



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année 2024**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**

**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Intérêt de la réalisation systématique du phénotype étendu  
avant la mise sous traitement par anti-CD38**

Présentée et soutenue publiquement le 04 avril 2024 à 18h00  
au Pôle Formation  
**par Manon PARSY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Claude PREUDHOMME**

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Daniela ROBU**

**Monsieur le Docteur Gauthier ALLUIN**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Rébecca VOREUX**

---

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

### DIRECTION UFR3S

Doyen :	Dominique LACROIX
1 <sup>er</sup> Vice-Doyen et Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche :	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine :	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluri-professionnelle	
– Formations sanitaires :	Sébastien DHARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie :	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-partenariats :	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de campus :	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen Santé numérique & Communication :	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen International :	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Etudiant :	Valentin ROUSSEL

### DIRECTION UFR3S-MEDECINE

Doyen :	Marc HAZZAN
Assesseur Pédagogie :	Patrick TRUFFERT
Assesseur PASS-L.AS :	Steve LANCEL
Assesseur 3 <sup>ème</sup> cycle :	Éric WIEL
Coordonnateur Med2–Med3 :	Sébastien AUBERT
Coordonnateur Stages :	Sébastien PREAU

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH) ;**  
**Professeur des Universités de Médecine Générale (PU MG) ;**  
**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers (MCU-PH) ;**  
**Maitres de Conférences des Universités de Médecine Générale (MCU MG)**

NOM	PRENOM	GRADE	SPECIALITE MEDICALE	NOMINATION
ABOU KAIS	RABIH	PU-PH	NEUROCHIRURGIE	2023
ALIDJINO	ENAGNON KAZALI	MCU-PH	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	2020
ALLART	ETIENNE	PU-PH	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2023
AMAD	ALI	PU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE	2022
AMOUYEL	PHILIPPE	PU-PH	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION	1994
AMOUYEL	THOMAS	MCU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2022

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

ARTRU	FLORENT	MCU-PH	GASTROENTEROLOGIE	2023
ASSAKER	RICHARD	PU-PH	NEUROCHIRURGIE	2002
AUBERT	SEBASTIEN	PU-PH	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	2012
AUMAR	MADELEINE	MCU-PH	PEDIATRIE	2023
BALDACCI	SIMON	MCU-PH	PNEUMOLOGIE	2023
BARBOTIN	ANNE-LAURE	MCU-PH	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	2019
BAUTERS	CHRISTOPHE	PU-PH	CARDIOLOGIE	1996
BAYEN	SABINE	MCU MG	MEDECINE GENERALE	2021
BENLIAN	PASCALE	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	1996
BESSON	REMI	PU-PH	CHIRURGIE INFANTILE	1999
BEUSCART	JEAN-BAPTISTE	PU-PH	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	2019
BIARDEAU	XAVIER	MCU-PH	UROLOGIE	2020
BOLESLAWSKI	EMMANUEL	PU-PH	CHIRURGIE GENERALE	2014
BORDET	REGIS	PU-PH	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE	2001
BOULANGER	ERIC	PU-PH	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	2009
BOUTRY	NATHALIE	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	2009
BUISINE	MARIE-PIERRE	PU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2016
CAIAZZO	ROBERT	PU-PH	CHIRURGIE GENERALE	2014
CALAFIORE	MATTHIEU	MCU MG	MEDECINE GENERALE	2016
CANAVESE	FEDERICO	PU-PH	CHIRURGIE INFANTILE	2012
CARTON	LOUISE	MCU-PH	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	2022
CHANTELOT	CHRISTOPHE	PU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2006
CHAZARD	EMMANUEL	PU-PH	BIO STATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION	2018
CHEN	YAOHUA	MCU-PH	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	2021
CHENIVESSE	CECILE	PU-PH	PNEUMOLOGIE	2018
CHEVALIER	DOMINIQUE	PU-PH	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	1997
CHOURAKI	VINCENT	MCU-PH	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION	2017
COISNE	AUGUSTIN	PU-PH	CARDIOLOGIE	2023
COPPIN	LUCIE	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2019
CORDONNIER	CHARLOTTE	PU-PH	NEUROLOGIE	2012
CORNU	MARJORIE	MCU-PH	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	2020
CORTET	BERNARD	PU-PH	RHUMATOLOGIE	2003

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

CORTOT	ALEXIS	PU-PH	PNEUMOLOGIE	2014
COSSON	MICHEL	PU-PH	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	2005
COTTEN	ANNE	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	1997
COTTENCIN	OLIVIER	PU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE	2009
DALMAS	SERGE	MCU-PH	ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION	
DANZE	PIERRE-MARIE	MCU-PH	BIOCHIMIE	1990
DARTUS	JULIEN	MCU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2023
DAUCHET	LUC	MCU-PH	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION	2010
DEBARGE	VERONIQUE	PU-PH	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	2009
DEFEBVRE	LUC	PU-PH	NEUROLOGIE	2002
DELVAL	ARNAUD	PU-PH	PHYSIOLOGIE	2018
DEMONDION	XAVIER	PU-PH	ANATOMIE	2006
DEMOULIN	SILVIA	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	
DEPLANQUE	DOMINIQUE	PU-PH	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	2012
DERAMBURE	PHILIPPE	PU-PH	PHYSIOLOGIE	1998
DERAMECOURT	VINCENT	PU-PH	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	2015
DERVAUX	BENOIT	MCU-PH	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION	2014
DESREUMAUX	PIERRE	PU-PH	GASTROENTEROLOGIE	2002
DESSEIN	ANNE- FREDERIQUE	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2010
DESSEIN	RODRIGUE	PU-PH	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	2020
DEVOS	DAVID	PU-PH	PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; NEUROLOGIE	2015
DEZOTEUX	FREDERIC	MCU-PH	DERMATO-VERNEROLOGIE	2023
DHAENENS	CLAIRE-MARIE	PU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2022
DHARANCY	SEBASTIEN	PU-PH	HEPATOLOGIE	2009
DRIZENKO	ANTOINE	PU-PH	ANATOMIE	2003
DUBOS	FRANCOIS	PU-PH	PEDIATRIE	2015
DUBUCQUOI	SYLVAIN	PU-PH	IMMUNOLOGIE	2016
DUPLOYEZ	NICOLAS	MCU-PH	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	2020
DUQUENNOY	VERONIQUE	PU-PH	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	1997
EL AMRANI	MEHDI	MCU-PH	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	2021
ERNST	OLIVIER	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	2000
ESPIARD	STEPHANIE	MCU-PH	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	2018
EVENO	CLARISSE	PU-PH	CHIRURGIE DIGESTIVE	2020

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

FACON	THIERRY	PU-PH	HEMATOLOGIE	2000
FANTONI	SOPHIE	PU-PH	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	2012
FAURE	EMMANUEL	MCU-PH	MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES	2021
FAURE	KARINE	PU-PH	MALADIES INFECTIEUSES	2010
FAVORY	RAPHAEL	PU-PH	THERAPEUTIQUE	2011
FAYOUX	PIERRE	PU-PH	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	2012
FERRI	JOEL	PU-PH	STOMATOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	1997
FICHEUR	GREGOIRE	PU-PH	BIostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication	2020
FLIPO	RENE-MARC	PU-PH	RHUMATOLOGIE	1994
FOVET	THOMAS	MCU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE	2022
FRIMAT	MARIE	PU-PH	NEPHROLOGIE	2022
FROGUEL	PHILIPPE	PU-PH	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	2011
GAILLOT	OLIVIER	MCU-PH	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	2000
GARABEDIAN	CHARLES	PU-PH	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	2019
GAUDET	ALEXANDRE	MCU-PH	MEDECINE INTENSIVE- REANIMATION	2022
GAUTIER	SOPHIE	PU-PH	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE	2021
GENIN	MICHAEL	MCU-PH	BIostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication	2020
GERMAIN	NICOLAS	MCU-PH	BIOLOGIE CELLULAIRE	2023
GHEsqUIERE	LOUISE	MCU-PH	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	2021
GHOUMID	JAMAL	PU-PH	GENETIQUE	2022
GIBIER	JEAN-BAPTISTE	MCU-PH	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	2021
GIRARD	JULIEN	PU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2012
GLOWACKI	FRANCOIS-XAVIER	PU-PH	NEPHROLOGIE	2016
GNEMMI	VIVIANE	PU-PH	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	2021
GODART	FRANCOIS	PU-PH	CARDIOLOGIE	2008
GOSSET	DIDIER	PU-PH	MEDECINE LEGALE ET DROITS DE LA SANTE	1991
GOTTRAND	FREDERIC	PU-PH	PEDIATRIE	1997
GUERRESCHI	PIERRE	PU-PH	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	2017
HACHULLA	ERIC	PU-PH	MEDECINE INTERNE	1995
HAMROUN	AGHILES	MCU-PH	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION	2023
HAZZAN	MARC	PU-PH	NEPHROLOGIE	2008

