

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE INEFFICACITÉ TRANSFUSIONNELLE PLAQUETTAIRE

Pascal PEDINI

ADES | UMR
7268



Donnons
au sang
le pouvoir
de soigner



1. Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

2. Conduite à tenir : transfusions plaquettares compatibles

3. Perspectives

1. Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

2. Conduite à tenir : transfusions plaquettaires compatibles

3. Perspectives

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Transfusion plaquettaire inefficace ?



Quelles caractéristiques ?



Quels outils de mesure de l'inefficacité ?

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Transfusion plaquettaire inefficace ?



Quelles caractéristiques ?

- 1. Adapté au poids du patient**
- 2. ABO compatibles**
- 3. Conservées moins de 72h**



Quels outils de mesure de l'inefficacité ?

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Transfusion plaquettaire inefficace ?



Quelles caractéristiques ?

1. Adapté au poids du patient
2. ABO compatibles
3. Conservées moins de 72h



Quels outils de mesure de l'inefficacité ?

2 outils :
Rendement transfusionnel plaquettaire (RTP)
Corrected Count Increment (CCI)

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

$$\text{RTP} = \frac{(\text{NP post} - \text{NP pré}) \cdot 10^9 \times \text{poids} \times 0,075}{\text{Nb plaquettes transfusées} (10^{11})}$$

Inefficacité suspectée si $\text{RTP} < 0,2$

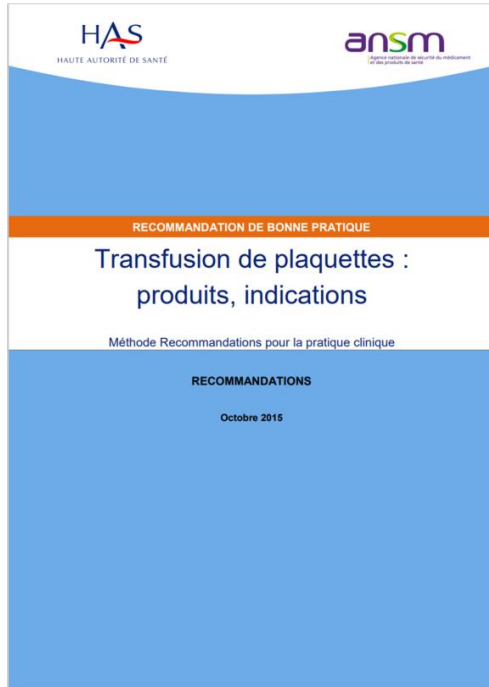
$$\text{CCI}^* = \frac{(\text{NP post} - \text{NP pré}) \cdot 10^9 \times \text{Surf Corporelle}(\text{m}^2) \times 100}{\text{Nb plaquettes transfusées}(10^{11})}$$

Inefficacité suspectée si $\text{CCI} < 7$ (à 24h)

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Etat réfractaire

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après **deux** transfusions successives.



AE

Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire. On parle d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire quand après une 2^e transfusion d'un nombre de CP adapté au poids du patient, ABO compatibles, et conservés depuis moins de 72 heures, le CCI est inférieur à 7.

AE

En cas d'augmentation inférieure à la valeur attendue, il est possible de calculer de façon précise le rendement plaquettaire par le calcul du *Corrected Count Increment* (CCI).

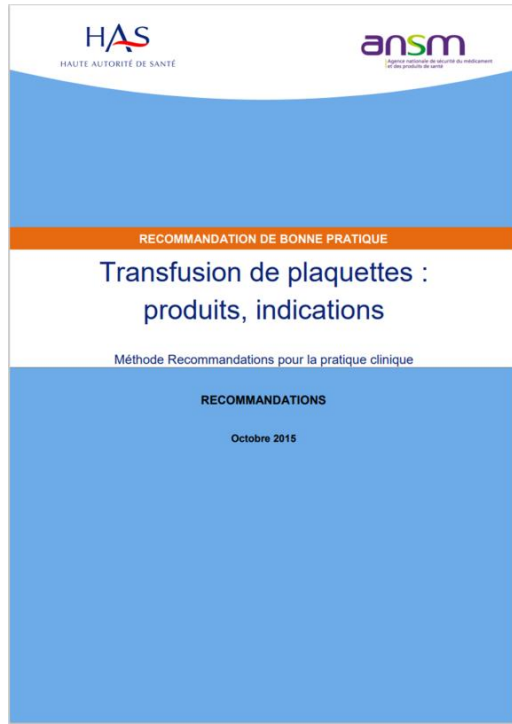
$$\text{CCI} = \frac{[\text{NP après transfusion} - \text{NP avant transfusion}] \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)} \times 100}{\text{Nombre de plaquettes transfusées (x } 10^{11}\text{)}^*}$$

Valeur attendue du CCI > 7

* Ce nombre figure sur les étiquettes des CPA et des MCP.
NP exprimée en G.L⁻¹.

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

État réfractaire transfusion plaquettaire



ique

80% Non immunologique

La cause immunologique d'un état réfractaire ne peut être retenue qu'après élimination d'une autre cause :

- fièvre, avec ou sans infection documentée ;
- coagulation intravasculaire disséminée ;
- splénomégalie ;
- complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (maladie veino-occlusive, infection à CMV, réaction du greffon contre l'hôte, micro-angiopathie thrombotique) ;
- interférence médicamenteuse ;
- qualité du produit transfusé : dose, compatibilité ABO et durée de conservation.

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

État réfractaire transfusion plaquettaire

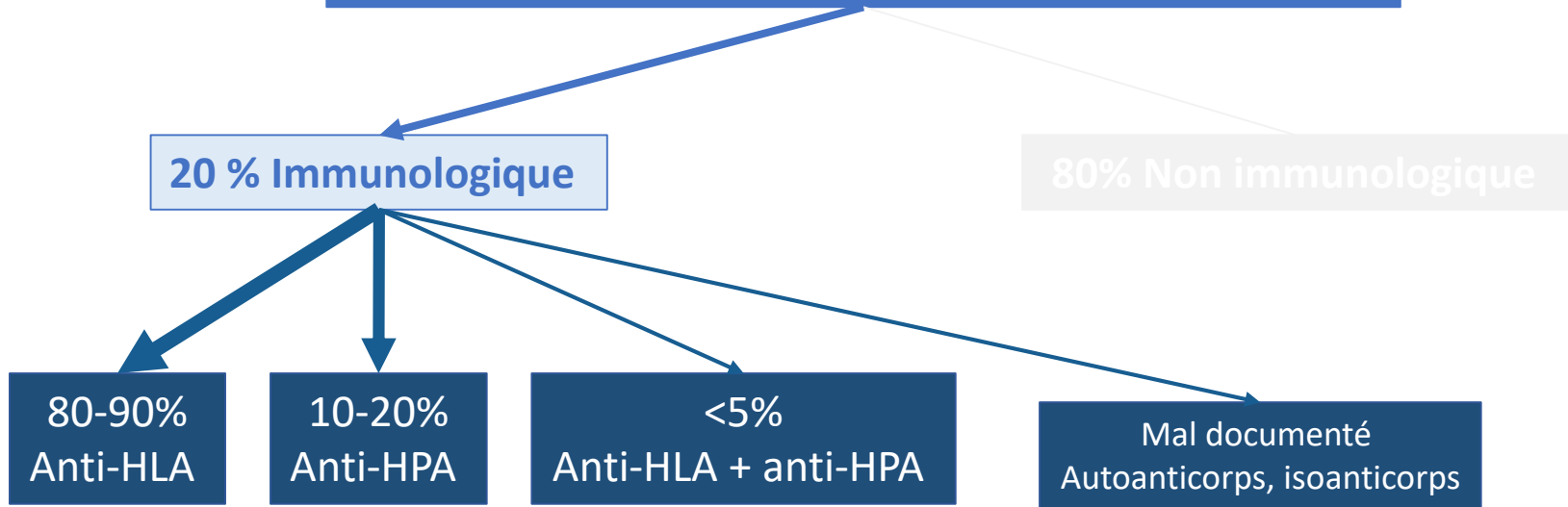
20 % Immunologique

80% Non immunologique

| Immune | Non-immune |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| Platelet alloantibodies | Infection |
| Human leucocyte antigen | High fever |
| Human platelet antigen | Antibiotics (vancomycin) |
| ABO | Anti-fungal medications (amphotericin B) |
| Other antibodies | Heparin |
| Platelet autoantibodies | Disseminated intravascular coagulation |
| Drug-dependent platelet antibodies | Bleeding |
| Immune complexes | Graft-versus-host disease |
| | Veno-occlusive disorder |
| | Splenomegaly |
| | Increasing weight |
| | Pregnancies (multiple) |

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

État réfractaire transfusion plaquettaire



Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Quand mesurer le CCI après la TP ?

24h : définition d'une **inefficacité** selon HAS



Seuil 4,5

1h : Oriente vers une étiologie **immunologique**



Seuil 7

Stanworth SJ, et al. Br J Haematol (2015)

10min ? 30min ? Mêmes performances 1h

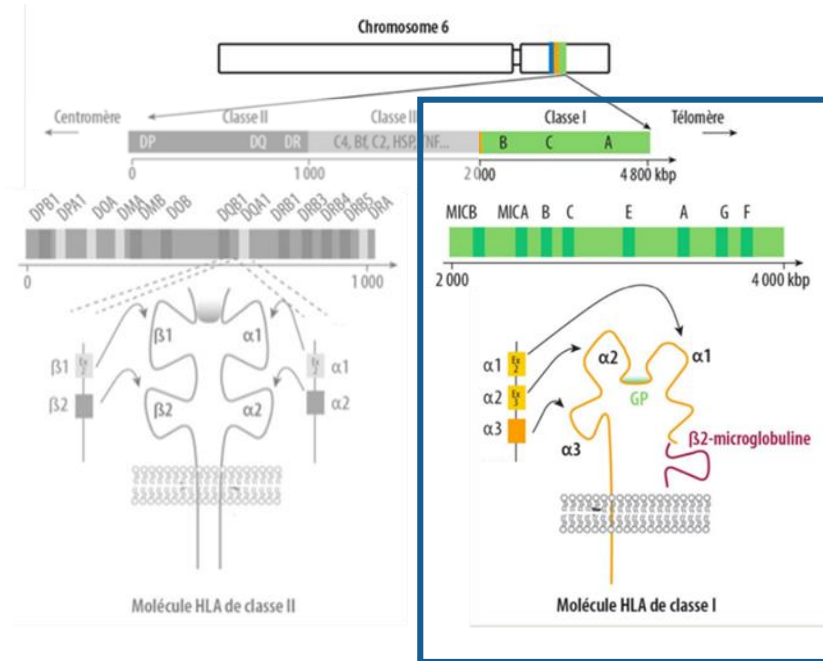
Matsui R, et al. Transfusion and Apheresis Science (2021)

