

Laboratoire de Biologie Médicale
de l'Établissement français du sang
Auvergne-Rhône-Alpes

Décembre 2023



Le LBM multisites de l'EFS AURA est un laboratoire d'expertise en immuno-hématologie, en immunologie plaquettaire et en histocompatibilité

Ses 17 sites sont répartis sur 10 départements de la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Cette expertise est en lien étroit avec la mission de l'EFS de transfusion et d'activité de greffes.

Accréditation COFRAC Examens Médicaux n°8-2513
Liste des sites et portées disponibles sur le site :
www.cofrac.fr.



NOUVELLE NORME 15189 : 2022

La transition vers la norme 2022 a été actée lors de la dernière évaluation réalisée en octobre 2023 pour le LBM EFS AURA.

Suite à la publication de la nouvelle version de la norme NF EN ISO 15189 en début d'année et de la révision du SHREF 02, les actions de préparation de la transition se mettent en place au sein du LBM de l'EFS AURA.

Cette nouvelle révision :

- développe l'approche par les risques et opportunités d'amélioration
- est orientée vers la prise en charge du patient au travers du service médical rendu.



RISQUE ET OPPORTUNITÉ D'AMÉLIORATION

La planification et la mise en œuvre d'action visant à gérer les risques est déjà mise en œuvre dans notre LBM EFS Auvergne Rhône-Alpes par le déploiement d'une Analyse Préliminaire des Risques (APR) selon la norme CEI-300-3-9 (CEI 300-3-9, 1995).

Cette technique d'identification et d'analyse de la fréquence du danger permet de les identifier et d'évaluer leur criticité.

Celle-ci est mise à jour annuellement permettant d'identifier les nouveaux risques et d'en assurer la maîtrise. Une analyse de risque est formalisée lors de la mise en œuvre de tous nos changements.



LA PRESTATION DE CONSEIL AU SEIN DU LBM DE L'EFS AURA

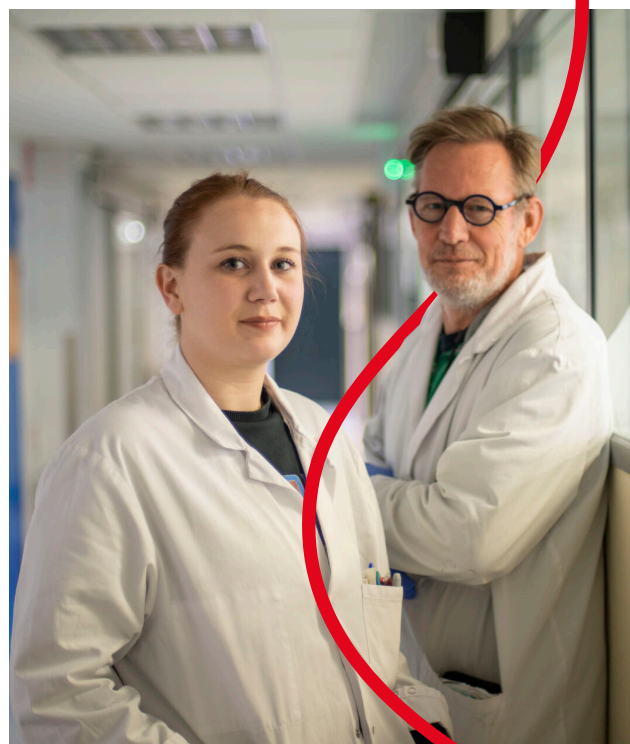
Le service médical rendu, est également un objectif fort déjà déployé au sein du LBM EFS AURA par la maîtrise de nos prestations de conseil.

La prestation de conseil repose sur un ensemble de données émanant de la connaissance du dossier patient, des antécédents et des renseignements cliniques, des informations issues d'échanges avec les cliniciens, laboratoires partenaires et de l'ensemble des acteurs de santé, des données de la littérature, des recommandations ou expertises émanant des sociétés savantes.