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

HEDOUIN	VALERY	PU-PH	MEDECINE LEGALE ET DROITS DE LA SANTE	2000
HERBAUX	CHARLES	MCU-PH	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	2017
HOBER	DIDIER	PU-PH	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	2004
HORN	MATHILDE	PU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE	2023
HUGLO	DAMIEN	PU-PH	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE	2010
HUIN	VINCENT	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2018
HULO	SEBASTIEN	PU-PH	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	2021
JARDRI	RENAUD	PU-PH	PEDOPSYCHIATRIE	2014
JONARD-CATTEAU	SOPHIE	PU-PH	GYNECOLOGIE MEDICALE	2015
JOURDAIN	MERCEDES	PU-PH	REANIMATION MEDICALE	2007
JUTHIER	FRANCIS	PU-PH	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	2016
KERBAGE	YOHAN	MCU-PH	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	2023
KIPNIS	ERIC	PU-PH	ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION	2015
KLUG	DIDIER	PU-PH	CARDIOLOGIE	2009
KUCHCINSKI	GREGORY	MCU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	2020
LABALETTE	MYRIAM	PU-PH	IMMUNOLOGIE	2011
LABALETTE	PIERRE	PU-PH	OPHTALMOLOGIE	2003
LACROIX	DOMINIQUE	PU-PH	CARDIOLOGIE	2000
LAMBERT	MARC	PU-PH	THERAPEUTIQUE	2014
LAMBLIN	NICOLAS	PU-PH	CARDIOLOGIE	2013
LARTIGAU	ERIC	PU-PH	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	1999
LAUNAY	DAVID	PU-PH	MEDECINE INTERNE	2011
LE GUERN	REMI	MCU-PH	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	2023
LE ROUZIC	OLIVIER	PU-PH	PNEUMOLOGIE	2023
LEBOUVIER	THIBAUD	PU-PH	NEUROLOGIE	2022
LEBUFFE	GILLES	PU-PH	ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION	2005
LECLERC	JULIE	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2011
LEFEVRE	GUILLAUME	MCU-PH	IMMUNOLOGIE	2015
LEJEUNE	JEAN-PAUL	PU-PH	NEUROCHIRURGIE	1995
LEJEUNE GAUDET	STEPHANIE	MCU-PH	PEDIATRIE	2021
LEMESLE	GILLES	PU-PH	CARDIOLOGIE	2017
LEROY	ARNAUD	MCU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES	2021
LEROY	HENRI-ARTHUR	MCU-PH	NEUROCHIRURGIE	2019
LEROY	XAVIER	PU-PH	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	2006
LEROYER	ARIANE	MCU-PH	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	2000
LETEURTRE	EMMANUELLE	PU-PH	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	2006

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

LETEURTRE	STEPHANE	PU-PH	PEDIATRIE	2011
LEY	DELPHINE	MCU-PH	PEDIATRIE	2019
LOPES	RENAUD	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2023
LOUVET	ALEXANDRE	PU-PH	HEPATOLOGIE	2014
MANIER	SALOMON	PU-PH	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	2022
MARCHETTI	PHILIPPE	PU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2007
MATHURIN	PHILIPPE	PU-PH	HEPATOLOGIE	2003
MAURAGE	CLAUDE-ALAIN	PU-PH	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE	2005
MAYNOU	CARLOS	PU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2001
MEDJKANE	François	PU-PH	PEDOPSYCHIATRIE	2020
MERIAUX	CHRISTELLE	PU-PH	PHYSIOLOGIE	2015
MESSAADI	NASSIR	PU MG	MEDECINE GENERALE	2023
MIGAUD	HENRI	PU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	1997
MONTAIGNE	DAVID	PU-PH	PHYSIOLOGIE	2016
MOREAU	CAROLINE	PU-PH	NEUROLOGIE	2019
MORSCHHAUSER	FRANCK	PU-PH	HEMATOLOGIE	2013
MORTIER	LAURENT	PU-PH	DERMATO-VENEREOLOGIE	2010
MORTUAIRE	GEOFFREY	PU-PH	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	2020
MOUNIER-VEHIER	CLAIRE	PU-PH	MEDECINE VASCULAIRE	2003
NECTOUX	ERIC	MCU-PH	CHIRURGIE INFANTILE	2016
NGUYEN THE TICH	SYLVIE	PU-PH	PEDIATRIE	2010
NICOT	ROMAIN	MCU-PH	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	2018
NINNI	SANDRO	MCU-PH	CARDIOLOGIE	2020
NISSE	CATHERINE	MCU-PH	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	1993
NOTREDAME	CHARLES-EDOUARD	MCU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE	2020
NSEIR	SAADALLA	PU-PH	REANIMATION MEDICALE	2014
OLIVIER	JONATHAN	MCU-PH	UROLOGIE	2022
OUK	THAVARAK	MCU-PH	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE	2013
PACCOU	JULIEN	PU-PH	RHUMATOLOGIE	2017
PASQUIER	DAVID	MCU-PH	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	2019
PASQUIER	FLORENCE	PU-PH	NEUROLOGIE	1998
PASQUIER	GILLES	PU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2009
PATTOU	FRANCOIS	PU-PH	CHIRURGIE GENERALE	2002
PENEL	NICOLAS	PU-PH	CANCEROLOGIE	2017
PETIT	FLORENCE	PU-PH	GENETIQUE	2020
PIESSEN	GUILLAUME	PU-PH	CHIRURGIE DIGESTIVE	2013
PIGNY	PASCAL	PU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2007

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

POISSY	JULIEN	PU-PH	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	2018
PONTANA	FRANCOIS	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	2020
POTTIER	NICOLAS	PU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	2023
PREAU	SEBASTIEN	PU-PH	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	2020
PREUDHOMME	CLAUDE	PU-PH	HEMATOLOGIE	2003
PROD'HOMME	CHLOE	MCU-PH	MEDECINE PALLIATIVE	2023
PRUVO	JEAN-PIERRE	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	1992
PUECH	PHILIPPE	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	2015
PUISIEUX	FRANCOIS	PU-PH	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	2001
PUTMAN	SOPHIE	MCU-PH	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	2018
QUESNEL	BRUNO	PU-PH	HEMATOLOGIE	2003
RAOUL	GWENAEL	PU-PH	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	2013
RAUCH	ANTOINE	PU-PH	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	2023
REMY	MARTINE	PU-PH	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	1991
RENARD	JEAN-MARIE	MCU-PH	BIO STATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION	2000
REYNS	NICOLAS	PU-PH	NEUROCHIRURGIE	2015
RICHARD	FLORENCE	PU-PH	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION	2016
ROBIN	GEOFFROY	MCU-PH	GYNECOLOGIE MEDICALE	2018
ROBIN	EMMANUEL	MCU-PH	ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION	2014
ROBINEAU	OLIVIER	PU-PH	MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES	2023
ROCHE	CATHERINE	PU-PH	GENETIQUE	2016
ROULAND	JEAN-FRANCOIS	PU-PH	OPHTALMOLOGIE	1991
RUBOD DIT GUILLET	CHRYSTELE	PU-PH	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	2016
SALLE	DELPHINE	PU-PH	DERMATO-VENEREOLOGIE	2013
SANGES	SEBASTIEN	MCU-PH	MEDECINE INTERNE	2021
SCHERPEREEL	ARNAUD	PU-PH	PNEUMOLOGIE	2008
SCHRAEN	SUSANNA	MCU-PH	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	1999
SEGUY	DAVID	PU-PH	NUTRITION	2014
SEMAH	FRANCK	PU-PH	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE	2008
SENDID	BOUALEM	PU-PH	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	2011
SENNEVILLE	ERIC	PU-PH	MALADIES INFECTIEUSES	2012

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

SHARMA	DYUTI	MCU-PH	CHIRURGIE INFANTILE	2019
SMIRNOV	VASILY	MCU-PH	OPHTALMOLOGIE	2023
SMOL	THOMAS	MCU-PH	GENETIQUE	2020
SOBANSKI	VINCENT	PU-PH	MEDECINE INTERNE	2020
SOBASZEK	ANNIE	PU-PH	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	2001
SOBOCINSKI	JONATHAN	PU-PH	CHIRURGIE VASCULAIRE	2018
SOQUET	JEROME	MCU-PH	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	2020
STORME	LAURENT	PU-PH	PEDIATRIE	1999
SUBTIL	DAMIEN	PU-PH	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE	2003
SUSEN	SOPHIE	PU-PH	HEMATOLOGIE	2012
TAVERNIER	BENOIT	PU-PH	ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION	2001
THOMAS	PIERRE	PU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES	1999
TIFFREAU	VINCENT	PU-PH	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2018
TITECAT	MARIE	MCU-PH	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	2022
TRUANT	STEPHANIE	PU-PH	CHIRURGIE GENERALE	2016
TRUFFERT	PATRICK	PU-PH	PEDIATRIE	2004
TURPIN	ANTHONY	MCU-PH	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	2022
VAIVA	GUILLAUME	PU-PH	PSYCHIATRIE D'ADULTES	2006
VAN BELLE	ERIC	PU-PH	CARDIOLOGIE	2001
VANBERGUE	ANNE	PU-PH	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	2007
VANTYGHM	MARIE-CHRISTINE	PU-PH	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	2011
VENISSAC	NICOLAS	PU-PH	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	2008
VERMERSCH	PATRICK	PU-PH	NEUROLOGIE	1996
VILLERS	ARNAULD	PU-PH	UROLOGIE	2002
VINCENT	CHRISTOPHE	PU-PH	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	2005
VINCENT	FLAVIEN	MCU-PH	CARDIOLOGIE	2021
VINCENTELLI	ANDRE	PU-PH	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	2008
WIEL	ERIC	PU-PH	MEDECINE D'URGENCE	2007
WILS	PAULINE	MCU-PH	GASTROENTEROLOGIE	2023
YAKOUB-AGHA	IBRAHIM	PU-PH	HEMATOLOGIE	2008
YELNIK	CECILE	MCU-PH	THERAPEUTIQUE	2019
ZEPHIR	THI HELENE	PU-PH	NEUROLOGIE	2017
ZERBIB	PHILIPPE	PU-PH	CHIRURGIE GENERALE	2010