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Système HLA et plaquettes

HLA classe I

- Adsorption antigènes solubles plasmatiques
- Synthétisés par les mégacaryocytes (ARNm HLA classe I dans les plaquettes)



Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Alloanticorps anti-HLA : événements immunisants

1. **Grossesse** : 15% des primipares, 20-30% les autres

2. **Transfusions** : moins depuis déleucocytation

3. **Transplantations** :

12% des patients dans les 2 ans après la greffe

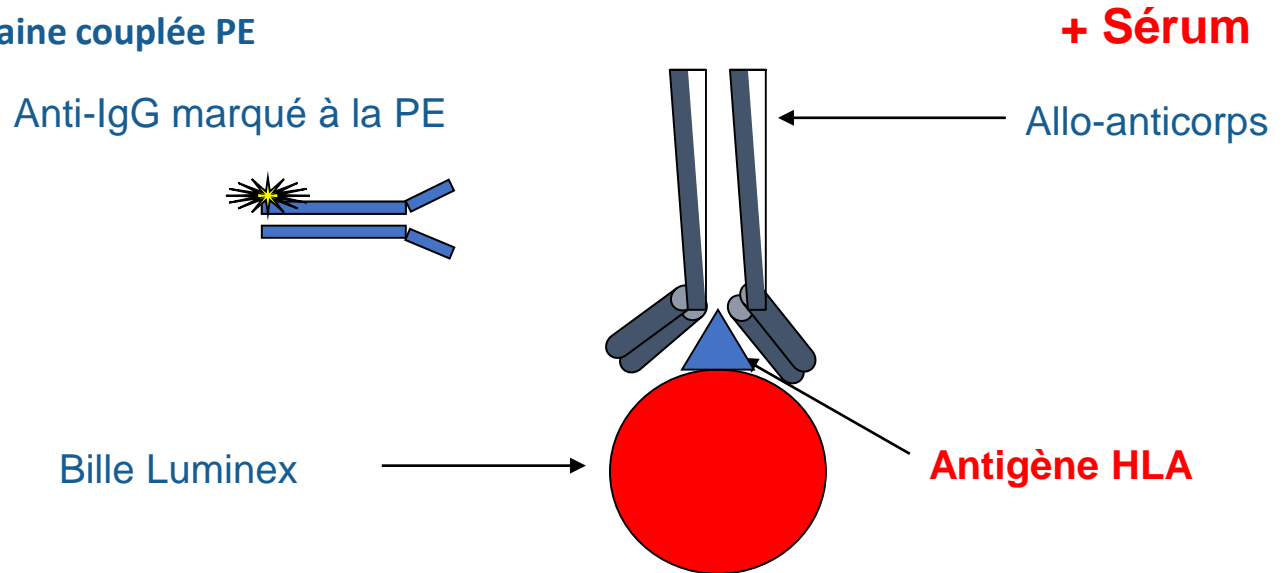
75% des Patients en attente de 2eme greffe sont immunisés

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Alloanticorps anti-HLA : méthodes de détection

Technique LUMINEX

- ✓ Technique basée sur la cytométrie de flux
- ✓ Conjugué = Ig anti Ig G humaine couplée PE

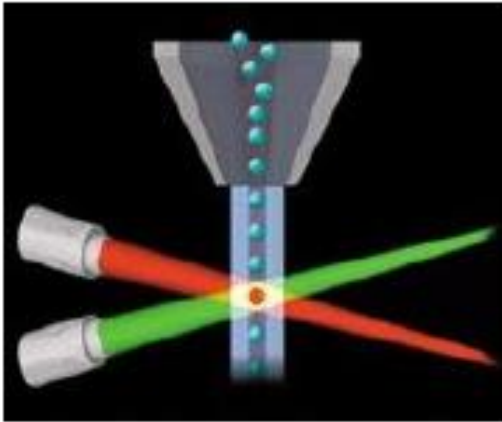


Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

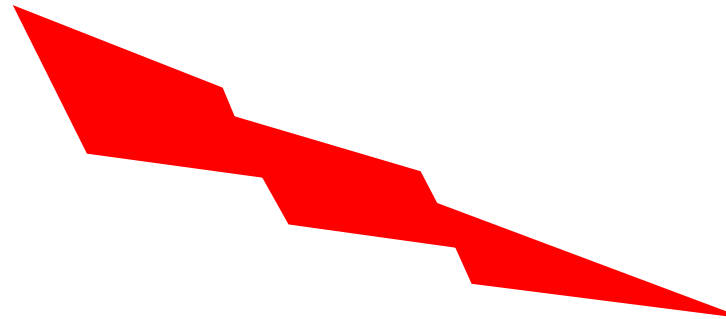
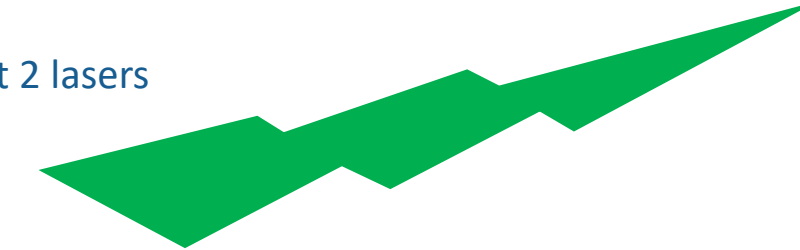
Alloanticorps anti-HLA : méthodes de détection

Technique LUMINEX

Chaque bille passe une par une devant 2 lasers



Laser 1 vert (532 nm) détecte la fixation Ac conjugué

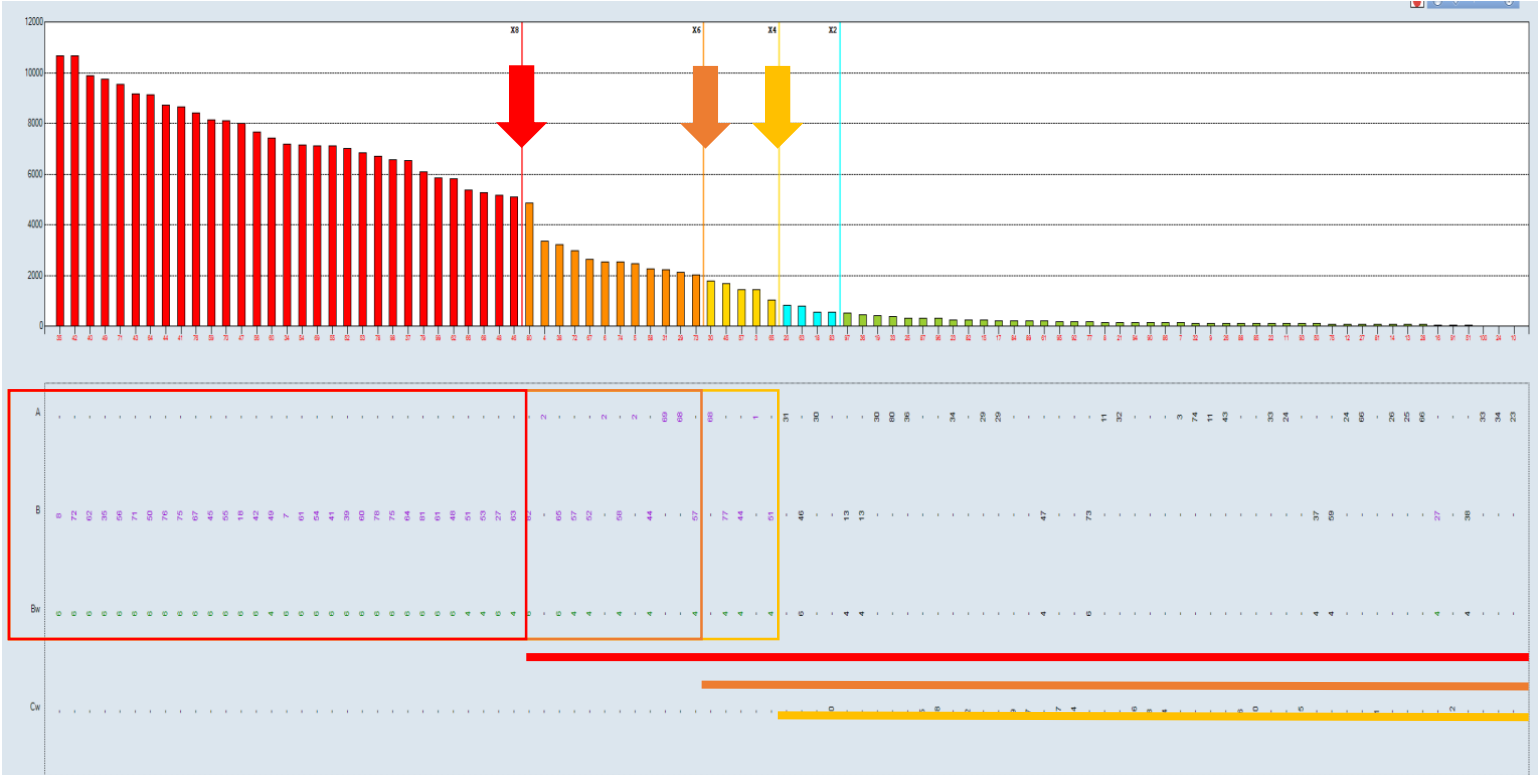


Laser 2 rouge (630 nm) détecte le type de bille



Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Alloanticorps anti-HLA



Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Alloanticorps anti-HLA

✓ Seuils définis pour transplantation d'organe (selon l'organe) et pour la greffe de CSH

Mais :

- X
- Pas de seuil défini pour inefficacité transfusionnelle plaquettaire
 - Consigne dépendante du type d'immunisation, tolérance zone grise mais pas les CREG, du nombre de donneurs ...