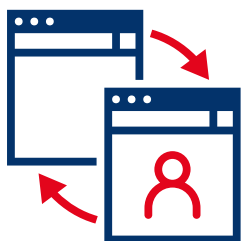
Toutes ces informations concernant les phases pré-analytique, analytique et post-analytique sont mises à la disposition ou recherchées par le personnel du laboratoire, et permettent la validation biologique et l'émission de commentaires d'avis ou d'interprétations de résultats d'examen biologiques, par le biologiste médical.

Par ailleurs, tous nos biologistes médicaux sont formés et habilités au conseil transfusionnel, mission confiée à l'EFS dans le cadre de nos activités de laboratoire (Immuno-hématologie histocompatibilité et immunologie plaquettaire) et délivrance de Produits Sanguins Labiles.

C'est pourquoi nos exigences en matière de renseignements cliniques sont fortes et indispensables pour un conseil transfusionnel et/ou obstétrical adapté.



Les biologistes de l'EFS spécialisés en biologie transfusionnelle et en biologie de la greffe sont à votre écoute pour échanger sur les dossiers de vos patients. Ils vous remercient de votre collaboration dans la prise en charge commune des patients.



ECHANGES DE DONNÉES INFORMATISÉES : DÉMATÉRIALISATION DES COMPTES RENDUS ET DES PRESCRIPTIONS

Nos équipes informatiques sont à votre disposition pour avancer ensemble sur des projets de prescription et/ou rendu de résultats connectés.

Merci de communiquer avec :



pierre.coste@efs.sante.fr



NOUVEAU FORMAT DE COMPTE RENDU DES EXAMENS D'IMMUNO-HÉMATOLOGIE

déployé en prévision de l'arrêt de l'édition des cartes de Groupes sanguins.

Le LBM de l'EFS AURA déploie un nouveau format de compte-rendu répondant aux exigences normatives et aux recommandations d'harmonisation pour tous les laboratoires EFS du territoire national.

Ce sera l'occasion d'arrêter l'édition des cartes de groupes sanguins

🔴 Le 05/12/2023 pour les sites EFS du périmètre Rhône-Alpes

🔴 Le 12/12/2023 pour les sites EFS du périmètre Auvergne-Loire

Pour le groupage sanguin ABO RHK, l'impression des antécédents sera plus lisible. D'autres changements d'affichage concernant d'autres analyses seront visibles sur ce nouveau compte-rendu.

Un CR portant mention des 2 déterminations de GS peut être utilisé pour la Délivrance des Produits sanguins comme c'est déjà le cas en remplacement de la carte de GS actuelle.

Une phrase sera ajoutée en bas de compte rendu pour rappeler la suppression de la carte de groupes sanguins :

Suite à l'arrêté du 15 mai 2018, la notion de carte de groupe sanguin a été supprimée. Celle-ci est remplacée par les comptes rendus de groupage sanguin. Pour rappel, deux déterminations de groupage sanguin sont nécessaires pour transfuser.

EXEMPLE DE COMPTE RENDU DE GROUPAGE SANGUIN :

Avant (en Rhône-Alpes)

COMPTE RENDU DES RESULTATS D'EXAMENS D'IMMUNO HEMATOLOGIE ERYTHROCYTAIRE

Prélèvement de sang n° 2023470282 du 21/11/23 à 12:30

GROUPE ABO-RH1
hémagglutination en microplaque sur automate Qwalys (réactifs Diagast)

B Rh positif (RH:1)
Deux déterminations sont connues à l'EFS Rhône-Alpes.
Ce document de groupes sanguins est valide pour une délivrance de PSL effectuée par l'EFS Rhône-Alpes.

PHENOTYPE RH-KEL1
hémagglutination en microplaque sur automate Qwalys (réactifs Diagast)

C+ E- c+ e+ K-
RH: 1,2,-3,4,5 KEL:-1
Deux déterminations sont connues à l'EFS Rhône-Alpes



Les biologistes IH Délivrance de l'EFS sont à votre écoute pour échanger sur cette suppression de la carte de groupes sanguins et sur la modification de nos comptes rendus.