 	<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

**Professeurs Associés (PA) ;  
Maîtres de conférences associés (MCA)**

NOM	PRENOM	GRADE	DISCIPLINE
BARAN	JAN	MCA	MEDECINE GENERALE
BAYEN	MARC	PA	MEDECINE GENERALE
BODEIN	ISABELLE	MCA	MEDECINE GENERALE
CAREMELLE	YANNICK	MCA	MEDECINE GENERALE
DELEPLANQUE	DENIS	PA	MEDECINE GENERALE
DESCHILDRE	ANTOINE	PA	PEDIATRIE
OLLIVON	JUDITH	MCA	MEDECINE GENERALE
PONCHANT	MAURICE	MCA	MEDECINE GENERALE
QUERSIN	FRANCOIS	MCA	MEDECINE GENERALE
TILLY-DUFOUR	ANITA	PA	MEDECINE GENERALE
WILLEMS	LUDOVIC	MCA	MEDECINE GENERALE
WYTS	DAVID	MCA	MEDECINE GENERALE

		<b>Listing</b>	
UFR35-MEDECINE		Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

**Professeurs des Universités (PU) ;  
Maîtres de Conférences des Universités (MCU)**

NOM D'USAGE	PRENOM	GRADE	DISCIPLINE
ABDERRAHMANI	AMAR	PU	BIOLOGIE CELLULAIRE
BARON	MORGANE	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
BASIRAT	ANAHITA	MCU	PSYCHOLOGIE ET ERGONOMIE
CAET	STEPHANIE	MCU	SCIENCES DU LANGAGE
CAUFFIEZ	CHRISTELLE	PU	BIOLOGIE CELLULAIRE
CHAPUIS	JULIEN	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
COLIN	MORVANE	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
COUTURIER	CYRIL	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
DE NADAI	PATRICIA	MCU	PERSONNELS ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE PHARMACIE EN SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
DEGUIL	JULIE	MCU	PERSONNELS ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE PHARMACIE EN SCIENCES DU MEDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTE
DEVINANT	JULIEN	MCU	PHILOSOPHIE
D'HONDT	FABIEN	MCU	NEUROSCIENCES
DONDAINE	THIBAUT	MCU	NEUROSCIENCES
DOURLEN	PIERRE	MCU	NEUROSCIENCES
DUJARDIN	KATHY	PU	NEUROSCIENCES
DUPRES	VINCENT	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
FRADIN	CHANTAL	MCU	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FURLAN	ALESSANDRO	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
HALLIEZ	SOPHIE	MCU	NEUROSCIENCES
HAMDANE	MALIKA	PU	BIOLOGIE CELLULAIRE
HECQUET	MYRIAM	PU	LANGUES ET LITTERATURES ANCIENNES
HUBERT	THOMAS	MCU	PHYSIOLOGIE
KLUZA	JEROME	PU	BIOLOGIE CELLULAIRE
LANCEL	STEVE	PU	BIOLOGIE CELLULAIRE
LEFEBVRE	BRUNO	MCU	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LENOBLE	QUENTIN	MCU	NEUROSCIENCES
LEPTOURGOS	PANTELIS	MCU	NEUROSCIENCES
MACCHI	LUCIE	MCU	PSYCHOLOGIE ET ERGONOMIE
MARCEAU	MICHAEL	MCU	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION	SABRINA	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE
MAROT BRIEND	GUILLEMETTE	MCU	MATHEMATIQUES APPLIQUEES
MAROUSEZ	LUCIE	MCU	PHYSIOLOGIE
MEJIAS	SANDRINE	MCU	PSYCHOLOGIE ET ERGONOMIE
PATTOU	JULIE	PU	BIOLOGIE CELLULAIRE
PELAYO	SYLVIE	MCU	PSYCHOLOGIE ET ERGONOMIE
PERRAIS	MICHAEL	MCU	BIOLOGIE CELLULAIRE

		<b>Listing</b>	
UFR3S-MEDECINE		Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 09/02/2024

PLUQUET	OLIVIER	MCU	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SAPONARO	CHIARA	MCU	PERSONNELS ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE PHARMACIE EN SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
SHARIF	ARIANE	MCU	NEUROSCIENCES
TAYMANS	JEAN-MARC	MCU	NEUROSCIENCES
TESSIER	FREDERIC	PU	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TRAN	THI MAI	PU	SCIENCES DU LANGAGE
VAXEVANOGLOU	XENOPHON	MCU	PSYCHOLOGIE ET ERGONOMIE
VIGNAL	CECILE	MCU	PERSONNELS ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE PHARMACIE EN SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES



<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>20</b>
A. EXAMENS PRE TRANSFUSIONNELS .....	20
1. Généralités .....	20
2. Le système ABO.....	21
3. Le système RH.....	25
4. Le système Kell .....	26
5. Phénotype étendu (les systèmes FY, JK, MNS) .....	26
6. Recherche d'anticorps irréguliers.....	27
7. L'épreuve directe de compatibilité .....	30
B. L'ALLO-IMMUNISATION.....	31
1. Les anticorps anti-érythrocytaires.....	31
2. Facteurs de risque d'allo-immunisation.....	32
a) La grossesse.....	32
b) La transplantation .....	34
c) La transfusion .....	34
3. Transfusion.....	37
a) Généralités.....	37
b) Les PSL .....	39
1) Les concentrés de globules rouges .....	39
2) Les concentrés plaquettaires.....	40
3) Plasma thérapeutique.....	41
4) Mélange de concentrés de granulocytes issus du sang total .....	43
c) La transfusion dans les situations d'urgence .....	44
C. ANTI-CD38.....	46
1. Généralités .....	46
2. Le CD38 .....	46
3. Le daratumumab .....	47

4. <i>Indications</i> .....	48
5. <i>Administration</i> .....	49
6. <i>La pharmacocinétique du daratumumab</i> .....	50
7. <i>Isatuximab</i> .....	50
8. <i>Effets indésirables</i> .....	51
D. TRANSFUSION DES PATIENTS SOUS ANTI-CD38 .....	53
1. <i>Interférence des anti-CD38 sur les tests pré-transfusionnels</i> .....	53
2. <i>Différence entre le daratumumab et l'isatuximab</i> .....	54
3. <i>La stratégie actuelle face aux anti-CD38</i> .....	55
a) DTT.....	55
b) Place du phénotype étendu .....	58
c) Génotypage .....	58
4. <i>Les autres méthodes de traitement de la RAI</i> .....	59
<b>II. OBJECTIF</b> .....	<b>62</b>
<b>III. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>63</b>
<b>IV. RESULTATS</b> .....	<b>65</b>
1. <i>Données démographiques</i> .....	65
2. <i>Le phénotype étendu</i> .....	67
3. <i>Les transfusions</i> .....	68
4. <i>Les allo-Ac anti-érythrocytaires</i> .....	69
a) Ensemble des allo-Ac .....	69
b) Allo-Ac sous anti-CD38.....	73
c) Délai d'apparition des allo-Ac .....	73
5. <i>Analyse cas par cas des patients</i> .....	75
<b>V. DISCUSSION</b> .....	<b>81</b>
<b>VI. CONCLUSION</b> .....	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>93</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> - Ancrage des antigènes à la surface du globule rouge	21
<b>Figure 2</b> - Répartition du phénotype ABO dans la population caucasienne	22
<b>Figure 3</b> - Colonne à gel pour la détermination du groupe ABO	24
<b>Figure 4</b> - Colonne à gel pour la détermination du phénotype RH-KEL1	26
<b>Figure 5</b> - Test indirect à l'antiglobuline humaine	28
<b>Figure 6</b> - RAI positive	28
<b>Figure 7</b> - Panel d'identification des Ac anti-érythrocytaires	29
<b>Figure 8</b> - Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de CGR	40
<b>Figure 9</b> - Règle de compatibilité ABO pour la transfusion de PFC	43
<b>Figure 10</b> - Mécanismes d'action du daratumumab	48
<b>Figure 11</b> - Test de Coombs indirect chez un patient traité par daratumumab	53
<b>Figure 12</b> - Traitement des hématies tests avec le DTT puis réalisation d'une RAI	56
<b>Figure 13</b> - Patients transfusés en CGR et en CP selon l'introduction de l'anti-CD38	68
<b>Figure 14</b> – Nombre de CGR et plaquettes transfusés par patient avant et après mise sous anti-CD38	69
<b>Figure 15</b> - Évolution des allo-immunisations isolées de 2017 à 2022	81

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> - Système ABO - Complémentarité entre antigène et Ac	23
<b>Tableau 2</b> - Allo-Ac courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né	33
<b>Tableau 3</b> - Différence de pharmacocinétique entre le daratumumab et l'isatuximab	51
<b>Tableau 4</b> - Classification de Ring et Messmer sur la sévérité des effets indésirables	52
<b>Tableau 5</b> - Caractéristiques de la population étudiée	65
<b>Tableau 6</b> - Ensemble des allo-Ac de la cohorte	70
<b>Tableau 7</b> - Comparaison entre les patients avec un ou plusieurs allo-Ac et la cohorte générale	72
<b>Tableau 8</b> - Délai d'apparition moyen des allo-AC chez les personnes allo-immunisées sous anti-CD38	74
<b>Tableau 9</b> - Caractéristiques détaillées Patiente A	76
<b>Tableau 10</b> - Caractéristiques détaillées Patiente B	77
<b>Tableau 11</b> - Caractéristiques détaillées Patiente C	78
<b>Tableau 12</b> - Caractéristiques détaillées Patiente D	79
<b>Tableau 13</b> - Caractéristiques détaillées Patiente E	80