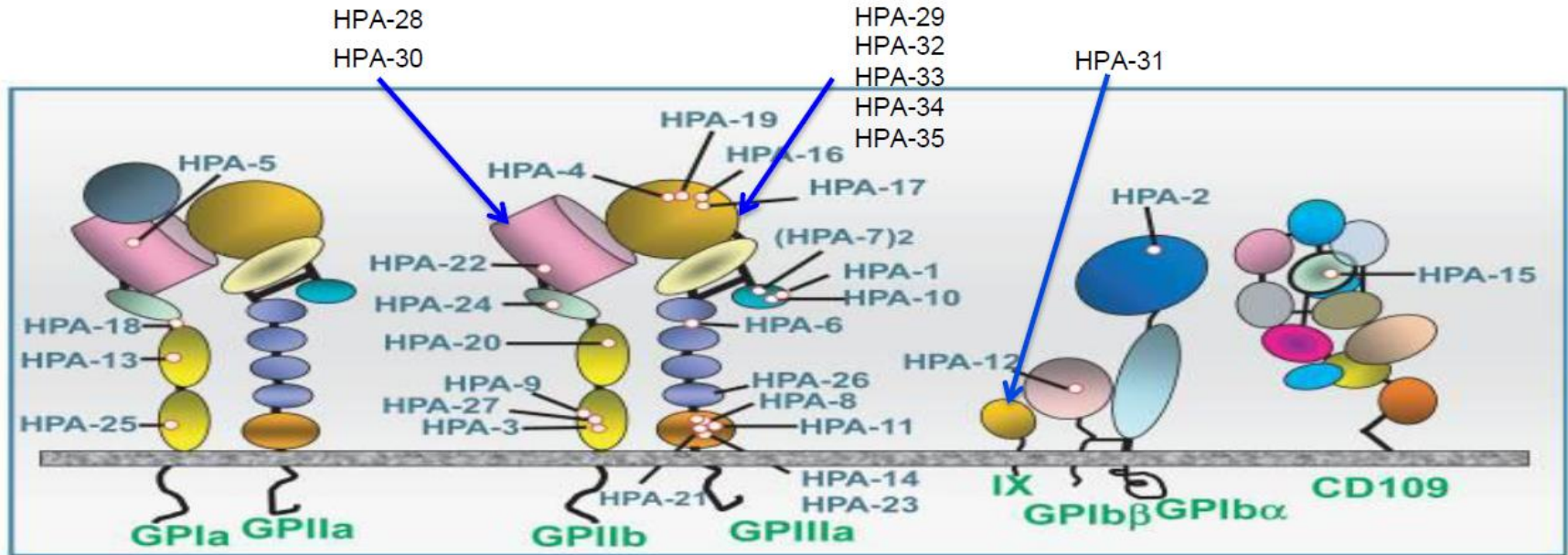


Conseil dynamique transfusionnel par EFS +++

Importance de la collaboration médicale ES – DEL – HLA - Prélèvement

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Système HPA et plaquettes



Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Système HPA et plaquettes

➔ 41 Ag HPA

| Système | Antigène | Nom d'origine | Glycoprotéine / SNP | CD |
|---------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|
| HPA-1 | HPA-1a | Zw ^a , Pl ^{a1} Zw ^a , Pl ^{a2} | GPIIIa / L33P ¹ | CD61 |
| | HPA-1b | | | |
| HPA-2 | HPA-2a | Ko ^a , Ko ^b | GPIb α / T145M | CD42b |
| | HPA-2b | | | |
| HPA-3 | HPA-3a | Bak ^a , Lek ^a Bak ^b | GPIIb / I8435 | CD41 |
| | HPA-3b | | | |
| HPA-4 | HPA-4a | Yuk ^a , Pen ^a Yuk ^b , Pen ^b | GPIIIa / R143Q | CD61 |
| | HPA-4b | | | |
| HPA-5 | HPA-5a | Br ^a , Zav ^b Br ^a , Zav ^a , Hc ^a | GPIa / E505K | CD49b |
| | HPA-5b | | | |
| | HPA-6b | Ca ^a , Tu ^a | GPIIIa / R489Q | CD61 |
| | HPA-7b | Mo ^a | GPIIIa / P407A | CD61 |
| | HPA-8b | Sr ^a | GPIIIa / R636C | CD61 |
| | HPA-9b | Max ^a | GPIIb / V837M | CD41 |
| | HPA-10b | La ^a | GPIIIa / R62Q | CD61 |
| | HPA-11b | Gro ^a | GPIIIa / R633H | CD61 |
| | HPA-12b | Iy ^a | GPIIb β / G15E | CD42c |
| | HPA-13b | Sit ^a | GPIIIa / K611del | CD49b |
| | HPA-14b | Oe ^a | GPIIIa / K611del | CD61 |
| HPA-15 | HPA-15a | Gov ^a Gov ^b | CD109 / S682Y | CD109 |
| | HPA-15b | | | |
| | HPA-16b | Duv ^a | GPIIIa / T140I | CD61 |
| | HPA-17b | Va ^a | GPIIIa / T195M | CD61 |
| | HPA-18b | Cab ^a | GPIa / Q716H | CD49b |
| | HPA-19b | Sta | GPIIIa / K137Q | CD61 |
| | HPA-20b | Kno | GPIIb / T619M | CD41 |
| | HPA-21b | Nos | GPIIIa / E628K | CD61 |
| | HPA-22b | Sey | GPIIb / K164T | CD41 |
| | HPA-23b | Hug | GPIIIa / R622W | CD61 |
| | HPA-24b | Cab2 ^{aa} | GPIIb / S472N | CD41 |
| | HPA-25b | Swi ^a | GPIa / T1087M | CD49b |
| | HPA-26b | Sec ^a | GPIIIa / K580N | CD61 |
| | HPA-27b | Cab ^{3aa} | GPIIb / L841M | CD41 |
| | HPA-28b | War | GPIIb / V740L | CD41 |
| | HPA-29b | Kha ^b | GPIIIa / T33M [†] | CD61 |
| | HPA-30b | Lab ^a | GPIIb / Q806H | CD41 |
| | HPA-31b | Cab4 ^{3a} | GPIX / P123L | CD42a |
| | HPA-32b | Dom ^b | GPIIIa / N174S | CD61 |
| | HPA-33b | Bl ^a | GPIIIa / D458G | CD61 |
| | HPA-34b | Bzh ^a | GPIIIa / R91W | CD61 |
| | HPA-35b | Efs ^a | GPIIIa / R479H | CD61 |

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Système HPA et plaquettes

- ➡ 6 systèmes bi-alléliques
- ➡ Allèle a le plus fréquent

| Système | Antigène | Glycoprotéine | Changement de nucléotide | Acide aminé modifié (protéine mature) | Références |
|---------|--------------------|---------------|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPA-1 | HPA-1a HPA-1b | GPIIIa | 176T>C | L33P | Newman et al., <i>J Clin Invest</i> (1989) |
| HPA-2 | HPA-2a HPA-2b | GPIIb | 482C>T | T145M | Kuijpers et al., <i>J Clin Invest</i> (1992) |
| HPA-3 | HPA-3a HPA-3b | GPIIb | 2621T>G | I843S | Lyman et al., <i>Blood</i> (1990) |
| HPA-4 | HPA-4a HPA-4b | GPIIIa | 506G>A | R143Q | Wang et al., <i>Proc Jap Academy</i> (1991) Wang et al., <i>J Clin Invest</i> (1992) |
| HPA-5 | HPA-5a HPA-5b | GPIa | 1600G>A | E505K | Santoso et al., <i>J Clin Invest</i> (1993) Kalb et al., <i>Thromb Haemost</i> (1994) Simsek et al., <i>Br J Haematol</i> (1994) |
| HPA-15 | HPA-15a HPA-15b | CD109 | 2108C>A | S682Y | Schuh et al., <i>Blood</i> (2002) |

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

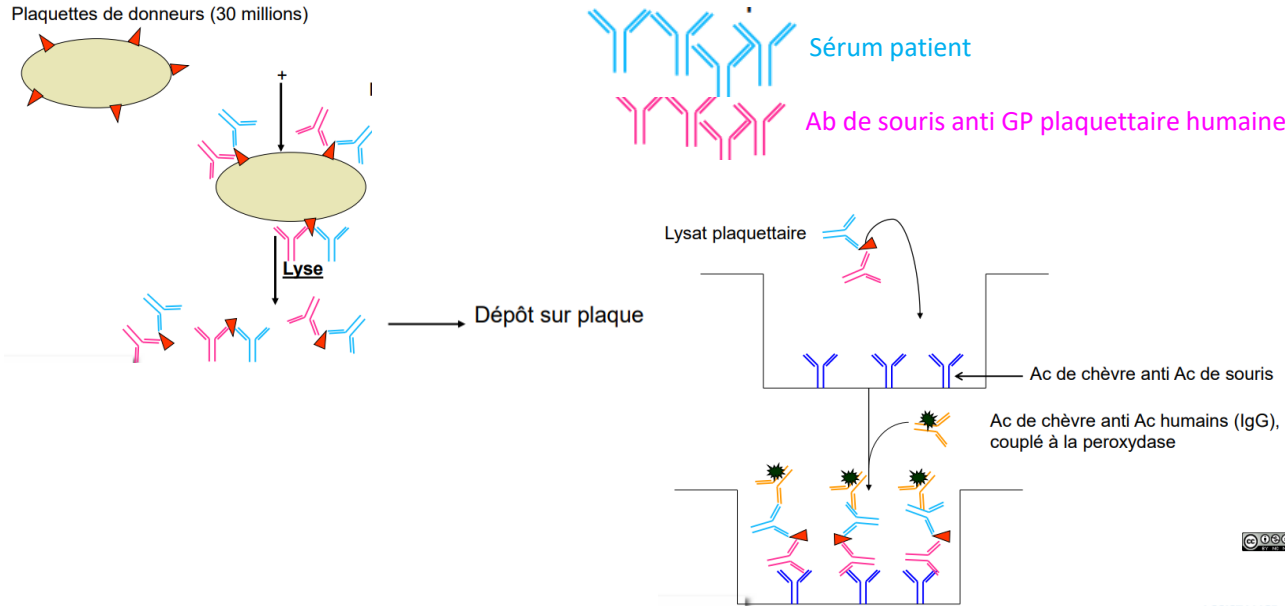
Alloanticorps anti-HPA : événements immunisants

1. **Grossesse** : 2 % à 11 % contre HPA-1a, puis HPA-5a, -5b, 3b
2. **Transfusions** : peu fréquent

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

Alloanticorps anti-HPA : méthodes de détection : MAIPA

- Dépistage : MAIPA direct (autoanticorps) et indirect (anticorps circulants) **PLAQ HETERO**
- Identification : MAIPA indirect + autoXM + crossmatch plaquettes père **PLAQ HTZ/HOMO**



Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

| | | |
|------------|-----------------------------------------|-------|
| GP IIbIIIa | IDENT PLT APDIA 6 HPA1a/a HPA3 b/b | 0.056 |
| | IDENT PL APDIA 1 HPA1 b/b HPA3 b/b | 0.052 |
| | IDENT PLT APDIA 5 HPA1 a/a HPA3 a/a | 0.064 |
| | IDENT PLT APDIA 2 HPA1 b/b HPA3 a/a | 0.069 |
| | IDENT PLT APDIA 4 HPA1 a/b HPA 3 a/a | 0.055 |
| | Mère / Patient | 0.112 |
| | Père | 0.129 |
| GP Ialla | IDENT PLT APDIA 4 HPA5 b/b | OUT |
| | IDENT PLT APDIA 1 HPA5 a/a | 0.068 |
| | IDENT PLT APDIA screen HPA5 a/b | 1.930 |
| | Mère / Patient | 0.107 |
| | Père | 0.838 |
| GP IbIX | IDENT PLT APDIA 4 HPA2a/a | 0.080 |
| | IDENT PLT APDIA screen HPA2 a/b | 0.069 |
| | Mère / Patient | 0.094 |
| | Père | 0.171 |
| W6.32 | Père | 0.378 |
| | IDENT PLT APDIA screen | |

| Indirect | Indirect | Indirect | Direct | Direct | Direct |
|------------|------------|----------|------------|----------|----------|
| GP IIbIIIa | GP Ialla | GP Ib-IX | GP IIbIIIa | GP Ialla | GP Ib-IX |
| 0.068 | 2.102 + | 0.065 | 0.044 | 0.043 | 0.048 |

➔ Anticorps anti HPA5b

| HPA | HPA 1a | HPA 1b | HPA 2a | HPA 2b | HPA 3a | HPA 3b | HPA 5a | HPA 5b | HPA 4a | HPA 4b | HPA 6a | HPA 6b |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Patient | + | + | + | + | + | - | + | - | + | - | + | - |

Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

A retenir

Définition d'une inefficacité transfusionnelle plaquettaire – état réfractaire

Outils : CCI (1h, 24h)

Causes non immuno dans 80% à éliminer

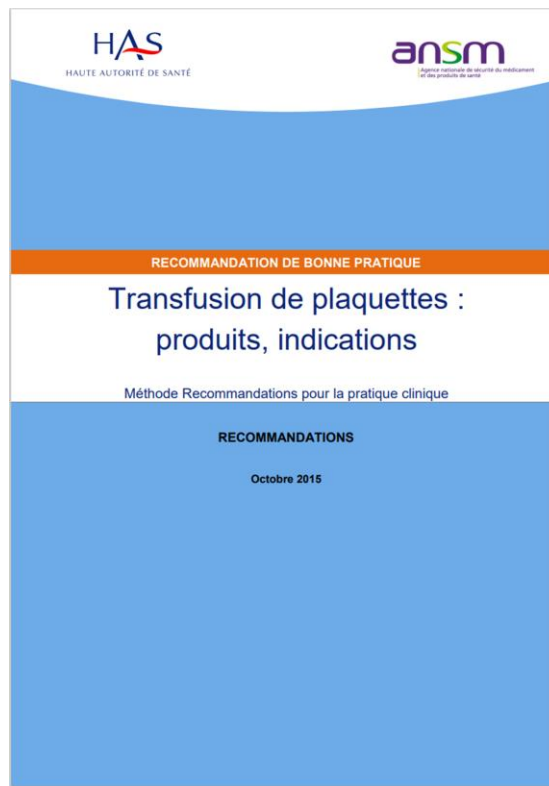
Causes immuno dans 20% : allo anticorps, anti-HLA et/ou HPA

1. Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

2. Conduite à tenir : transfusions plaquettaires compatibles

3. Perspectives thérapeutiques

Prises en charge actuelles des états réfractaires en France



Recommandations HAS - Choix du CP

| | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B | En dehors d'une allo-immunisation HLA ou HPA avérée, il faut considérer aujourd'hui qu'un patient chez qui une transfusion de CP est prescrite pourra recevoir indifféremment un MCP ou un CPA. |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deux situations imposent le recours au CPA : | |
| A | Chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA responsables d'un état réfractaire, il est recommandé de rechercher des donneurs de phénotype HLA et/ou HPA identiques ou proches de celui du patient, afin de transfuser des CPA les plus compatibles possible. Ces donneurs sont prélevés par aphérèse pour préparer un CPA. |
| AE | Quand il y a une nécessité d'adapter la dose à transfuser, plus particulièrement chez le petit enfant et en néonatalogie, la seule possibilité en accord avec la réglementation est de prendre une fraction d'un CPA. |

Recommandations HAS - CPA HLA compatibles

Deux situations imposent le recours au CPA :

A

Chez les patients porteurs d'anticorps anti-HLA et/ou HPA responsables d'un état réfractaire, il est recommandé de rechercher des donneurs de phénotype HLA et/ou HPA identiques ou proches de celui du patient, afin de transfuser des CPA les plus compatibles possible. Ces donneurs sont prélevés par aphérèse pour préparer un CPA.

La seule indication des CPA HLA compatible :

Anticorps anti-HLA + État réfractaire

~~De même phénotype
HLA ou HPA~~



Respect des anticorps



Définir une consigne transfusionnelle

Anticorps anti-HLA

Consigne en fonction d'un compte rendu :

IDENTIFICATION des ANTICORPS ANTI-HLA CLASSE I: TECHNIQUE de HAUTE DEFINITION

Technique LUMINEX "single antigen" ONE LAMBDA (prétraitement du sérum à EDTA)

Pourcentage de billes positives : 49 % du Panel

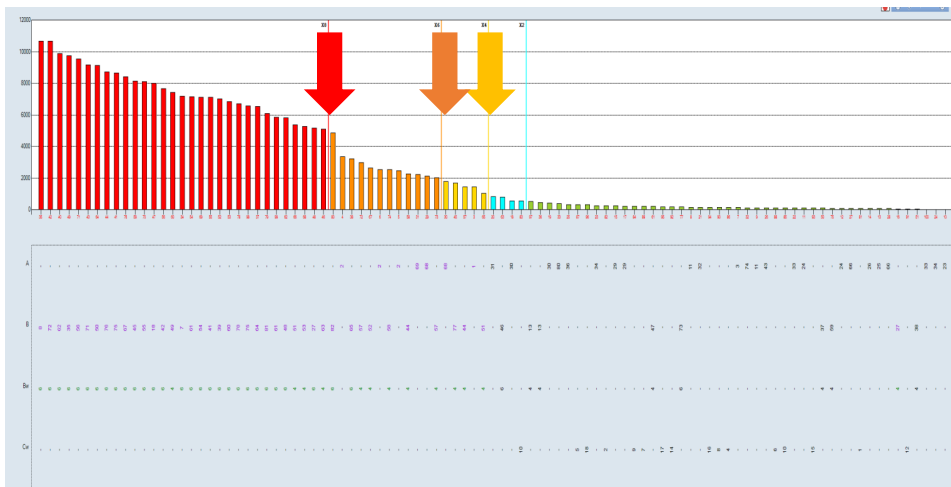
Spécificités des Anticorps IgG Anti - HLA Classe I identifiées :

A1 A2 A68 A69 B7 B8 B18 B35 B39 B41 B42 B44 B45 B48
B49 B50 B51 B52 B53 B54 B55 B56 B57 B58 B60 B61
B62 B63 B64 B65 B67 B71 B72 B75 B76 B77 B78 B81
B82 "Bw6" B*27:08



0 donneur en région
12 donneurs en France

Consigne dynamique DIST-HLA-Prélèvement :



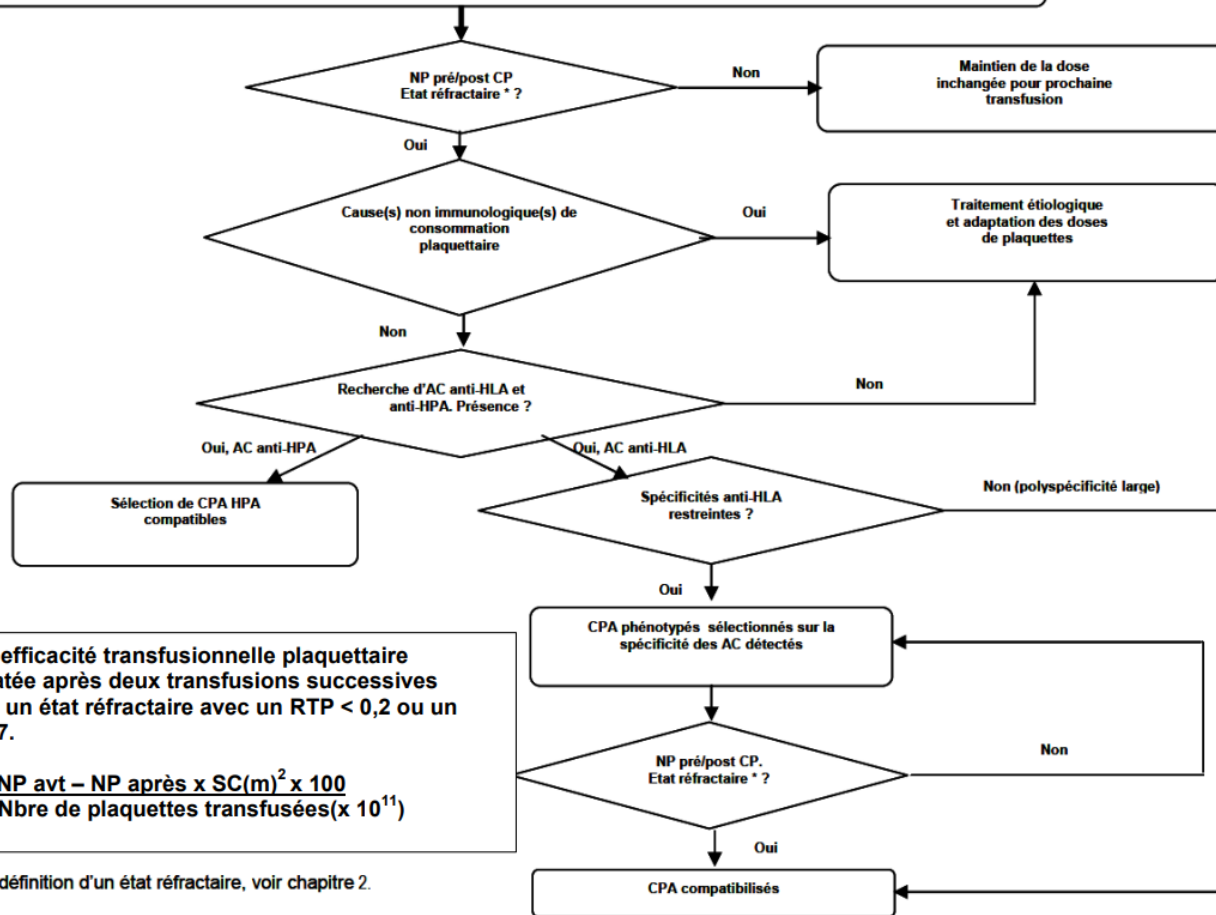
MFI 1 000 :
0 donneur en région
12 donneurs en France

MFI 2 000 :
138 donneurs en région
> 1 000 donneurs en France

MFI 5 000 :
504 donneurs en région

+ prise en compte du typage du patient, CREG, épitopes ...