Après (région AURA)

1 détermination de GS connue à l'EFS :

COMPTE RENDU DES RESULTATS D'EXAMENS D'IMMUNO HEMATOLOGIE ERYTHROCYTAIRE

Prélèvement de Sang total n° 4223400001 du 02/10/23 à 08:00

Phénotypage érythrocytaire ABO RH1(D)
Méthode : Analyse réalisée en microfiltration technique manuelle.

O RH:1
O D positif

Antécédents
Aucune

Phénotypage érythrocytaire RH KEL1
Méthode : Analyse réalisée en microfiltration technique manuelle.

RH:2,3,4,5 KEL:1
C+ E+ c+ e+ K+

Antécédents
Aucune

Phénotypage érythrocytaire étendu
Méthode : hémagglutination en tube ou en filtration (techniques manuelles)

		Antécédents
Antigène FY1 (Fya)	FY:1 (Fya+)	Aucune
Antigène FY2 (Fyb)	FY:2 (Fyb+)	Aucune
Antigène JK1 (Jka)	JK:1 (Jka+)	Aucune
Antigène JK2 (Jkb)	JK:2 (Jkb+)	Aucune
Antigène MNS3 (S)	MNS:3 (S+)	Aucune
Antigène MNS4 (s)	MNS:4 (s+)	Aucune

Dépistage d'anticorps anti-érythrocytaires
Méthode : Analyse réalisée en microfiltration technique manuelle.

Test indirect à l'antiglobuline (TIA)
Absence d'anticorps anti érythrocytaire décelable sur cet échantillon

Antécédents
Aucune

Liste des phénotypes érythrocytaires connus : JK:1,2; FY:1,2; MNS:3,4

2 déterminations de GS connues à l'EFS :

COMPTE RENDU DES RESULTATS D'EXAMENS D'IMMUNO HEMATOLOGIE ERYTHROCYTAIRE

Prélèvement de Sang total n° 4223400016 du 06/10/23 à 09:00

Phénotypage érythrocytaire ABO RH1(D)
Méthode : Analyse réalisée en microplaque sur automate QWALYS.

O RH:1
O D positif

Antécédents du 06/10/23 (échantillon n°4223400015)
O RH:1
O D positif

Phénotypage érythrocytaire RH KEL1
Méthode : Analyse réalisée en microplaque sur automate QWALYS.

RH:2,3,4,5 KEL:1
C+ E+ c+ e+ K+

Antécédents du 06/10/23 (échantillon n°4223400015)
RH:2,3,4,5 KEL:1
C+ E+ c+ e+ K+

Phénotypage érythrocytaire étendu
Méthode : Analyse réalisée en microplaque sur automate QWALYS.

		Antécédents
Antigène FY1 (Fya)	FY:-1 (Fya-)	FY:-1 (06/10/23)
Antigène FY2 (Fyb)	FY:2 (Fyb+)	FY:2 (06/10/23)
Antigène JK1 (Jka)	JK:1 (Jka+)	JK:1 (06/10/23)
Antigène JK2 (Jkb)	JK:2 (Jkb+)	JK:2 (06/10/23)
Antigène MNS3 (S)	MNS:3 (S+)	MNS:3 (06/10/23)
Antigène MNS4 (s)	MNS:4 (s+)	MNS:4 (06/10/23)

Liste des anticorps anti-érythrocytaires connus : anti-FY1 (Fya)

Liste des phénotypes érythrocytaires connus : JK:1,2; FY:-1,2; MNS:3,4

Consigne transfusionnelle : En cas de transfusion, utiliser des CGR phénotypés RH KEL FY:-1 (Fya-) compatibilisés





NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES EN ONCO-HÉMATOLOGIE : ANTI-CD38 ET ANTI-CD47 ET INTERFÉRENCES EN IH

Arrivée de nouveaux essais cliniques en France

L'arrivée de nouvelles thérapeutiques et de nouveaux protocoles utilisant des anticorps recombinants très prometteurs dans les hémopathies ou tumeurs solides bouscule nos habitudes en interférant sur les examens d'immuno-hématologie. De très nombreux patients d'hématologie et d'oncologie sont déjà concernés par ces nouvelles thérapeutiques, c'est pourquoi nous recommandons que 2 déterminations de groupes sanguins et de phénotypes érythrocytaires étendus soient réalisées dès le diagnostic en onco-hématologie.