## TABLE DES ABRÉVIATIONS

**Ac** Anticorps

**ADCC** Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

**ADCP** Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps

**AGH** AntiGlobulines Humaines

**CDC** Cytotoxicité Dépendante du Complément

**CGR** Concentrés de Globules Rouges

**CP** Concentré Plaquettaire

**CPA** Concentré de Plaquettes d'Aphérèse

**CSH** Cellule Souche Hématopoïétique

**DTT** Dithiothréitol

**EDC** Épreuve Directe de Compatibilité

**EFS** Établissement Français du Sang

**EIR** Évènement Indésirable Receveur

**GR** Globule Rouge

**GCSH** Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

**HLA** *Human Leukocyte Antigen*

**HMF** Hémorragie Materno-Fœtale

**Ig** Immunoglobuline de type GAM

**IV** Intra Veineuse

**MCGST** Mélange de Concentré de Granulocytes issus du Sang Total

**MCPS** Mélange de Concentrés Plaquettaires Standards

**MM** Myélome Multiple

**PCR** *Polymerase Chain Reaction*

**PFC** Plasma Frais Congelé

**PFC-IA** PFC traité par Amotosalen

**PFC-SD** PFC traité par Solvant-Détergent

**PFC-Se** PFC sécurisé par quarantaine

**PLYO** Plasma lyophilisé

**PSL** Produit Sanguin Labile

**RAI** Recherche d'Anticorps Irréguliers

**RLP** Réactions liées à la perfusion

**SC** Sous cutané

# I. Introduction

## A. Examens pré transfusionnels

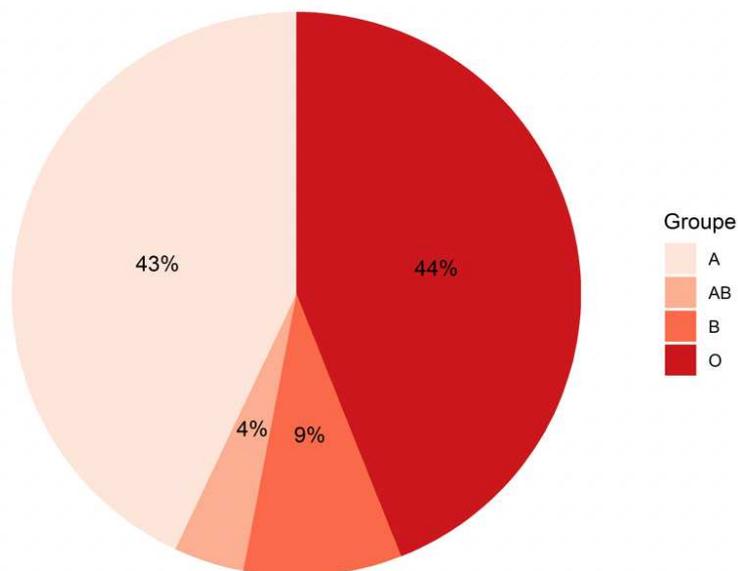
### 1. Généralités

Les groupes sanguins sont regroupés en système. Un système est défini comme un ensemble d'antigènes résultant de divers allèles d'un même gène ou d'un haplotype (un groupe d'allèles non contigus mais situés sur un même chromosome et transmissibles ensemble) (1). Les antigènes peuvent être composés de protéines, de glycolipides ou de glycoprotéines ancrés à la surface du globule rouge (GR) (Figure 1). Leur densité à la surface du GR varie selon les antigènes et l'expression homozygote ou hétérozygote du gène (2). Le phénotype représente l'ensemble des caractéristiques visibles résultant de l'expression d'un gène. Ainsi, le phénotype d'un groupe sanguin résulte de l'expression de deux allèles, l'un hérité de la mère et l'autre du père, lesquels constituent le génotype. On dénombre à ce jour 45 systèmes et près de 360 antigènes à la surface du GR (3). La répartition allélique des groupes sanguins érythrocytaires est différente à travers le monde et témoigne des mouvements migratoires des populations et de leur adaptation à l'environnement.

Les techniques d'immuno-hématologies permettant de déterminer le phénotype érythrocytaire d'un individu reposent sur la réaction d'hémagglutination consécutive à la réaction entre un antigène et un anticorps (Ac). Plusieurs méthodes sont disponibles afin d'observer ce phénomène comme les colonnes à gel, les microplaques ou dans un tube à hémolyse. La réalisation des examens pré-transfusionnels répond à des exigences qui sont fixées par la loi.



(5) (Figure 2). Les antigènes ABO sont érythrocytaires mais sont aussi présents sur les tissus et autres fluides corporels jouant un rôle important dans la transplantation d'organes.

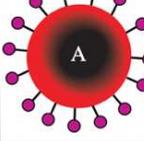
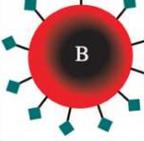
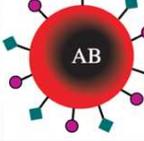
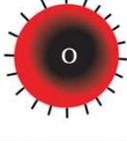


**Figure 2** - Répartition du phénotype ABO dans la population caucasienne

*D'après The Blood Group Antigen FactsBook (Third Edition) de Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. ABO Blood Group System, 2012.*

Les Ac du système ABO sont dits « naturels » et « réguliers ». Ils apparaissent environ 6 mois après la naissance, lors du développement du système immunitaire et sont présents à un taux variable dans le temps : leur concentration atteint un pic vers l'âge de 10ans, puis on assiste à une diminution progressive de leur taux. Un patient de groupe A possède des Ac anti-B, un patient de groupe B possède des Ac anti-A, un patient de groupe O a les Ac anti-A et anti-B et un patient de groupe AB n'a aucun Ac anti-A ou B (Tableau 1). De ce fait, toute transfusion n'étant pas ABO-compatible représente un danger avec un risque immédiat de reconnaissance des GR transfusés et l'activation du système immunitaire avec une hémolyse intravasculaire aigüe.

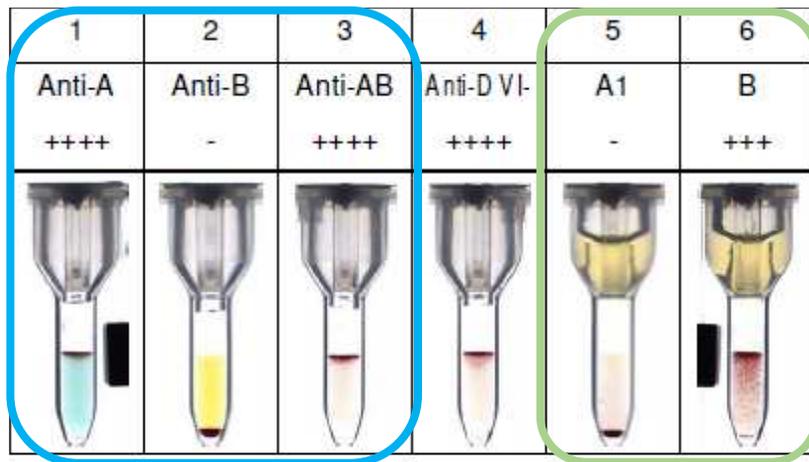
**Tableau 1 - Système ABO - Complémentarité entre antigène et Ac**

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	 Antigène A	 Antigène B	 Antigène A et B	Pas d'antigène

*Illustration de Historicair 2006*

La détermination du groupe ABO repose sur deux épreuves qui sont complémentaires et indissociables. La première est l'épreuve globulaire (ou de Beth-Vincent) qui consiste à rechercher les antigènes A et/ou B à la surface des hématies du patient avec un réactif contenant des Ac anti-A, anti-B et anti-AB. La seconde, l'épreuve plasmatique (ou de Simonin), recherche les Ac anti-A et/ou anti-B présents dans le plasma du patient avec des hématies tests porteuses d'antigènes A ou B (Figure 3).

L'arrêté du 15 mai 2018 définit un cadre pour la validation des résultats. Celle-ci repose sur des résultats de contrôles internes de qualité conformes, l'absence de double population érythrocytaire, l'absence d'ambiguïté réactionnelle, un profil réactionnel concordant entre épreuve globulaire et plasmatique, l'absence de discordance avec l'éventuelle antériorité et l'absence de discordance entre les deux résultats en cas de technique manuelle (4).



**Figure 3** - Colonne à gel pour la détermination du groupe ABO

Dans l'encadré bleu, épreuve globulaire avec détection de l'antigène A (agglutination en surface) et dans l'encadré vert épreuve plasmatique avec détection de l'Ac anti-B (agglutination en surface). Les deux épreuves sont concordantes, le patient est de groupe A.

Si la détermination du phénotype érythrocytaire se fait sur un seul prélèvement, dans le cadre d'une transfusion, une double détermination est nécessaire pour assurer la sécurité transfusionnelle (4). Cette deuxième détermination est indépendante de la première. Elle est réalisée dans un second temps par une personne différente que celle ayant prélevé la première détermination. Ce protocole permet de s'assurer de l'identité du patient par la concordance entre les deux groupes. Ainsi, il est indiqué de réaliser la détermination du groupe ABO dès qu'une transfusion est nécessaire ou que le diagnostic est associé à une probabilité élevée de nécessité de transfusion et ce, en l'absence de déterminations antérieures, valides et disponibles (6). En pratique, on réalise d'un côté la détermination du groupe ABO-RH1 (Figure 4) et de l'autre RH-KEL1.

### 3. Le système RH

En pratique, le phénotype RH et KEL1 sont toujours réalisés ensemble. Les indications de la détermination du phénotype RH-KEL1 sont les mêmes que pour le groupe ABO et l'examen se déroule de la même façon qu'une épreuve globulaire. Les antigènes du système RH et Kell sont présents uniquement à la surface des érythrocytes. Le plus souvent, les Ac sont immuns acquis à la suite d'une exposition (transfusion, transplantation ou grossesse) et irréguliers (leur titre varie dans le temps).