Procédure d'indication de CPA phénotypés ou compatibilisés



Une inefficacité transfusionnelle plaquettaire constatée après deux transfusions successives définit un état réfractaire avec un RTP < 0,2 ou un CCI < 7.

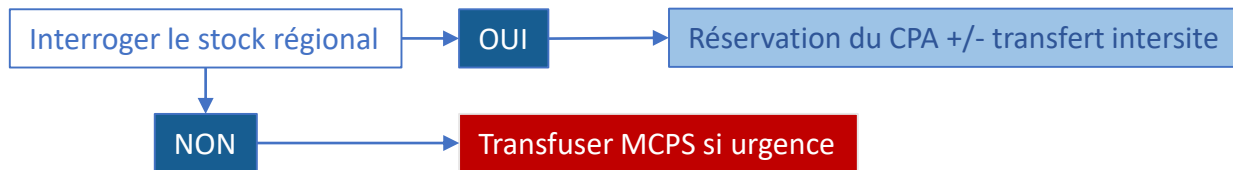
$$CCI = \frac{NP_{\text{avt}} - NP_{\text{après } x \text{ SC}(m)^2 \times 100}}{\text{Nbre de plaquettes transfusées}(x 10^{11})}$$

* Pour la définition d'un état réfractaire, voir chapitre 2.

Autres circonstances hors HAS :
prévention des allo-immunisations avant GCSH haplo-identiques, dans contexte de thrombopathies, avant transplantation rénale pédiatrique

Pas d'harmonisation nationale sur le sujet => travail à réaliser

Gestion des demandes



Produits en stock HLA Compatible (Ag permis)

STO

ETS du dépôt : A-EFS PACA-CORSE

Locus A : A1;A2;A3;A25;A11;A19;A23;A24;A26;A28;A29;A30;A31;A32;A33;A34;A36;A43;A66

Locus B :

B13;B15;B18;B27;B38;B35;B7;B8;B14;B21;B22;B37;B39;B40;B41;B42;B44;B45;B46;B47;B48;B50;B51;B52;B53;B54;B55;B57;B58;B59;B60;B62;B63;B64;B65;B71;B72;B73;B75;B76;B77;B78

Famille de produit : Plaquette Apherèse déplasm.;Plaquette d'aphérèse;Plaquette d'aphérèse IA;Plaquette d'aphérèse UP

Vigilance : en cas d'homozgotie, le résultat doit être un tiret, si le résultat est vide, il s'agit d'une anomalie. Ex :

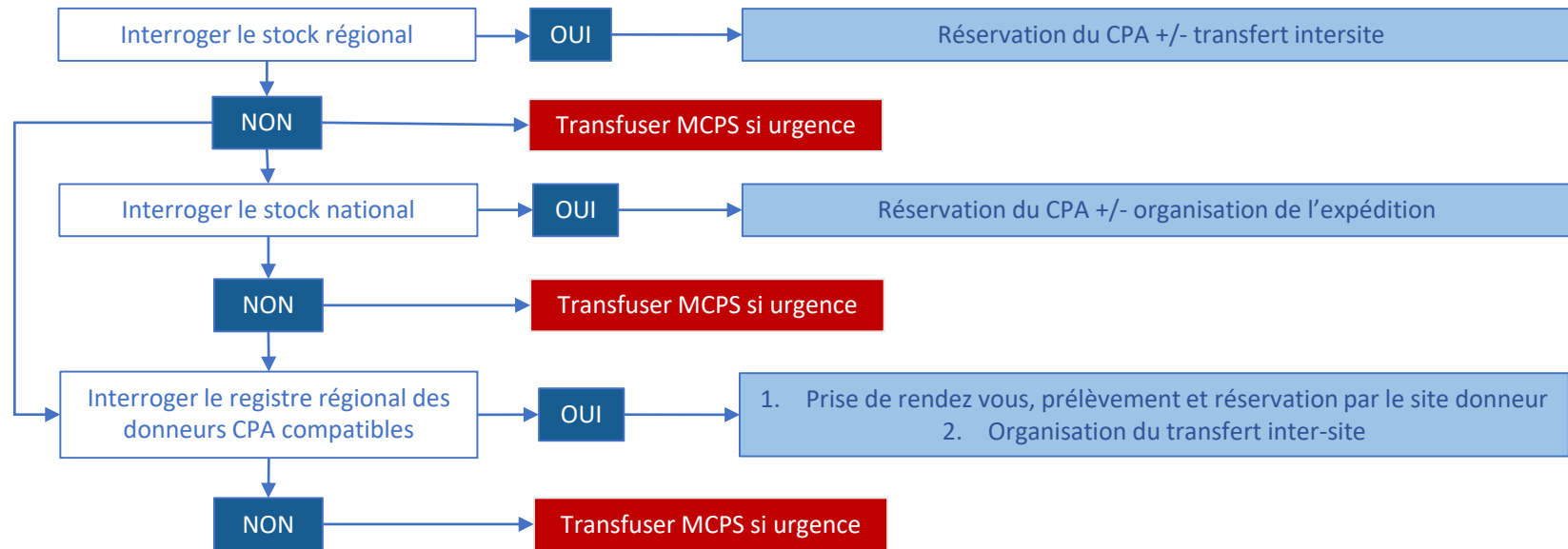
A* => Anomalie

A* => vrai résultat homozgotie

Liste des produits disponibles dont les donneurs ont les locus A et les locus B communs à ceux sélectionnés

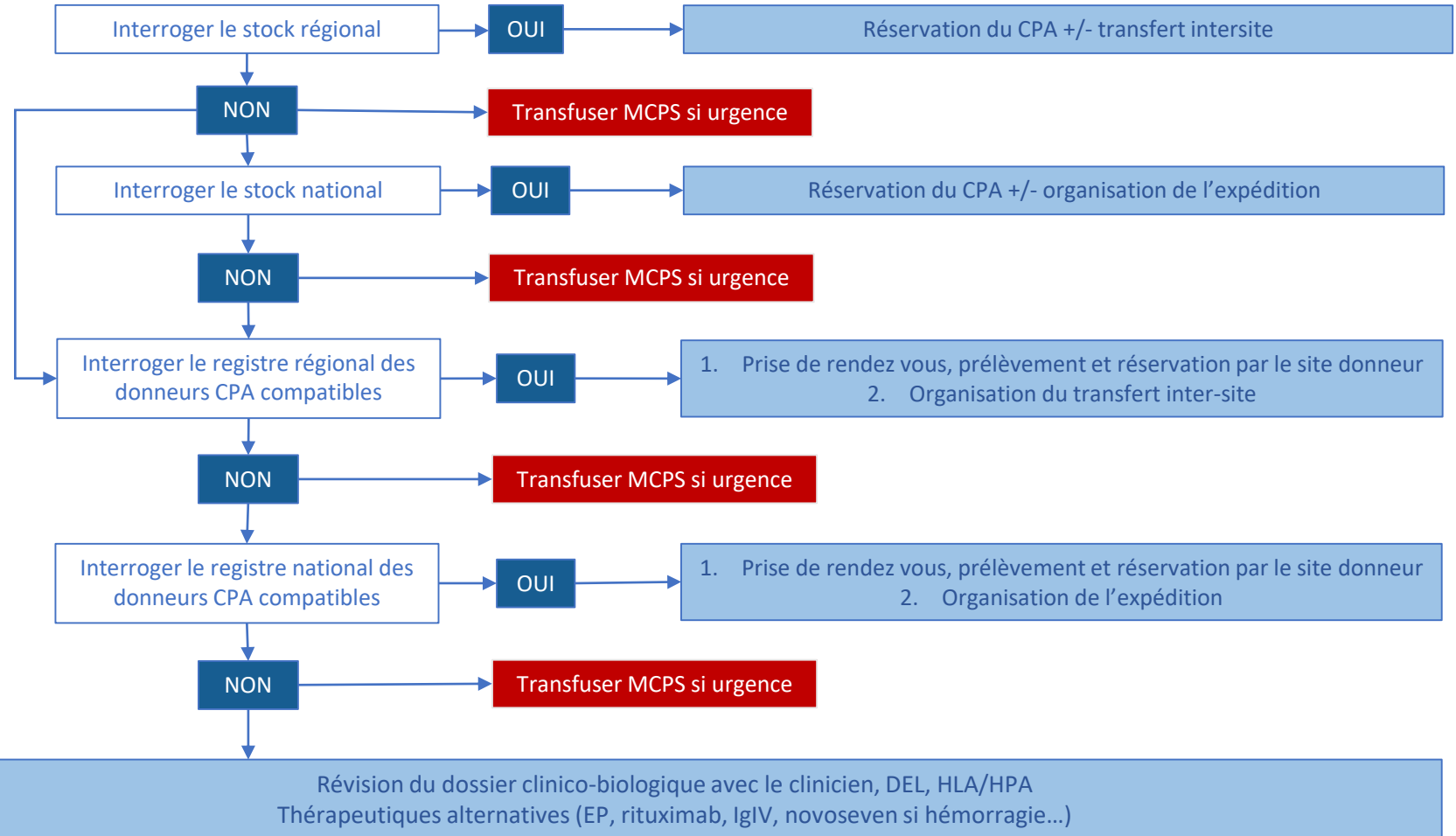
| Dépôt | Produit | Code donneur | N° de prélèvement | Groupe HLA | Groupe HPA | Date de fabrication | Date de péremption | QPA | Groupe AB0 | Hemol du don | Volume produit (en ml) | Réservé |
|---------------------|-----------------|--------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|------|------------|--------------|------------------------|---------|
| PAC-Distrib Ajaccio | CPA UA AMOTO LV | 5713386503 | 73231563175 | A24;A33;B7;B38 | HPA1-a;-HPA1-b;-HPA2-a+;HPA2-b;-HPA3-a+;HPA3-b;-HPA4-a+;HPA4-b;-HPA5-a+;HPA5-b;-HPA15-a+;HPA15-b;-HPA6-a+;HPA6-b- | 17/11/2023 | 24/11/2023 | 4,16 | O- | - | 303 | Non |
| | | 5763022441 | 73231538412 | A*01:01;A*29:02;B*44:03;B*57:01 | HPA1-a;-HPA1-b;-HPA2-a+;HPA2-b;-HPA3-a+;HPA3-b;-HPA4-a+;HPA4-b;-HPA5-a+;HPA5-b;-HPA15-a+;HPA15-b;-HPA6-a+;HPA6-b- | 17/11/2023 | 24/11/2023 | 4,36 | O- | - | 312 | Non |
| PAC-Distrib Avignon | CPA UD AMOTO U1 | 5829991333 | 73231524416 | A*01:ASKHD;A*11:AS;MHW;B*08:ASUTG;B*93;A*NKXX | | 15/11/2023 | 22/11/2023 | 2,96 | A+ | - | 209 | Oui |
| PAC-Distrib Gap | CPA UA AMOTO LV | 5708626500 | 7323152570- | A*02;A*;B*07;B*40 | HPA1-a;-HPA1-b;-HPA2-a+;HPA2-b;-HPA3-a+;HPA3-b;-HPA4-a+;HPA4-b;-HPA5-a+;HPA5-b;-HPA15-a+;HPA15-b;-HPA6-a+;HPA6-b- | 16/11/2023 | 23/11/2023 | 4,36 | A+ | - | 329 | Non |