Le saviez-vous ?

Anti-CD38 : le traitement par DARATUMUMAB® /IZATUXIMAB® utilisé dans le cadre du myélome depuis 2017 génère une perturbation de la RAE rendant impossible la détection d'anticorps anti-érythrocytaires.

Des techniques complémentaires peuvent être mises en œuvre dans le cadre de ce traitement

Néanmoins, les dispositions suivantes doivent être prises pour les patients inclus dans ce protocole:

- ✓ S'assurer de la réalisation d'une RAE AVANT toute administration d'anti-CD38 (DARATUMUMAB®/ IZATUXIMAB®)
- ✓ Signaler à l'EFS lors de la transmission d'une RAE, la notion de traitement par anti-CD38
- ✓ S'assurer que la double détermination du groupage ABO et phénotype RH-KEL a été réalisée.
- ✓ Réaliser deux déterminations de phénotype érythrocytaire étendu (FY, JK, MNS) avant toute transfusion pour permettre une transfusion sécurisée.

1

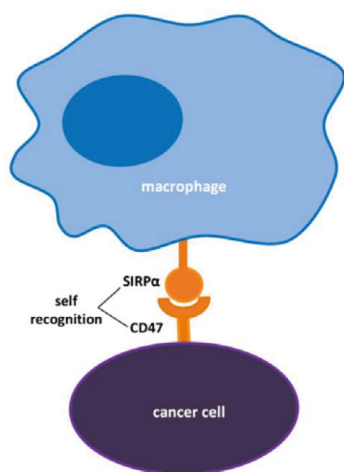
LES ANTI-CD47, UNE NOUVELLE CLASSE THÉRAPEUTIQUE : POURQUOI CIBLER L'AXE CD47/SIRPα ?

Ce couple CD47 (protéine membranaire) et son ligand (protéine SIRPα des macrophages) envoie un signal anti-phagocytaire aux macrophages (« ne me mange pas ») : Le CD47 protège la cellule tumorale en donnant un signal « Don't eat me », prévenant leur destruction par les cellules dendritiques et les macrophages.

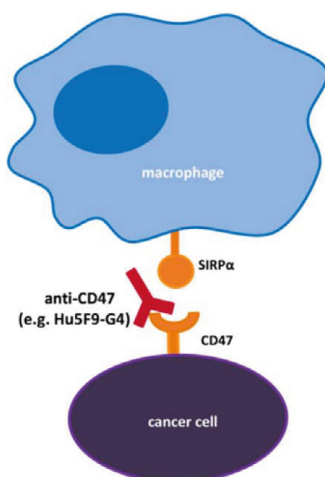
Le CD47 est surexprimé par les cellules tumorales.

Cette cible thérapeutique est devenue d'intérêt et de nombreux protocoles en association avec d'autres traitements sont déployés ou en cours de déploiement.

Signal anti phagocytaire : progression du cancer



Blocage du Signal anti-phagocytaire par anti-CD47 : phagocytose des cellules tumorales



R. Veliquette Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing
TRANSFUSION 2019;59;730-737



Le Magrolimab® est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 dirigé contre le CD47 et commercialisé par le laboratoire Gilead. Il est le premier d'une nouvelle classe thérapeutique agissant sur le check-point immunitaire que représente le CD47, inhibiteur de phagocytose.

Il a été évalué jusqu'à présent dans les leucémies aiguës myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques, mais est également à l'étude dans des cancers solides. Il est actuellement disponible dans les essais cliniques menés par Gilead : essais ENHANCE. Il est également disponible auprès du fabricant après accord de l'ANSM, pour des usages compassionnels (ATU en cours).