Le système RH est composé de 56 antigènes. Au quotidien, on ne recherche la présence ou l'absence que des 5 antigènes principaux D, C, c, E et e dont l'expression est contrôlée par deux gènes, RHD et RHCE, situés sur le chromosome 1. Le gène RHD code pour l'expression de l'antigène D (RH1) et le gène RHCE pour les antigènes C (RH2), c (RH4), E (RH3) et e (RH5) (Figure 4). Les antigènes C et c ainsi que E et e sont antithétiques c'est-à-dire, que les deux peuvent coexister mais quand l'un des antigènes est absent l'autre est obligatoirement présent en double dose (7). Dans la population caucasienne, 85 % des personnes possèdent l'antigène D (5). Ils sont parmi les systèmes les plus immunogènes (particulièrement l'antigène D ou RH1) et sont donc particulièrement importants en transfusion sanguine.

L'antigène RH1 est hautement immunogène et l'administration d'une unité de sang RH1 positive peut induire une réponse immunitaire chez près de 80 % des personnes immunocompétentes RH : -1 (7,8). Les Ac anti-RH1 sont notamment responsables d'anémie hémolytique du nouveau-né. Une prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 est possible par l'injection d'immunoglobuline humaine anti-D (Rophylac®). Cette injection est indiquée au cours de la grossesse pour les femmes dépourvues de l'antigène RH1 enceinte d'un enfant porteur de l'antigène RH1 (9).

1	2	3	4	5	6
Anti-C	Anti-c	Anti-E	Anti-e	Anti-K	Ctl
+++	-	-	++++	-	-

**Figure 4** - Colonne à gel pour la détermination du phénotype RH-KEL1

*Hémagglutination en C et e. Absence d'hémagglutination en c, E et KEL1, patient de phénotype C+E-c-e+ K-*

#### 4. Le système Kell

Le système Kell possède 38 antigènes dont les 2 antigènes principaux sont KEL1 (K) et KEL2 (k ou Cellano). Dans la population caucasienne, l'antigène KEL2 est présent chez 99% de la population et seulement 9% expriment l'antigène KEL1. L'antigène KEL1 est le second le plus immunogène après le RH1 (10). Les Ac anti-KEL1 peuvent être responsables de maladie hémolytique du nouveau-né et d'accident hémolytique post transfusionnel. Les anti-KEL2 sont tout aussi dangereux avec les mêmes risques d'hémolyse mais ils sont rares.

#### 5. Phénotype étendu (les systèmes FY, JK, MNS)

Ce que l'on appelle « phénotype étendu » n'est pas réalisé de manière systématique avant toute transfusion. Il est indiqué chez les patients qui ont besoin de transfusions itératives, c'est notamment le cas pour ceux avec une hémoglobinopathie, une hémopathie maligne ou une myélodysplasie, mais aussi chez les sujets qui ont

développé un Ac à la suite d'une transfusion sanguine. En technique sérologique, il est préférable qu'il soit réalisé avant les premières transfusions afin d'éviter les interférences dues aux transfusions répétées (6). Si une transfusion récente a eu lieu (dans les 4 derniers mois), il est préférable d'effectuer le phénotype étendu par biologie moléculaire.

Dans ces différentes situations, un phénotype étendu est effectué à titre systématique et comprend les antigènes FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), MNS3 (S) et MNS4 (s) (6). Les antigènes FY1 (Fya), FY2 (Fyb) appartiennent au système Duffy, JK1 (Jka), JK2 (Jkb) au système Kidd et MNS3 (S) et MNS4 (s) au système MNS (4).

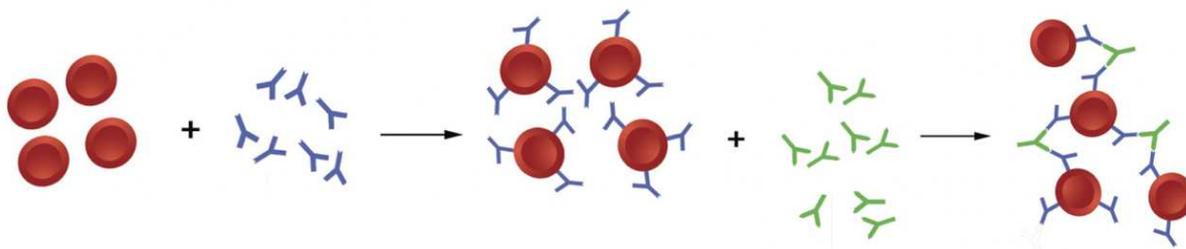
## **6. Recherche d'anticorps irréguliers**

La recherche d'anticorps irréguliers (RAI) est une analyse qui consiste à rechercher dans le plasma ou le sérum, la présence d'Ac dirigés contre des antigènes de groupes autres que ABO. Elle se fait à l'aide de panels d'hématies tests et se déroule en deux étapes : le dépistage (qui permet de répondre à la question : présence ou non d'un Ac anti érythrocytaires ?) suivi de l'identification en cas de dépistage positif.

Pour ces 2 étapes, la technique est la même et repose sur la mise en œuvre d'un test indirect à l'antiglobuline humaine (AGH) (ou test de Coombs indirect).

On incube les hématies tests avec le sérum du patient. Les Ac du patient se fixent sur les antigènes spécifiques des hématies tests puis on ajoute l'AGH. L'AGH est une Ig capable de reconnaître l'isotype des immunoglobulines IgG susceptibles d'être fixées sur les érythrocytes. Les Ac de nature IgG étant non agglutinants, l'utilisation d'AGH permet l'agglutination et la détection des Ac anti-érythrocytaires de ce type (Figure 5). L'AGH reconnaît l'isotype de l'Ac et une réaction d'agglutination se produit.

Si aucun Ac n'est détecté, les hématies n'agglutinent pas. Des volumes précis d'hématies tests et de sérum du patient sont ajoutés dans le haut du puits. Après centrifugation, les hématies tests non-agglutinées traversent le gel et finissent au fond du puits lorsque aucun Ac n'a été détecté.



**Figure 5 - Test indirect à l'antiglobuline humaine**

*En bleu, Ac du patient mise en contact avec des hématies tests et en vert, AGH*

Le dépistage utilise 3 hématies tests de phénotype O, avec 3 phénotypes RH différents et une expression du phénotype homozygote pour les antigènes FY1, JK1, JK2, MNS3. Un phénotype homozygote est également recommandé pour les antigènes FY2 et MNS4 (4).

1	2	3
I	II	III
++	++	-

**Figure 6 - RAI positive pour les panels 1 et 2 d'hématies tests**

Les hématies sensibilisées par les Ac restent dans la partie supérieure du gel, cela est dû à l'encombrement stérique du complexe antigène-Ac. L'intensité des réactions positives est évaluée de 1+ (faible) à 4+ (forte). Cela dépend non seulement du niveau de migration du complexe antigène-Ac, de la quantité d'Ac mais aussi de son affinité et avidité (Figure 6).

Pour l'identification de l'Ac, au moins 10 hématies tests de phénotype O sont utilisées. Leur phénotype pour les antigènes suivants est déterminé : RH1/D, RH2/C, RH3/E, RH4/c, RH5/e, RH8/Cw, KEL1/Kell, KEL2/k, KEL3/Kpa, KEL4/Kpb, FY1/Fya, FY2/Fyb, JK1/Jka, JK2/Jkb, MNS1/M, MNS2/N, MNS3/S, MNS4/s, LE1/Lea, LE2/Leb, P1, LU1/Lua, LU2/Lub (Figure 7). Il existe certaines règles à respecter pour le phénotype de ces hématies (par exemple, deux hématies homozygotes pour l'identification de l'Anti-FY1) (4).



**PANEL D'IDENTIFICATION - ANTIGRAMME**  
Hématies-tests non traitées / traitées pour l'identification d'anticorps anti-érythrocytaires



REF : INT01      LOT : 9273231      : 2022/03/02      Code SAP : 235643

REF : ITR01      LOT : 9273241      : 2022/03/02      Code SAP : 235644

N°	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	RH8	KEL1	KEL2	KEL3	KEL4	FY1	FY2	JK1	JK2	LE1	LE2	MNS1	MNS2	MNS3	MNS4	P1	LU1	LU2	Ag Part.	Résultats		N°
	D	C	E	c	e	C <sup>w</sup>	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	M	N	S	s	P1	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>		TIA	ENZ	
1	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+				1
2	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+				2
3	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+				3
4	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+			4
5	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+				5
6	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+			6
7	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	0	+			7
8	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0	0	+			8
9	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+				9
10	0	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+			10
11	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	0	+				11

Toutes les hématies de ce panel sont de groupe O.  
La réaction peut être inhibée avec les anticorps des systèmes MNSs, Duffy et Xg (colonnes bleues) sur les hématies traitées à la papaïne.  
Les hématies sont testées avec un anticorps monoclonal qui réagit avec un épitope commun aux antigènes HLA de classe 1 (Bga-b-c) et en cas de positivité le statut Bg sera indiqué dans la colonne Ag part.  
Les hématies, exceptées celles indiquées dans la colonne Ag part., sont négatives pour les antigènes Vw, Wra, Dia et positives pour Job.

S : strong, fort  
W : weak, faible  
NT : non testé

Témoins

Nom du patient :	Prélèvement du :	Numéro d'échantillon :
Prénom :	Date de réalisation :	
Date de naissance :	Résultat :	

Référence : UPR/PUL/FAB/DF/FQ/177  
Version n°1  
Date d'application : 23/03/2020

Établissement Français du Sang  
20, avenue du Stade de France - 93218 La Plaine Saint-Denis Cedex

CE 0459

Figure 7 - Panel d'identification des Ac anti-érythrocytaires

Le délai de validité de la RAI est de 3 jours (72h), ce délai peut toutefois être prolongé à 21 jours en cas de RAI négative et en l'absence d'antécédent de grossesse, de transfusion ou de transplantation dans les 6 mois précédents. Dans les suites d'un épisode transfusionnel, une RAI doit être réalisée dans un délai de 1 à 3 mois (4).