Gestion des demandes



| Code individu | Date de naiss. | sexe | ABO | Groupage HLA complet | Groupage HPA complet | Leusyn | Proto. | CP | Dernier don | | | | Prochain RDV | |
|---------------|----------------|----------|-----|----------------------|------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|-------------|------|------------------------|-------|--------------|------|
| | | | | | | | | | Date | Type | Site | Hémol | Date | Type |
| 5704217818 | | 08/02/84 | M | O | A2;A29;B51;B52 | | APH | 06400 | 24/04/20 | ST | A-Saint Laurent du Var | - | | |
| 5705535449 | | 07/05/75 | M | A | A2;A-;B7;B51 | | APH | 83330 | 05/09/23 | CPPL | A-Toulon Sainte Musse | - | | |
| 5706291772 | | 17/08/83 | M | A | A1;A30;B8;B42 C*0701;C*17;DRB1 *03;DRB1*03;DQB1 *02;DQB1*0402 | | APH | 84530 | 17/11/23 | CPPL | A-Maison du don Aix | - | | |

Gestion des demandes



Estimation des besoins



Besoin ponctuel

Recherche CPA compatible dans stock régional / national



Besoin sur une durée prolongée

Planification et convocation des donneurs

Estimation des besoins



Besoin sur une durée prolongée

Biologiste médical DEL du site demandeur :

Estimation des besoins avec le clinicien et demande
au référent régional

Réfèrent régional CPA compatibles :

→ **Formulaire** →

| DEMANDES DE CPA HLA et/ou HPA COMPATIBLES | | |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date : 10/11/2023 | | |
| Coordonnées Site demandeur | Site de délivrance - Personne à contacter, (Nom, téléphone et fonction) - Tel. du service Délivrance | SO |
| | Site de livraison du produit : - Adresse complète - Personne à contacter, (Nom, téléphone et fonction) - Adresse mail du fichier GAITS si pas de fichier AFNOR | |
| | -Code informatique établissement | |
| | | |
| Patient : code d'anonymisation | PACC-IPC-THAU-4668080951-2023-11 | |
| Patient : poids (kg) | 44 Kg | |
| Numération plaquettaire(giga/L) | Non communiqué | |
| Besoins transfusionnels ponctuels | Urgence transfusionnelle | |
| | Date transfusion | |
| | Nombre de CPA Commentaires | |
| Besoins transfusionnels prévisionnels | Nombre de CPA par semaine | 2 |
| | A partir du | 24/11/2023 |
| | Jusqu'au | 11/12/2023 |
| | Commentaires | |
| | Sans d'hémolysines (préciser) | SO |
| | CPA HLA compatible | oui |
| | CPA HPA compatible | non |
| Caractéristique demandé | CPA Commentaires | 15/06/2023: A1 A2 A3 A11 A23 A24 A25 A26 A29 A30 A31 A32 A33 A34 A36 A43 A68 A69 A74 A80 B8 B18 B35 B37 B44 B45 B46 B51 B52 B53 B57 B58 B59 B63 B64 B65 B71 B75 B76 B77 B78 MFI < 2 000: A66 B38 B39 B41 B47 B48 B49 B50 B62 B72 18/10 => NEG A CONTROLE |
| LISTING CPA COMPATIBLES IDENTIFIES DANS LE STOCK SO | | |
| (Insérer tableau extrait de DECI-BO) | | |
| LISTING DONNEURS CPA COMPATIBLES IDENTIFIES SO | | |
| (Insérer tableau extrait de DECI-BO) | | |

Estimation des besoins



Besoin sur une durée prolongée

Biologiste médical DEL du site demandeur :

Estimation des besoins avec le clinicien et demande au référent régional

Référent régional CPA compatibles :

Organise la recherche de donneurs en région

Prélèvement :

Convocation de donneurs et remplissage du planning

Si nécessaire partage du Sharepoint en national

| Code individu | Date de naiss. | sexe | ABO | Groupage HLA complet | Groupage HPA complet | Leusyn | Proto. | CP | Dernier don | | | Prochain RDV | | |
|---------------|----------------|----------|-----|----------------------|------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------|-------------|------|------------------------|--------------|------|------|
| | | | | | | | | | Date | Type | Site | Hémol | Date | Type |
| 5704217818 | | 08/02/84 | M | O | A2,A29,B51,B52 | | APH | 06400 | 24/04/20 | ST | A-Saint Laurent du Var | - | | |
| 5705535449 | | 07/05/75 | M | A | A2,A-,B7,B51 | | APH | 83330 | 05/09/23 | CPPL | A-Toulon Sainte Musse | - | | |
| 5706291772 | | 17/08/83 | M | A | A1,A30,B8,B42 C*0701.C*17,DRB1 *03.DRB1*03.DOB1 *02.DOB1*0402 | | APH | 84530 | 17/11/23 | CPPL | A-Maison du don Aix | - | | |

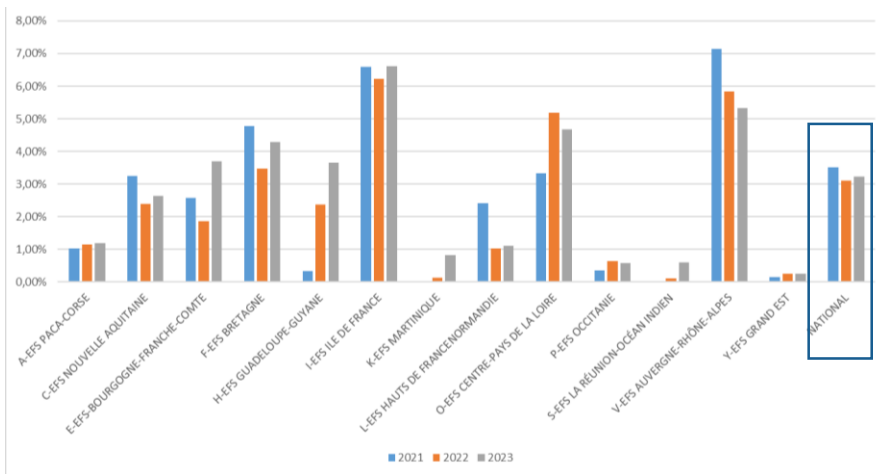
Logiciel BO et planning partagé Sharepoint

| | DATE | 13/11/2023 | 14/11/2023 | 15/11/2023 | 16/11/2023 | 17/11/2023 | 18/11/2023 | 19/11/2023 |
|-----------|---------------------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|------------|--------------------|---------------------|------------|
| Semaine 2 | Jour de transfusion souhaité | Transfusion prévue | - | Transfusion prévue | - | Transfusion prévue | - | - |
| | Prévision : Couverture transfusionnelle | | | | | | | |
| | Prévi CPA: Couverture transfusionnelle | | | | | | | |
| | RDV 1 | - | RDV pris | - | - | - | RDV pris | |
| | PRVLT 1 | - | - | - | - | - | - | |
| | Région/site préleveur 1 : Numéro don/donneur 1 | | pacc rep 731 4031711 | | | | PACC TLN 7322944470 | |
| | RDV 2 | - | - | - | - | - | - | |
| | PRVLT 2 | - | - | - | - | - | - | |
| | Région/site préleveur 2 : Numéro don/donneur 2 | | | | | | | |

Envoi mail adresse générique référent aux régions avec liste des donneurs/région

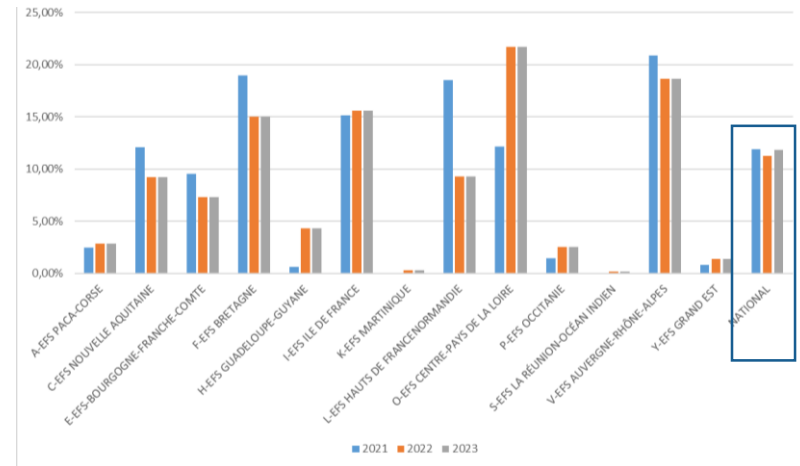
Pourcentage de CPA phénotypés délivrés en France

En fonction des CP



National : 3%

En fonction des CPA



National : 12%

Stabilité entre 2021 et 2023

Variabilité inter région

Etat des demandes des CPA phénotypés : ex EFS PACC 2022

nombre de demandes de CPA phénotypes par les sites EFS PACC 2022 / référents CPA

| Sites | Total 2022 | 2021 | 2020 | 2019 | |
|---------|------------|-----------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| AIX | 2 | 1 | 41 | 37 | ↑ constante chaque année ↑ 36 % /2021 ↑ 95 % IPC (oncohématologie + GCSH) |
| AVIGNON | 3 | 2 | | | |
| BAILLE | 6 | 3 | | | |
| IPC | 45 | 23 | | | |
| NORD | 1 | | | | |
| SLV | 7 | 15 | | | |
| TIMONE | 2 | 3 | | | |
| AJA | 1 | | | | |
| TOULON | 1 | 3 | | | |
| Total | 68 | 50 | | | |

| Indications | |
|------------------|----|
| Greffe CSH | 7 |
| IFM plaquettaire | 3 |
| Anti CD36 | 1 |
| Onco-hématologie | 19 |
| SMD | 4 |
| Sarcome | 1 |
| Non renseignée | 33 |

| Type d'allo immunisation | |
|--------------------------|----|
| HLA | 61 |
| HPA | 4 |
| HLA-HPA | 3 |

| Profils des demandes | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|-----------------------------|
| | | Appel national | CPA importés autres régions |
| Immunisations simples | 40 | 0 | 0 |
| Immunisations complexes moins de 45 donneurs en région et /ou >50% de billes positives HLA I | 28 | 11 | 55 CPA |