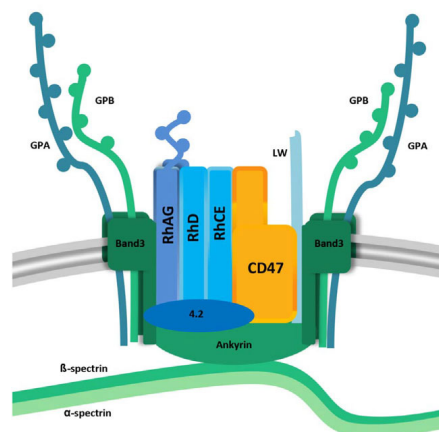
Le saviez-vous ?

Hémolyses induites par l'anti-CD47

Les essais cliniques réalisés jusqu'ici avec le Magrolimab® ont relevé une fréquence significative d'anémies de nature hémolytique au premier cycle de traitement : la déglobulisation est souvent mal tolérée, faisant poser des indications transfusionnelles de concentrés de globules rouges plus fréquentes qu'avec les chimiothérapies conventionnelles.

Le CD47 est également exprimé à la surface des cellules saines :

- ubiquitaire (leucocytes, cellules épithéliales, endothéliales, fibroblastes, cellules mésenchymateuse), fortement exprimé sur les GR, au sein du complexe Rh, surexprimé par les GR en fin de vie
- exprimé sur les plaquettes
- diverses lignées de cellules tumorales



R. Veliquette Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing ; TRANSFUSION 2019;59;730-737

Le saviez-vous ?

Interférence sur les examens d'immuno-hématologie avec les traitements anti-CD47

- ✓ Groupage sanguin ABO ininterprétable : excès à l'épreuve sérique
- ✓ Phénotype étendu ininterprétable
- ✓ RAE (Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires) et EDC (Epreuve de Compatibilité) : ininterprétables (panagglutination)
- ✓ EDA (Epreuve Directe à l'Antiglobuline) ininterprétable

2

2. ADAPTATION DES ANALYSES IMMUNOHÉMATOLOGIQUES À L'EFS

Les techniques usuelles de détermination des groupes sanguins et de recherche d'anticorps irréguliers (RAI) sont totalement inopérantes chez les patients traités par Magrolimab®. Les résultats montrent une pan-agglutination. Il est impossible de grouper ces patients ou de mettre en évidence des anticorps anti-érythrocytaires avec les techniques habituellement utilisées à l'EFS et dans les laboratoires d'analyses libéraux.

Dans ces conditions, toute transfusion de CGR intervenant après le début du traitement chez un patient inconnu de l'EFS se fait dans des conditions très dégradées sur le plan de la sécurité : CGR de groupe O, choix probabiliste du phénotype RH-KEL1, pas de RAI disponible.

Pour un patient déjà groupé à 2 reprises, il est possible de respecter son groupe ABO et son phénotype RH-KEL1. Mais toute nouvelle apparition d'anticorps est impossible à mettre en évidence avec les techniques de routine de RAI.

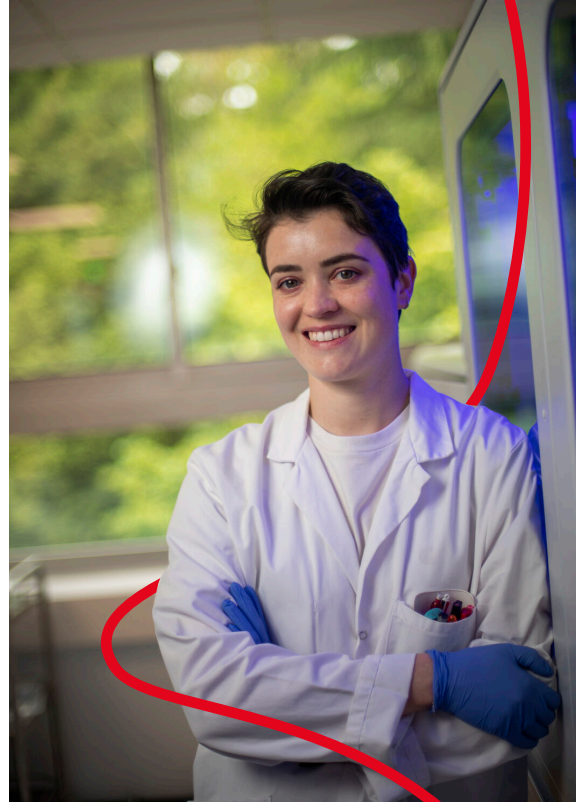
Seule une technique en cours d'évaluation, faisant intervenir des automates de type IMMUCOR® (technique d'immunocapture), permettrait d'obtenir des RAI valides.