Dans les suites du dépistage et de l'identification d'un allo-Ac, on effectue une validation phénotypique. Cela passe par la réalisation d'un phénotype ou d'un génotype (en cas de transfusion récente). Cette validation va permettre de déterminer la nature de l'Ac : allo-Ac ou auto-AC. Ainsi, le phénotypage va confirmer la spécificité du ou des allo-Ac identifiés mais il permettra aussi selon le contexte de sélectionner des concentrés de globules rouges (CGR) phénocompatibles afin de garantir une meilleure compatibilité lors des transfusions sanguines ultérieures.

## **7. L'épreuve directe de compatibilité**

L'épreuve directe de compatibilité (EDC) a pour but de vérifier la compatibilité entre le CGR à transfuser avec le plasma ou sérum du patient. Elle est indiquée chez les patients avec une RAI positive ou un antécédent de RAI positive lors d'une prescription de CGR. Elle est aussi recommandée chez les patients drépanocytaires en raison du phénotype particulier de ces populations (6).

L'EDC se déroule en 3 étapes : la sélection des unités de CGR à compatibiliser, la préparation des hématies de la tubulure et l'exécution de la technique qui correspond à un test indirect à l'antiglobuline humaine avec l'utilisation d'AGH (4). L'épreuve de compatibilité correspond en quelque sorte à une RAI personnalisée où les panels d'hématies tests sont remplacés par les hématies de la tubulure du CGR. S'il n'y a pas de réaction d'agglutination, l'unité de CGR est déclarée compatible. En revanche, si une

agglutination a lieu, la poche est incompatible et des investigations sont nécessaires. Les examens complémentaires vont avoir pour but de déterminer s'il y a une erreur de sélection du CGR, une erreur de typage du CGR ou si la RAI n'a pas détecté un Ac (s'il s'agit d'un antigène de faible fréquence qui est absent du panel d'hématies).

Les tests pré-transfusionnels constituent une étape cruciale dans le processus de transfusion. Ils visent à garantir la compatibilité entre le donneur et le receveur. Ces tests incluent la détermination du groupe sanguin, la RAI et éventuellement l'EDC visant à prévenir les réactions transfusionnelles indésirables.

Les tests pré-transfusionnels ont pour but de détecter une potentielle allo-immunisation anti-érythrocytaire.

## **B. L'allo-immunisation**

### **1. Les anticorps anti-érythrocytaires**

La formation d'Ac résulte de la rencontre et de l'activation du système immunitaire avec un antigène reconnu comme le « non-soi ». Le développement de l'Ac s'effectue après un premier contact avec l'antigène qui est présenté aux lymphocytes qui s'activent. C'est au cours d'un second contact avec celui-ci que se produit une réponse anamnesticque du système immunitaire plus ou moins rapide.

Les Ac anti-érythrocytaires générés par le système immunitaire sont créés en réponse à des antigènes provenant de GR externes à l'individu, ils sont qualifiés d'allo-Ac. On retrouve parfois, des allo-Ac à la suite d'une infection par agent pathogène, ce sont des allo-Ac naturel qui sont plus fréquents chez les enfants. L'allo-immunisation anti-

érythrocytaire est une complication qui survient dans les suites d'une grossesse, d'une transplantation ou d'une transfusion.

## **2. Facteurs de risque d'allo-immunisation**

### **a) La grossesse**

La grossesse et l'accouchement sont des périodes à risque d'allo-immunisation pour la mère. Il a été mis en évidence que les hémorragies materno-fœtales (HMF) inférieures à 1 ml surviennent dans 1 à 28 % des grossesses et ce taux monte jusqu'à 75 % en postnatal immédiat (11). Les mécanismes physiopathologiques des HMF ne sont pas connus mais une chute ou un traumatisme abdominal maternel augmente grandement la survenue d'une HMF. Au cours d'HMF, des GR du fœtus peuvent traverser le placenta et se retrouver dans la circulation maternelle. Si le fœtus porte des antigènes paternels dont la maman est dépourvue, on se retrouve alors dans une situation d'incompatibilité fœto-maternelle avec risque d'apparition de l'allo-Ac. Il n'y a en général pas de conséquence sur la grossesse responsable de l'allo-immunisation.

Ce n'est généralement qu'au cours d'une seconde grossesse incompatible que cet Ac va avoir des répercussions. Si le fœtus présente à nouveau les antigènes sanguins non présents chez la mère et pour lequel le système immunitaire a été sensibilisé, les allo-Ac formés par la mère vont se fixer sur les GR du fœtus. Cette situation peut conduire à une hémolyse chez le fœtus, pouvant entraîner une anémie fœtale ou la maladie hémolytique du nouveau-né qui, dans certains cas, peuvent avoir des conséquences fatales. Tous les allo-Ac ne sont pas responsables d'hémolyse. Les Ac anti-RH1, anti-KEL et anti-RH4 sont parmi les plus dangereux avec un risque d'anémie fœtale et de maladie hémolytique du nouveau-né important (Tableau 2).

Afin de prévenir et mettre en évidence l'apparition d'allo-Ac, des examens immunohématologiques doivent être réalisés dans le suivi de la grossesse. En période pré-conceptionnelle, il est conseillé de réaliser une détermination de groupe ABO-RH1 et RH-KEL avec une RAI chez toutes les femmes. Ces analyses sont aussi à réaliser au premier trimestre de la grossesse ainsi qu'une RAI au 8<sup>e</sup> mois. Enfin si la femme est dépourvue de l'antigène RH1, on réalise une nouvelle RAI au 6<sup>e</sup> mois de grossesse (12).

**Tableau 2 - Allo-Ac courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né**

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 <sup>e</sup> trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

D'après Stéphanie Huguet-Jacquot et al. (13) il existe 4 grands groupes d'allo-Ac. Le premier (en orange) est le plus dangereux en anténatal. L'anti-RH3 est dangereux à taux élevé. Le troisième groupe est responsable de manière exceptionnelle d'anémie fœtale. Et le dernier groupe comprend des Ac dont le risque est uniquement postnatal.

## b) La transplantation

La présence des antigènes A et B sur les tissus est à prendre en compte lors de la transplantation d'organe. Ils sont largement répandus sur les épithéliums et endothéliums vasculaires. Leurs rôles dans le développement et l'organisation cellulaire, l'adhésion et la signalisation transmembranaire ne sont pas bien définis.

Les allo-Ac anti-A et anti-B peuvent être à l'origine d'un retard dans la prise de la greffe et de réactions transfusionnelles hémolytiques. Ils sont aussi responsables de rejet d'organe notamment dans les greffes de cœur et de rein (14).

## c) La transfusion

Bien qu'il existe plus de 300 antigènes érythrocytaires décrits à ce jour, dans la plupart des cas, seul le groupe ABO et le système RH-KEL d'un CGR sont connus, et ABO-RH1 uniquement pour les concentrés plaquettaires (CP). Néanmoins, les conflits immunologiques en transfusions concernent essentiellement les antigènes dont la fréquence de répartition est équilibrée. Malgré l'absence de phénotypage complet des CGR et CP, seule une minorité, environ 2 à 5 %, de patients développera une allo-immunisation post-transfusionnelle (2). Ce taux peut monter jusqu'à 30 % pour les patients avec des transfusions répétées comme ceux avec une hémoglobinopathie ou une hémopathie maligne (15). Il semblerait que les allo-Ac se forment plus souvent au cours des premiers épisodes transfusionnels et qu'à partir d'un certain nombre de transfusions, il y ait une sorte de plateau sans surrisque d'allo-immunisation (15).

Après leur formation et au bout d'un certain temps, les allo-Ac présents dans le sang peuvent devenir indétectables pour les tests de dépistage. Ce phénomène d'évanescence est mal compris et ne concerne pas tous les allo-Ac.

Un taux d'évanescence plus important a été reporté pour les Ac dirigés contre les antigènes du système Kell, Kidd et Luthéran (Lua) alors que d'autres Ac comme ceux dirigés contre les antigènes du système RH sont associés à une réponse immunitaire durable. La disparition des allo-Ac peut être rapide après leur induction initiale avec environ un quart des allo-Ac qui peuvent être indétectables dans le mois suivant leur découverte initiale et presque la moitié à 6 mois (2). La réalisation d'une RAI post-transfusionnelle respectant les délais (à faire dans les 1 à 3mois post-transfusion) est donc d'une grande importance.

Même si à ce jour, les mécanismes de l'allo-immunisation ne sont pas encore complètement connus, plusieurs pistes sont à explorer et reprennent les différents acteurs ou étapes de la transfusion.

Le premier acteur est le donneur de sang. En fonction du phénotype du donneur ou des associations phénotypiques rares, il y aura plus ou moins d'incompatibilités antigéniques. Il est aussi important de prendre en compte le potentiel immunogène de l'antigène et la densité sur l'hématie de ce dernier. Certains antigènes sont fortement immunogènes en commençant par RH1 puis KEL1, RH3, RH4, FY1 et JK1. Le potentiel hémolytique des GR peut avoir un impact sur l'allo-immunisation en stimulant le système immunitaire. Le genre peut aussi être un facteur de risque, les GR provenant de donneurs masculins sont souvent plus sensibles à la dégradation liée au stockage, à la fragilité osmotique et à l'hémolyse oxydative (2).

