 32 % d'infections dans les suites de la transfusion ayant nécessité une hospitalisation et/ou l'administration d'antibiotiques intraveineux (à 6 mois)
- 25 % de documentation bactériologique, contre 59% dans le groupe rituximab.

Infections patient transfusés sans Rituximab



Conclusion

- Efficacité transfusionnelle globale à 30 jours : 62 % pour les patients n'auront pas de DHTR actif, 17 % une hémolyse à bas bruit et 6 % un DHTR ce qui fait chuter le risque de DHTR au taux de prévalence du DHTR des patients drépanocytaires adultes.
 - L' Efficacité transfusionnelle semble moindre chez les patients en HPTR actif (50^{eo}% d'hémolyse à bas bruit à 30 jours)
- Importance des mesures d'épargne transfusionnelle (introduction d'Hydroxyurée, injection de Fer et d'EPO) qui permettent dans la majorité des cas une épargne transfusionnelle
- **Une attention particulière doit être portée devant le risque de complications infectieuses**

Remerciements

Tous les intervenants (médecins, techniciens, infirmières aides-soignantes) des services de :

- Médecine Interne
- Réanimation Médicale
- SAU
- Etablissement Français du Sang
- Laboratoire de Biochimie et d'Hémoglobine

Mme Sadaf Pakdaman (ARC)

Pr France Pirene
Pr Pablo Bartolucci,
Pr Armand Mekontso-Dessap,
Pr Marc Michel,
Dr Elena Foïs
Dr Keyvan Razazi,
Dr Constance Guillaud,
Dr Stephane Moutereau
Pr Bernard Maitre
Pr Mehdi Khouf,
Dr Dora Bachir
Dr Btissam Chami,
Dr Ferial Begga
Pr Bertrand Godeau,
Pr Frédéric Galactéros,
Pr Mathieu Mahévas



Résultats

Dans le premier groupe

34 % de transfusion

A 15 Jours de la transfusion

57% des patients n'avaient pas de HPTR,

14 % avaient un HPTR intermédiaire

14 % un HPTR (1 patient)

A 30 jours de la transfusion

42% des cas n'avaient pas de HPTR,

14 % avait un HPTR intermédiaire

29% un HPTR biologique.

L'hémoglobine A (HbA) n'était pas disponible dans 14 % des cas.

Résultats

Dans le second groupe

53 % de transfusion

A 15 jours de la transfusion

90 % des patients n'avaient pas de HPTR,

0 % avaient un HPTR intermédiaire

0 % un HPTR

A 30 jours de la transfusion

70 % des cas n'avaient pas de HPTR,

15 % avait un HPTR intermédiaire

15% un HPTR biologique. (3 patients)

L'hémoglobine A (HbA) n'était pas disponible dans 10 % des cas.

Résultats

Pour le groupe 2 qui comportait les patients ayant eu une perfusion de RTX lors d'un DHTR actif .

A 15 jours de la transfusion

0 % des patients n'avaient pas de HPTR,

67 % avaient un HPTR intermédiaire

0 % un HPTR.

A 30 jours de la transfusion

50% avaient un HPTR intermédiaire

17 % un HPTR

Sur 7 patients 2 avaient des données manquantes , une patiente non transfusée.

Tableau anticorps sans rituximab

Patient 1	Anti privé, anti RH7, anti Kell 6, anti Bga et anti Kna
Patient 2	Anti JkB et Anti FYA
Patient 3	Anticorps sans spécificité
Patient 4	Anti RH8 anti LE1
Patient 5	Anti FY3 et anti YT2

La formation de nouveaux anticorps après transfusion était largement significative dans le groupe sans rituximab (20 % contre 5,7 % ; $p=0,005$)

Tableau infections

patients	ATCD infectieux notable	infection en cours lors du RTX	splénectomie	traitement immunosuppresseur associé	Indoication du RTX	nombre de jours après RTX	Documentation bactérienne	hypogamma post RTX
patient 1	non	non	non	aucun		150	Spondylodiscite + Endocardite à <i>Granulicatella. adiacens</i>	non
patient 2	non	non	non	aucun	anémie	90	PNA à <i>P. Aeruginosa</i> + <i>Enterobacter. Aerogenes</i>	non
patient 3	non	STA fébrile PCT traitement par claforan et rova	non	aucun	STA	120	Candidémie, Bactériémie à <i>Rhizobium. Radiobacter. Clocae</i> et <i>K. P. BLSE</i>	non
patient 4	non	non	non	aucun	chirurgie programmée	28	PNA à <i>P. Aeruginosa</i>	non
patient 5	non	nécrose de la paroi gastrique	non	aucun	chirurgie urgente	60	infection de picc-line à <i>E. Faecalis / E. Clocae / KP</i>	nc
patient 6	non	non	oui	corticothérapie 2 mg /kg	chirurgie de glioblastome	6	PNA+ sta à <i>Klebsiella pneumoniae</i> + sta	nc
patient 7	non	non	non	aucun	anémie mal tolérée sur sta	5	PNA <i>Acinetobacter</i>	non
patient 8	Arthrite de l'épaule	non	non	aucun	PTH	30	ARTHRITE à SASM traité par Orbénine	nc
patient 9	osteomyélite fémorale abcès après une cholecystectomie	non	oui	Eculizumab	DHTR	14	PAVM à <i>P. Aeruginosa</i> (J14) puis ostéite à SARM deux os orteil au 7 ^{ème} mois après traitemen	non
patient 10	non	STA fébrile traité par C3G + rovamycine	non	Eculizumab	DHTR	1	PAVM herpétique, à SASM et <i>P. Aeruginosa</i> / SIRS à <i>E. Faecalis / PNA</i> a <i>E. coli</i>	non
patient 11	non	sous levoflox pour STA	non	Eculizumab	DHTR	3	pneumonie herpétique (PAVM)	nc
patient 12	non	fièvre tt par claforan	non	aucun	DHTR	10	Infection sur pacc a staphylocoque bag négatif	non
patient 13	non	STA/pneumonie à cocci gram + à l'ecbc fièvre traitement atb	non	aucun	STA	30	endométrite à <i>E. Coli</i>	nc