Au sein du LBM de l'EFS AURA, la technique IMMUCOR® est disponible uniquement sur le site EFS de Lyon Sud. Il faut prévoir un délai de 24 à 36h pour le rendu des résultats, en raison de la durée de transport des échantillons et l'impossibilité de réaliser la technique en période de permanence des soins. Seuls les prélèvements réalisés du lundi au jeudi matin pourront faire l'objet d'un rendu de résultat du mardi au vendredi après-midi (soit le lendemain). En-dehors de ces conditions, le délai de rendu de résultats sera allongé.

Afin de limiter le risque d'alloimmunisation anti-érythrocytaire après le début du traitement, il est souhaitable, dans la limite des CGR disponibles en stock, de respecter préventivement le phénotype étendu des patients lors de la sélection des CGR (groupes sanguins Kidd, Duffy, MNS). Ceci est possible uniquement si le phénotype étendu des patients a été demandé à 2 reprises AVANT de commencer le traitement par magrolimab. Après le démarrage du traitement, la seule possibilité est de réaliser un génotypage Duffy, Kidd et MNS. Ce dernier est centralisé à l'EFS Marseille. Les délais de rendus de résultats sont de l'ordre de 3 semaines.

Au total : la sécurité transfusionnelle est significativement abaissée pour les patients sous Magrolimab®, et le délai de rendu de résultats est très allongé car les analyses sont centralisées sur le site EFS de Lyon Sud. En cas d'urgence vitale, le choix des CGR tiendra compte des données les plus récentes disponibles.

Pour l'avenir, il est important de préciser que pour certains anti-CD47, non IgG4 (protocole ASPEN), la technique IMMUCOR® ne permet pas de résoudre les difficultés analytiques. Les biologistes de l'EFS n'ont pour le moment aucune possibilité technique de réaliser des RAI pour des patients traités avec des anti-CD47 non IgG4.



Informer l'EFS

AVANT toute inclusion dans un protocole avec anti-CD47 ENHANCE ou ASPEN ou administration compassionnelle de Magrolimab® :

Sur le plan de la sécurité transfusionnelle :

- Contacter le biologiste de votre EFS de référence
- Demander 2 déterminations de groupe sanguin et phénotype étendu et une RAE (RAI) et un EDA (TDA) si non pratiquées au préalable : bien noter sur la demande : « avant traitement par Magrolimab ou anti-CD47 »
- En l'absence de phénotype érythrocytaire étendu, un génotypage érythrocytaire étendu est à réaliser
- S'assurer de la réalisation d'un Titrage des anticorps anti-A/B (pour anticiper d'éventuelles difficultés d'interprétation des rendements transfusionnels)
- S'assurer de la réalisation d'Anticorps anti-HLA/HPA si femme et/ou antécédent de transfusion plaquettaire
- Prévenir le patient des risques sur sa sécurité transfusionnelle et la possible indisponibilité immédiate de CGR adaptés
- Limiter autant que possible la prescription de CGR : 1 seul CGR à la fois, seulement si la tolérance à l'anémie est médiocre.
- Evaluer le rendement transfusionnel et la tolérance à l'anémie après chaque CGR

Sur le plan de la déglobulisation par hémolyse :

Elle est redoutée et doit être anticipée : Il est recommandé de faire un bilan d'hémolyse pré-traitement (NFS, réticulocytes, bilirubine, LBH, haptoglobine)

- Si possible : maintenir une Hb > 10g/dL avant de commencer le traitement, transfuser si nécessaire pour partir d'un niveau Hb plus confortable
- Compenser les carences éventuelles en fer/B9/B12
- Résoudre tout saignement avant de commencer le traitement
- Discuter l'apport d'EPO ?