Ensuite il y a le conditionnement du produit sanguin labile (PSL), des fragments de GR et de plaquettes peuvent persister selon le PSL et jouer un rôle dans la réponse immunitaire du receveur.

Des études s'intéressent à l'implication des transformations (notamment l'irradiation), à la durée du stockage d'un CGR sur l'immunogénicité ou encore à la durée entre le prélèvement du sang total et le traitement de la poche mais aucune association avec l'allo-immunisation n'a été trouvée pour le moment (2).

Le dernier acteur de la chaîne à prendre en compte est le receveur. De la même manière que pour le donneur, un phénotype ou une association antigénique rare (selon l'origine géographique) sont à risque d'allo-immunisation (16). Certaines maladies sont plus à risque de développer un allo-Ac comme les syndromes myélodysplasiques ou les hémopathies (notamment thalassémie et drépanocytose) qui nécessitent des transfusions répétées. Un autre facteur de vulnérabilité retrouvé concerne l'état inflammatoire, ainsi les patients présentant une maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse ont un risque augmenté d'allo-immunisation. Le fait d'avoir une maladie auto-immune tel qu'un lupus érythémateux disséminé ou une polyarthrite rhumatoïde est aussi un facteur de vulnérabilité. Il semble aussi y avoir une association forte entre un test de Coombs direct positif (donc la présence auto-Ac) et la présence d'allo-Ac anti-érythrocytaires (2).

D'autres facteurs semblent à l'inverse être protecteurs comme le fait d'avoir une immunodépression (patient sous chimiothérapie, en aplasie médullaire ou sous immunosuppresseurs) ou d'avoir été transfusé pendant l'enfance (2).

Le risque majeur de l'allo-immunisation, c'est l'hémolyse post-transfusionnelle avec une élimination prématurée des GR transfusés. Cet événement indésirable n'est pas systématique.

À la suite d'un épisode transfusionnel, il est recommandé de réaliser une RAI dans les 1 à 3 mois. Ce délai permet de détecter un potentiel allo-Ac avant sa disparition de la circulation sanguine. Le délai moyen d'évanescence varie selon les Ac mais la majeure partie d'entre eux sont encore détectables au bout d'un mois (2). En pratique, cet examen n'est pas toujours réalisé chez les patients ou n'est pas réalisé dans les bons délais. Le risque est alors une sous-estimation du risque d'allo-immunisation post-transfusionnelle.

Afin de prévenir l'allo-immunisation, l'utilisation de la transfusion doit se faire de manière raisonnée et réfléchie en fonction de la sévérité de l'anémie ou thrombopénie et de son retentissement.

### **3. Transfusion**

#### **a) Généralités**

En France, les PSL sont exclusivement issus de donneurs bénévoles. L'établissement français du sang (EFS) a le monopole pour la gestion de ces derniers en commençant par le prélèvement, la préparation, la qualification biologique et la distribution aux établissements de santé. Le rapport annuel d'activité de l'EFS de 2022 indique que la majorité des dons concernait du sang total et on comptait 1 545 814 donneurs pour 2 702 432 dons (17). La gestion des PSL est cruciale car elle se base sur le don et fonctionne en autosuffisance.

Les PSL sont préparés : soit à partir de sang total, soit à partir d'un prélèvement d'aphérèse. Le sang total subit une étape de centrifugation qui permet la séparation des différents constituants du sang puis, ils sont conditionnés pour stockage. Le prélèvement d'aphérèse permet de sélectionner dans le sang du donneur les éléments d'intérêts. On

recueille alors un ou plusieurs composants sanguins du donneur avec restitution des autres constituants du sang.

Les PSL (hors MCGST) font l'objet d'une déleucocytation. Cette action vise à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes avec un contenu maximal en leucocytes inférieur ou égal à  $1 \times 10^6$  globules blancs par PSL (et jusqu'à  $1 \times 10^4$  globules blancs pour les PFC homologues). La déleucocytation permet de se prémunir du risque de transmission de certains agents infectieux, de l'allo immunisation anti-HLA et d'améliorer la tolérance transfusionnelle.

Il est possible de transformer les PSL pour en modifier la qualité ou la quantité. Pour les transformations touchant à la quantité, le but est essentiellement de réaliser des unités pédiatriques. Pour celles touchant à la qualité, on retrouve par exemple l'irradiation qui a pour but de prévenir la réaction « greffon contre l'hôte ». Elle est indiquée chez les patients porteurs d'un déficit immunitaire, avant ou pendant un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH), chez les patients traités par greffe de CSH (GCSH) autologues ou allogéniques et pour les transfusions issues d'un don dirigé intrafamilial. Il est également possible de réaliser une déplasmatisation afin de réduire la quantité de protéines plasmatiques pour les personnes avec un déficit en immunoglobuline (Ig) de type A avec Ac anti-IgA dans le plasma et ceux aux antécédents de réactions transfusionnelles anaphylactiques majeures. La cryoconservation permet d'allonger le délai de conservation les PSL ayant des groupes sanguins rares ou des associations phénotypiques rares (6).

## b) Les PSL

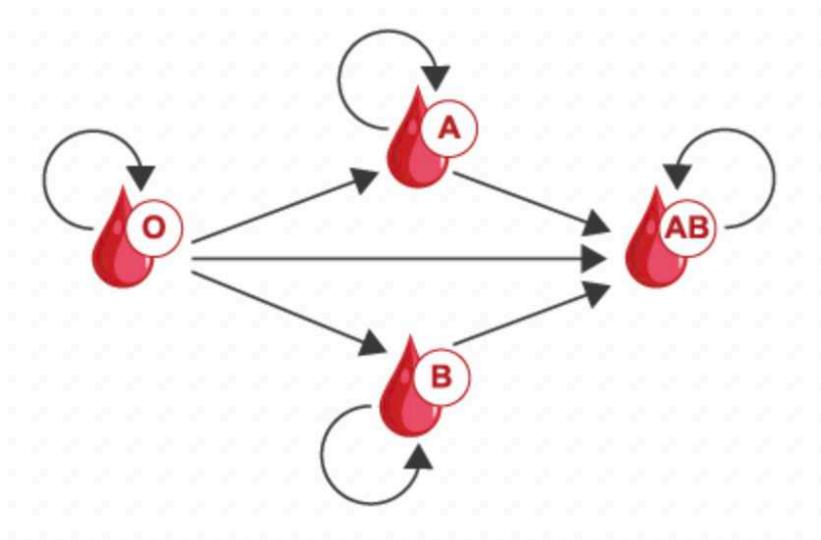
### 1) Les concentrés de globules rouges

Les CGR sont préparés à partir de sang total prélevé sur anticoagulant que l'on centrifuge pour soustraire le plasma ainsi que les plaquettes et auquel on ajoute un conservateur.

Ce conservateur est une solution composée de chlorure de sodium, d'adénine, de glucose et de mannitol. Les CGR sont maintenus entre +2° et +6° et conservés pendant une durée maximale de 42 jours. Dans le service clinique, la transfusion de CGR doit débuter impérativement dans les 6 heures après réception du produit. Le CGR doit répondre à certaines caractéristiques comme un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 40 g et un hématokrite compris entre 50 et 70 %.

Des recommandations sont faites concernant les seuils transfusionnels, ainsi il est recommandé de transfuser une personne sans antécédent particulier avec une hémoglobine inférieure ou égale à 7 g/dL. Pour les personnes symptomatiques le seuil peut être élevé à 8 g/dL sauf en cas d'antécédents cardiovasculaires (une insuffisance coronarienne aiguë ou avec une insuffisance cardiaque) où celui-ci sera parfois fixé à 10 g/dL d'hémoglobine (6).

Lors de la transfusion, il est important de suivre des règles de compatibilité notamment avec le respect du phénotype ABO-RH1 : le but étant de ne pas apporter d'antigène correspondant aux Ac du receveur. Ainsi, un CGR de groupe A peut-être donné aux patients de groupe A et AB (Figure 9).



**Figure 8** - Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de CGR

Illustration de Pitte, M. (2019).

## 2) Les concentrés plaquettaires

Les concentrés plaquettaires (CP) sont de deux sortes : les CP issus d'aphérèse (CPA) et le mélange de concentrés plaquettaires standards (MCPS). Le CPA est issu de l'extraction de plaquettes chez un seul donneur. Les MCPS proviennent de différents dons (12 au maximum) de même groupe sanguin ABO. Ils sont obtenus à partir de la couche leuco-plaquettaire. Le contenu en plaquettes des CPA doit être supérieur ou égal à  $2 \times 10^{11}$  plaquettes et celui des MCPS supérieur ou égal à  $1 \times 10^{11}$  plaquettes. Les CP sont conservés sous agitation continue à une température régulée entre 20°C et 24°C pendant maximum 7 jours (18). La transfusion de CP se base sur le poids du patient avec une posologie de 0,5 à  $0,7 \times 10^{11}$  par 10 kg pour un adulte (19).

Lors de la transfusion de CP, il est conseillé de respecter dans la mesure du possible la compatibilité ABO. Même s'il n'existe pas d'Ac naturels dirigés contre les plaquettes, il

est possible que les CP contiennent des fragments de membranes de GR portant des antigènes.

Chez la femme en âge de procréer, lorsque la transfusion de plaquettes RH : 1 est inévitable, une administration d'immunoglobuline anti-D doit être effectuée. Concernant les seuils de transfusion, ils varient en fonction de la présence ou non d'un saignement, de la pathologie, de la nécessité de faire un geste invasif et de la nature de ce dernier.

### 3) Plasma thérapeutique

Il existe 4 types de plasma thérapeutique homologues : le plasma frais congelé (PFC) traité par solvant-détergent (PFC-SD), le PFC traité par amotosalen (PFC-IA), le PFC sécurisé par quarantaine (PFC-Se) et le plasma lyophilisé (PLYO).