1. Inefficacité transfusionnelle plaquettaire et état réfractaire

2. Conduite à tenir : transfusions plaquettares compatibles

3. Perspectives

Perspectives

1. Perspectives chez les donneurs de sang
2. Perspectives chez les receveurs
3. Perspectives thérapeutiques

Perspectives

1. **Perspectives chez les donneurs de sang**
2. Perspectives chez les receveurs
3. Perspectives thérapeutiques

Perspectives

Problématique

80% anti HPA1a, 15% anti HPA5b, 2% anti HPA 3a

X Génotypage HPA des donneurs **non systématique**
Or **typage utile rare** : 2-5% HPA-1b/b

X Techniques SSP de génotypage existantes : identiques aux patients (HPA-1 -2 -3 -4 -5 -6 -9 -15)
Série d'une dizaine d'individus
Coûteuses

Peu de donneurs typés



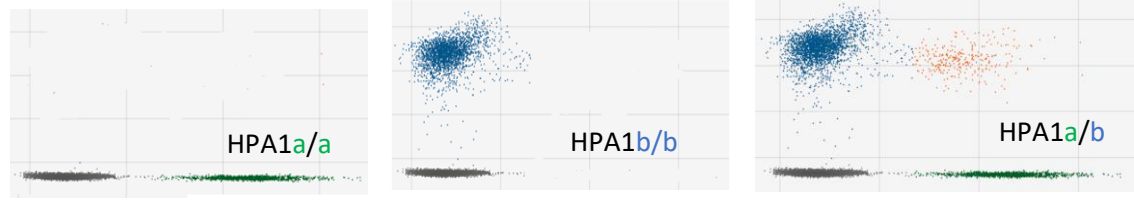
Nécessité d'une technique de haut débit, peu coûteuse pour dépister un maximum de donneurs à la recherche des génotypes utiles (HPA-1bb +++ et HPA-5aa)



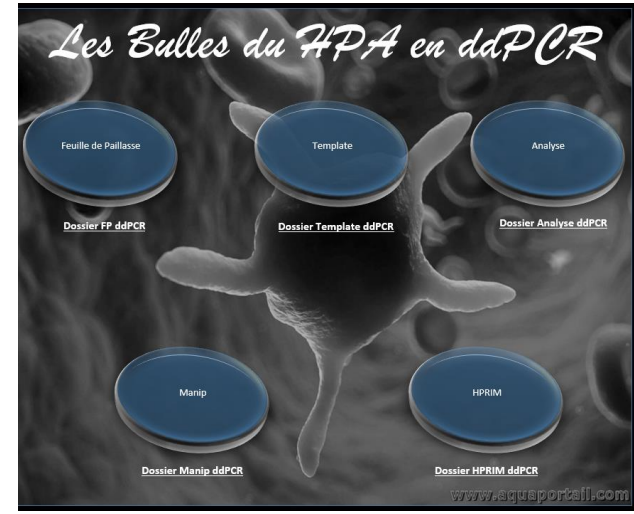
Typage HPA complet

1 Systèmes amorces/sondes designés (PrimerExpress) et optimisés pour la ddPCR (Biorad)

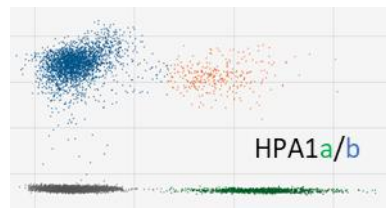
➔ HPA-1 et HPA-5



2 Développement d'un flux automatisé (feuilles de pailleuse, distribution des échantillons, transfert des résultats)

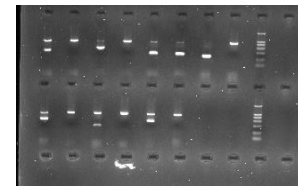


3 300 donneurs
36 EEQ



ddPCR

VS



SSP Protrans

VS

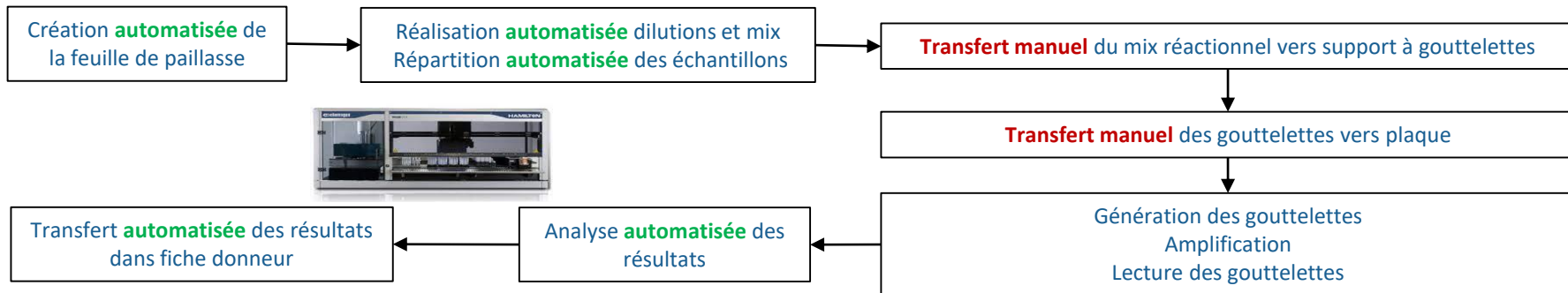
| | | a | b | ab | a | Color 1 | Color 2 | Reaction |
|----|-------|-------|------|------|--------|---------|---------|----------|
| A2 | HPA1 | -2,00 | 0,41 | 2,30 | | 4300 | 9000 | |
| | HPA2 | | | | 7,94 | 7944 | 26177 | OK |
| B2 | HPA2 | -2,50 | 0,35 | 2,40 | | 14000 | 14000 | |
| | HPA3 | | | | 7,84 | 37455 | 4905 | OK |
| C2 | HPA3 | -5,00 | 0,35 | 2,90 | | 10000 | 11000 | |
| | HPA4 | | | | 17,68 | 48994 | 2092 | OK |
| D2 | HPA4 | -1,50 | 0,42 | 0,90 | | 7000 | 23000 | |
| | HPA5 | | | | 3,42 | 34433 | 10058 | OK |
| E2 | HPA5 | -2,00 | 0,35 | 1,90 | | 7000 | 10000 | |
| | HPA6 | | | | 19,31 | 48719 | 2560 | OK |
| F2 | HPA6 | -2,00 | 0,20 | 2,00 | | 7000 | 6000 | |
| | HPA9 | | | | 1,7247 | 30311 | 418 | OK |
| G2 | HPA9 | -2,00 | 0,16 | 1,70 | | 6000 | 15000 | |
| | HPA15 | | | | 52,07 | 31035 | 596 | OK |
| H2 | HPA15 | -2,00 | 0,45 | 3,00 | | 9000 | 9000 | |
| | | | | | 35,40 | 37420 | 1417 | OK |

SSP Innotrains

Développement d'un flux automatisé (feuilles de paillasse, distribution des échantillons, transfert des résultats)

Automatisé

Manuel



Réf: _____
Version : _____

Fichier brute: LMS4PCR\HPA4_2023\314563_64PCR_Export2.xlsx

| Sample description 1 | Sample description 2 | Sample description 3 | Sample description 4 | Code à Barre | HPA1 | | HPA5 | |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|------|---|------|---|
| | | | | | a | b | a | b |
| NTC1 | Ctrl | Ctrl | | | - | - | - | - |
| KDB57 | 73230560466 | 145172554 | | | + | - | + | + |
| KDC34 | 73230534460 | 145173119 | | | + | - | + | + |
| KDD03 | 73230556782 | 145173500 | | | - | + | + | - |
| NTC5 | 73230556782 | 145173500 | | | - | - | - | - |
| NTC7 | Ctrl | Ctrl | | | - | - | - | - |
| KDB30 | 73230566681 | 147450128 | | | + | - | + | - |
| NTC2 | Ctrl | Ctrl | | | - | - | - | - |
| KDC35 | 73230574606 | 145173101 | | | + | - | + | - |
| KDD12 | 73230643165 | 145173607 | | | + | - | + | - |
| KDD47 | 73230639094 | 145173992 | | | + | - | + | - |
| KDD49 | 73230639262 | 145174000 | | | + | - | + | + |

!!



**37 donneurs par série
2 séries par jour**

Perspectives

1. Perspectives chez les donneurs de sang
2. **Perspectives chez les receveurs**
3. Perspectives thérapeutiques

Perspectives

Consigne transfusionnelle

Linjama T, Transfusion Medicine (2017)
Karlström C, et al. Transfusion (2019)

*Peña JRA, et al. American Journal of
Clinical Pathology (2019)*

Kopko, et al. Transfusion (2015)

Jackman RP, et al. Blood (2013)