Les biologistes de l'EFS sont à votre écoute pour échanger sur les dossiers de vos patients concernés. Ils vous remercient de votre collaboration afin de minimiser les risques transfusionnels créés par cette nouvelle catégorie thérapeutique.

Bibliographie :

R. Velliquette Monoclonal anti-CD47 interference in red cell and platelet testing TRANSFUSION 2019;59;730-737

Velliquette RW, Smeland-Wagman R, Shakarian G, et al. Overcoming serological interference in a patient receiving CD47 antagonist ALX148 immunotherapy [abstract P-IM-55]. TRANSFUSION. 2019;59:136A

C.K. Brierley, The effects of monoclonal anti-CD47 on RBCs, compatibility testing, and transfusion requirements in refractory acute myeloid leukemia. TRANSFUSION 2019;00;1-7



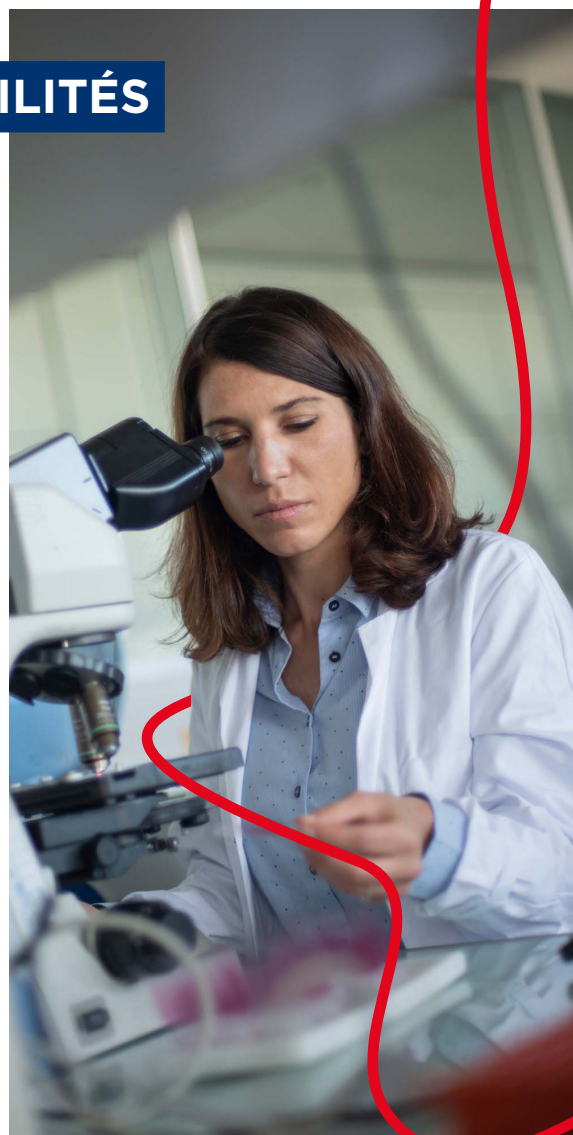
FOCUS SUR LES INCOMPATIBILITÉS PLAQUETTAIRES

L'EFS est connu pour ses laboratoires d'immuno-hématologie érythrocytaire et ses laboratoires HLA en lien avec la transfusion et les greffes, mais quelques régions ont également un laboratoire d'immunologie plaquettaire au sein des LBM EFS. En AuRA, le laboratoire, reconnu laboratoire de référence (Arrêté du 15 juillet 2021) et localisé à Lyon-Décines, réalise les examens d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire en assurant le conseil transfusionnel, les recherches d'auto-anticorps antiplaquettes, et les bilans d'incompatibilité foeto-maternelle plaquettaire.

La prise en charge de ces incompatibilités avérées s'est beaucoup améliorée depuis quelques années, avec la possibilité de mise en place d'un traitement par Immunoglobulines IV, permettant de diminuer fortement les complications : morts fœtales intra-utérines, hémorragies intracérébrales fœtales ou néonatales... Beaucoup de travail reste à faire pour rédiger des recommandations et nous participons activement au groupe de travail du GFHT (Groupe Francophone d'études sur l'Hémostase et la Thrombose, <https://site.geht.org>) sur l'allo-immunisation plaquettaire foeto-maternelle.

En l'absence de kits commerciaux complets, des spécificités sont développées localement de manière à étoffer la stratégie nationale de l'EFS :

- recherche d'anticorps anti-HPA-15, dans notre laboratoire
- recherche d'anticorps anti-CD36, dans le laboratoire de Créteil (EFS IDF)
- typage HPA par séquençage et typage HPA fœtal non invasif dans le sang maternel, qui sera disponible pour les patientes enceintes au cours de l'automne 2023, dans le laboratoire de Rennes (EFS Bretagne)



Le saviez-vous ?

En France, le génotypage HPA réalisé dans le cadre d'un diagnostic de thrombopénie foetale/néonatale par allo-immunisation foeto-maternelle plaquettaire est soumis à la loi sur les examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Le consentement du patient et l'attestation d'information du médecin prescripteur sont obligatoires (formulaire disponible sur le lien).



SANG TOTAL POUR LA RÉANIMATION DES HÉMORRAGIES MASSIVES EN TRAUMATOLOGIE

Une étude pour transfuser du sang total dans les hôpitaux civils

La transfusion de sang total est pratiquée en opération militaire pour traiter les hémorragies massives. L'EFS participe à une étude clinique pilotée par le Service de Santé des Armées (SSA) afin d'envisager son usage dans le civil : un enjeu capital puisque 62% des patients victimes d'une hémorragie massive décèdent dans les 24 premières heures.

Le risque de mourir augmente à chaque minute de 5%.

- Démontrer la non infériorité d'une thérapeutique transfusionnelle utilisant du ST comparée à l'usage de produits fractionnés, triade concentrés de Globules Rouges/Plasma/Concentrés plaquettaires en usage civil.
- Améliorer la logistique transfusionnelle et la prise en charge du patient
- Inclusion : traumatisé grave (selon critères de Vittel) et protocole de transfusion massive
- 6 centres concernés en France : 2 centres militaires (HIA Percy et HIA St Anne) et 4 centres civils (Brest, Grenoble, Kremlin-Bicêtre, La Pitié Salpêtrière)



LES PRODUITS SANGUINS : QUOI DE NEUF ?

En 2023, le dépistage VHE (virus de l'hépatite E) a été étendu à la totalité des dons de sang à visée transfusionnelle. Il vient compléter les dépistages systématiques (dont VIH, VHB, VHC, syphilis), ainsi que d'autres (paludisme, Chagas, ...) réalisés à la demande, et contribue à améliorer encore la sécurité transfusionnelle des patients.

Au cours de l'année 2023, nous avons continué à délivrer des plasmas « Covid » riches en anticorps anti-Covid (issus de donneurs guéris de la maladie et vaccinés) contribuant ainsi à traiter les malades les plus immunodéprimés pour qui la vaccination n'a pas été efficace.

En 2022 et 2023, ce sont ainsi 369 patients en Auvergne Rhône-Alpes qui ont pu bénéficier de ce traitement innovant, dans le cadre d'un PUT (Protocole d'Utilisation Thérapeutique).



LE DON DE PLASMA PERMET DE SOIGNER ET DE SAUVER DE NOMBREUX MALADES



**DONNEZ VOTRE PLASMA
LE TRAITEMENT EST EN VOUS.**

Prenez rdv sur dondesang.efs.sante.fr