MFI : 1 000

MFI : 1 500

MFI : 1 000 – 3 000


Ac cytotoxique
MFI > 5 000 – 10 000

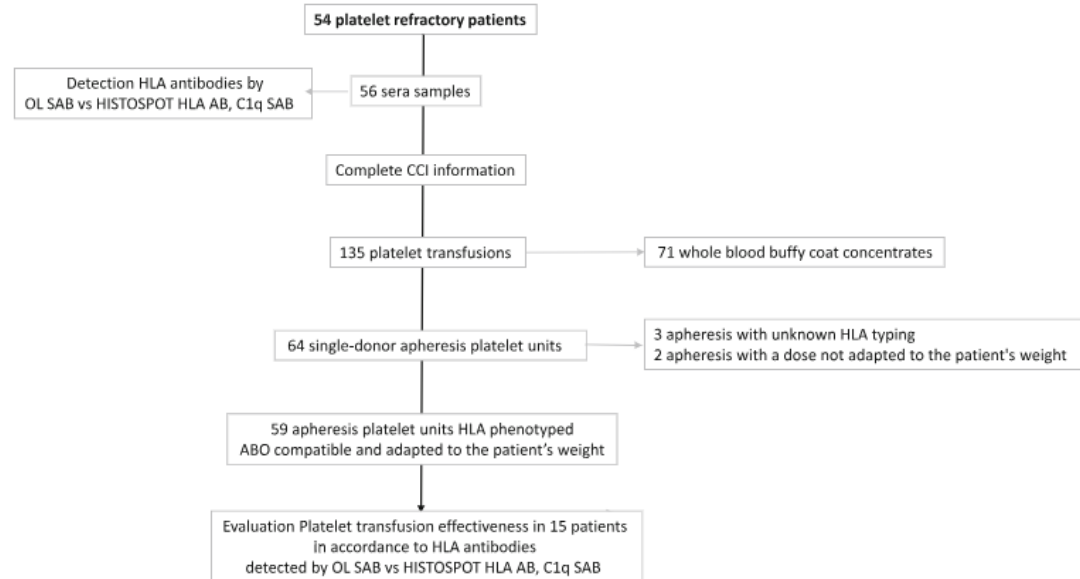
Perspectives

Consigne transfusionnelle

Comparaison des différentes techniques de détection des anticorps anti-HLA

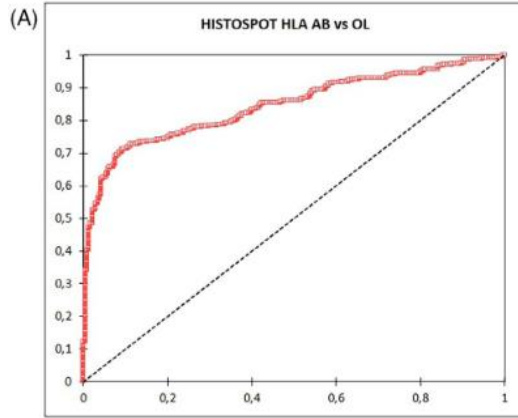
Comparison of HLA antibody identification methods for the selection of platelet products for HLA-mediated platelet refractory patients

Pascal Pedini^{1,2} | Lucas Hubert¹ | Jean-Baptiste Baudey¹ |
Jean-Michel Etienne³ | Agnes Basire¹ | Norbert Vey⁴ | Jacques Chiaroni² |
Corinne Chabrières³ | Patrick Ladaique⁴ | Christophe Picard^{1,2} 

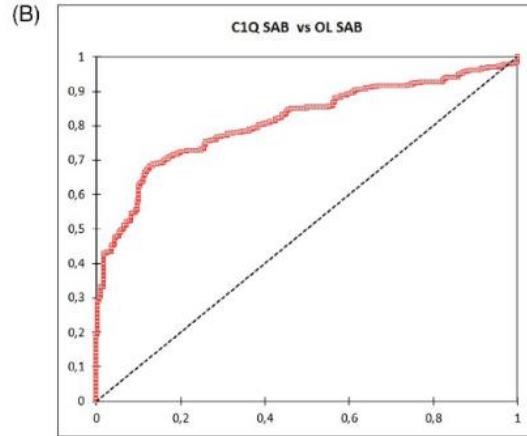


Perspectives

Consigne transfusionnelle



| MFI Threshold | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV |
|---------------|-------------|-------------|-------|-------|
| 6,320 | 0.711 | 0.908 | 0.924 | 0.667 |



| MFI Threshold | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV |
|---------------|-------------|-------------|-------|-------|
| 7,296 | 0.683 | 0.874 | 0.876 | 0.678 |

TABLE 6 Analytical performance of the methods according to the threshold.

| Cutoff (MFI) | 1000 | | | 2000 | | | 5000 | | |
|--------------|--------|--------------------|---------|--------|--------------------|---------|--------|--------------------|---------|
| | OL SAB | HISTOSPOT HLA AB + | C1Q SAB | OL SAB | HISTOSPOT HLA AB + | C1Q SAB | OL SAB | HISTOSPOT HLA AB + | C1Q SAB |
| Sensitivity | 45% | 21% | 16% | 26% | 21% | 16% | 13% | 13% | 16% |
| Specificity | 52% | 86% | 90% | 86% | 86% | 90% | 95% | 95% | 90% |
| PPV | 63% | 73% | 75% | 77% | 73% | 75% | 83% | 83% | 75% |
| NPV | 34% | 38% | 37% | 39% | 38% | 37% | 38% | 38% | 37% |

Perspectives

1. Perspectives chez les donneurs de sang
2. Perspectives chez les receveurs
3. **Perspectives thérapeutiques**

Perspectives

- **IgIV et échange plasmatique**

Cid J, et al. Platelets (2015)

- **Thérapeutiques antinéoplasiques : rituximab, daratumumab, bortezomib**

Miki H, et al. Int J Hematol (2009)

Liu W, et al. Int J Clin Exp Med (2015)

Yu Q-H, et al. Platelets (2015)

- **Anti-complément : l'éculizumab**

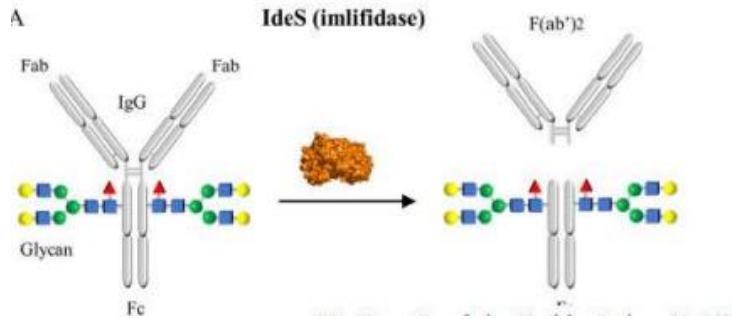
Vo P, Purev E, et al. Br J Haematol (2020)

Perspectives

- IdeS : Imlifidase

Cid J, et al. Platelets (2015)

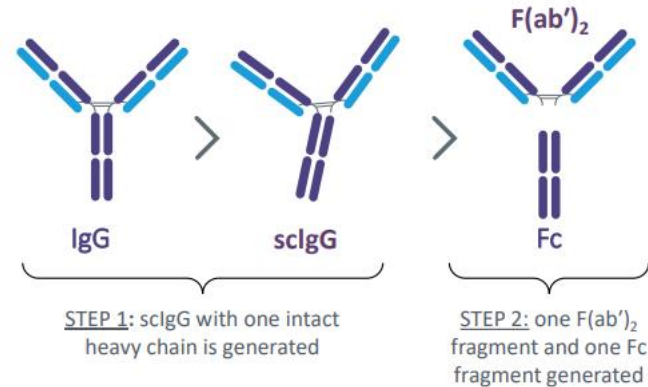
Streptococcus pyogenes



Endopeptidase spécifique
des IgG humaines et de lapin

Imlifidase

protéine IdeS recombinante produite dans *Escherichia coli*
(GenBank accession number ADF13949.1, Idefirix®, Hansa
Biopharma)



Perspectives

- IdeS : Imlifidase

Cid J, et al. Platelets (2015)

Utilisation autorisée de l'Imlifidase dans transplantation rénale

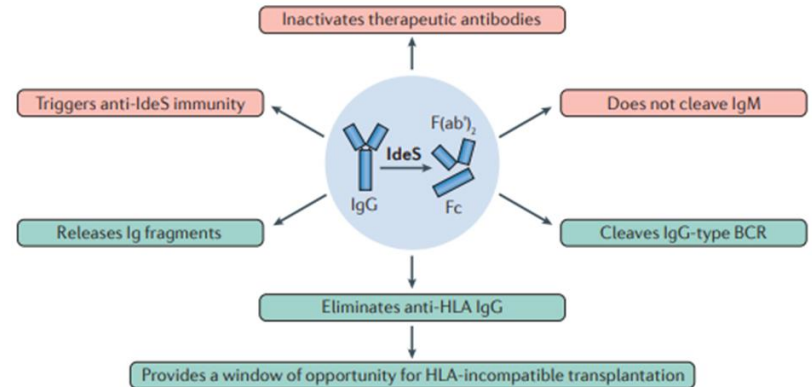
Intérêt dans les maladies auto-immunes

Peu d'effets secondaires mais immunisation

Possible utilisation (projet ?)

- dans les impasses transfusionnelles
- dans les greffes HLA incompatible chez patients hyperimmunisés (DSA)

Cout de l'injection : 250 k€



Perspectives

- Plaquettes universels HLA-I déplétées par traitement à l'acide

Shunji Sugawara, et al. Journal of Immunological Methods (1987)

Mirlashari MR, et al. Transfusion (2021)

- Plaquettes de culture

Sugimoto N, et al. Blood (2022)

Suzuki D, et al. Stem Cell Reports (2020)

Strassel C, et al. Front Med (2018)

Conclusions

Définition de l'inefficacité transfusionnelle plaquettaire et de l'état réfractaire

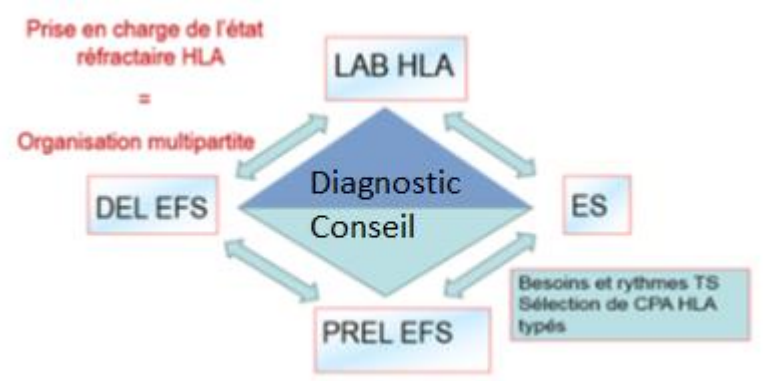
Utilisation du CCI, importance du timing

Causes immunologiques minoritaires et diagnostic d'exclusion

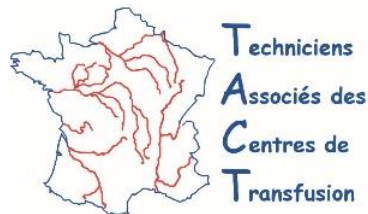
Allo-immunisation anti HLA et anti HPA

Pas de consensus sur le seuil et donc la consigne transfusionnelle

Circuit français de sélection des CPA compatibles



Perspectives : donneur, immunisation, thérapeutique



EFS PACA Team

Dr Christophe Picard
Pr Jacques Chiaroni

Dr Corinne Chabrières
Dr Bénédicte Debiol

Dr Christine Clapasson
Dr Maude Avias
Dr Agnès Basire
Dr Lora Kopec
Dr Caroline Izard
Dr Catherine Draguitini
Dr Nathalie Marais
Mathieu Guiol



Wassim El Nemer
Coralie Frassati
Lucas Hubert



**Les référents CPA HLA compatibles
de toutes les régions**

Merci pour votre attention