Le PFC-SD est issu d'un mélange de plasma d'aphérèse de 100 donneurs de même groupe sanguin ABO. C'est un plasma viro-atténué par un solvant et un détergent. Le PFC-IA est un préparé à partir d'un plasma unitaire traité par amotosalen (un psoralène) puis illuminé par UVA. Cette action a pour but de bloquer l'ADN et l'ARN des agents pathogènes et des leucocytes les empêchant de fonctionner et de se répliquer. Il est contre-indiqué chez les personnes allergiques aux psoralènes. Le PFC-Se est issu d'aphérèse ou de sang total. Il est conservé congelé pendant minimum 60 jours. Cette durée est censée couvrir la période de séroconversion des virus faisant l'objet d'un dépistage systématique. Une fois les 60 jours passés, sa délivrance est tout de même soumise à une nouvelle vérification de la conformité des examens biologiques.

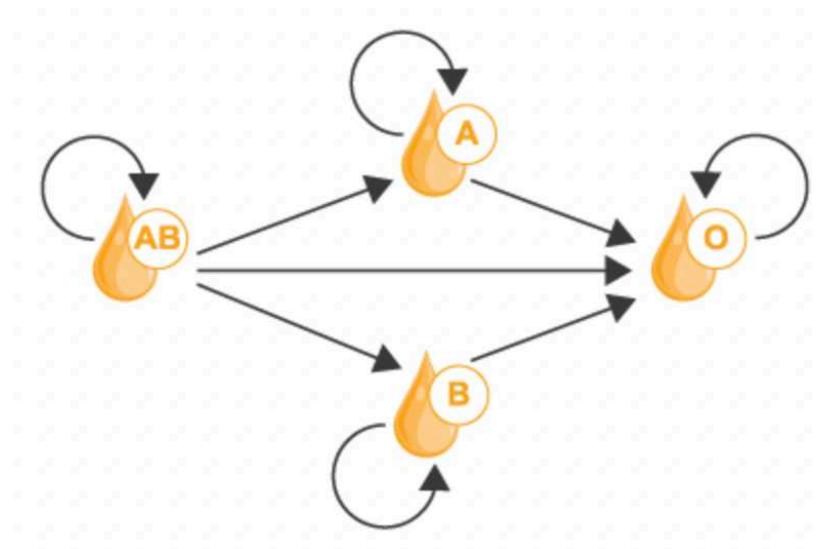
Le PLYO est un plasma lyophilisé produit à partir d'un plasma traité par amotosalen. Il est initialement destiné aux unités militaires déployées à l'étranger. Plus récemment, ses

indications ont évolué. Il est dorénavant utilisable pour les hémorragies massives en préhospitalier dans les transports médicalisés ou en intra-hospitalier en attendant la décongélation du PFC (20). La durée maximale de conservation après lyophilisation est de 2 ans.

Aucune étude ne démontre la supériorité d'une préparation plutôt qu'une autre en terme d'efficacité (21). Les PFC sont conservés à une température de  $-25^{\circ}$ . La durée de conservation des PFC-IA et PFC-SD est de 1 an alors que le PFC-Se est conservé 3 ans. Leur congélation permet la conservation des propriétés biologiques de coagulation.

La transfusion de PFC est indiquée dans des situations de trouble de la coagulation comme dans les chocs hémorragiques, en cas de coagulation intravasculaire disséminée, de microangiopathies thrombotiques, en cas de surdosage grave en anti-vitamine K (avec absence de concentrés de complexe prothrombinique disponibles), dans certaines situations de neurochirurgie ou de chirurgie cardiaque (21).

Les règles de transfusion pour les PFC sont en miroir avec celles pour la transfusion des CGR. Il est question ici de ne pas apporter d'Ac correspondant aux antigènes portés par les GR du patient. Il est préférable de transfuser des plasmas isogroupes ABO mais en cas d'indisponibilité, un PFC AB peut être donné peu importe le groupe du receveur et les PFC A et B peuvent être utilisés pour un patient de groupe O (Figure 10). En raison de l'absence de cellules porteuses d'antigènes de groupe sanguin dans le produit, la transfusion de PFC n'est pas associée à un risque d'allo-immunisation érythrocytaire.



**Figure 9** - Règle de compatibilité ABO pour la transfusion de PFC

Illustration de Pitte, M. (2019).

4) Mélange de concentrés de granulocytes issus du sang total

Les mélanges de concentrés de granulocytes issus de sang total (MCGST) permettent la transfusion de granulocytes et en particulier des polynucléaires neutrophiles. Ils sont obtenus à partir de sang total de dons différents et de même groupe ABO. Plusieurs couches leuco-plaquettaires (20 au maximum) sont nécessaires pour une poche de MCGST. Dans une unité, la dose minimale requise de granulocytes est de  $2,0 \times 10^{10}/U$ . Les MCGST sont conservés entre  $+20^{\circ}C$  et  $+24^{\circ}C$  pendant maximum 48h et l'irradiation de l'unité est obligatoire.

La transfusion de MCGST est indiquée chez les patients avec une neutropénie sévère d'origine congénitale ou en sortie d'aplasie et une infection fongique ou bactérienne avec inefficacité du traitement anti-infectieux. Les patients avec une cellulite de la face ou du

siège avec un risque important d'extension de la nécrose peuvent aussi avoir recours à cette transfusion.

L'allo-immunisation dans le système HLA étant une complication fréquente, une recherche d'Ac anti-HLA doit être effectuée avant toute transfusion de granulocytes. Il y a également un risque d'allo-immunisation avec la présence de GR dans cette préparation.

### c) La transfusion dans les situations d'urgence

En situation d'urgence transfusionnelle, le délai de délivrance des PSL est planifié en fonction de 3 niveaux d'urgence : l'urgence vitale immédiate, avec une délivrance sans délai (immédiate) des PSL ; l'urgence vitale avec l'objectif d'obtenir des PSL en moins de 30 minutes ; enfin l'urgence relative, où les PSL doivent être obtenus dans un délai de 2 à 3 heures.

Lors des transfusions de CGR en urgence, plusieurs données sont à prendre en compte. Tout d'abord, il faut considérer le degré d'urgence de la transfusion et donc le temps disponible pour réaliser les analyses permettant la sécurité transfusionnelle. Ensuite, afin de minimiser autant que possible les évènements indésirables receveurs (EIR), il faut veiller à ne pas apporter au patient des antigènes immunogènes, notamment le RH1 et KEL1 mais surtout, respecter le groupe ABO du patient. Enfin, il convient de prendre en considération le lieu de distribution du PSL et la disponibilité des produits dans le stock de la structure de délivrance.

Ainsi, en l'absence de groupage ABO pour un patient, il est recommandé de transfuser des CGR de groupe O RH1+ KEL-1 sauf pour les femmes (de la naissance jusqu'à la fin de la période de procréation) pour lesquelles on utilisera des CGR RH1-. Si on ne

dispose que d'une détermination de groupe ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL1, il est recommandé de donner des CGR de groupe O mais de phénotype RH-KEL1 compatible (6).

Les deux principaux EIR lors d'une transfusion en urgence sont l'hémolyse intravasculaire aiguë et l'allo-immunisation. L'hémolyse intravasculaire aiguë découle d'un conflit immunologique qui active le complément, entraînant une lyse des GR. Elle peut être causée par la présence d'un allo-Ac.

Concernant l'allo-immunisation, plusieurs études rapportent des prévalences équivalentes à celles de la population générale. Ainsi, la prévalence de l'allo-immunisation des patients transfusés en urgence varie de 2 à 7% (22–25). Ces études montrent également que, malgré la présence potentielle d'Ac anti-érythrocytaires au moment de la transfusion, les patients ne présentent pas plus d'hémolyse intravasculaire aiguë (23–25).

Il apparaît aussi qu'en l'absence d'antécédent transfusionnel et de grossesse, le risque d'allo-immunisation reste faible (24). Ces résultats montrent que la balance bénéfice/risque lors des transfusions en urgence immédiate penche vers l'utilisation de CGR de groupe O avec une adaptation du phénotype RH1.

L'émergence de nouvelles thérapies ciblées, telles que les anti-CD38, offre de nouvelles perspectives thérapeutiques. Cependant, ces avancées ont un impact sur la gestion transfusionnelle des patients.

## **C. Anti-CD38**

### **1. Généralités**

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par un trouble de la prolifération des plasmocytes malins dans la moelle osseuse. Bien qu'il ne représente que 1% de tous les cancers, le MM se classe en deuxième position dans les hémopathies malignes derrière le lymphome non hodgkinien. Son incidence est de 5 cas pour 100 000 dans le monde occidental et plus du double dans la population afro-américaine. Cette pathologie, à prédominance masculine, concerne en particulier le sujet âgé. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 66-70ans (26). Le MM est une maladie incurable néanmoins l'évolution des outils diagnostiques et des thérapeutiques n'ont fait qu'accroître la survie relative des patients qui est maintenant de plus 50 % à 5 ans (28). En comparaison, la survie à 5 ans dans les années 90 atteignait seulement les 30 % (26). L'arrivée de l'immunothérapie, et en particulier du daratumumab, a fait évoluer la prise en charge thérapeutique des patients avec une amélioration de la survie sans progression.

### **2. Le CD38**

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire de type II composée d'un long et unique domaine extracellulaire C-terminal, d'un segment transmembranaire et d'un court domaine intracytoplasmique N-terminal. Cette glycoprotéine, dans sa fonction de récepteur, est impliquée dans le déclenchement de signaux d'activation et de prolifération cellulaire sans restriction de lignée.

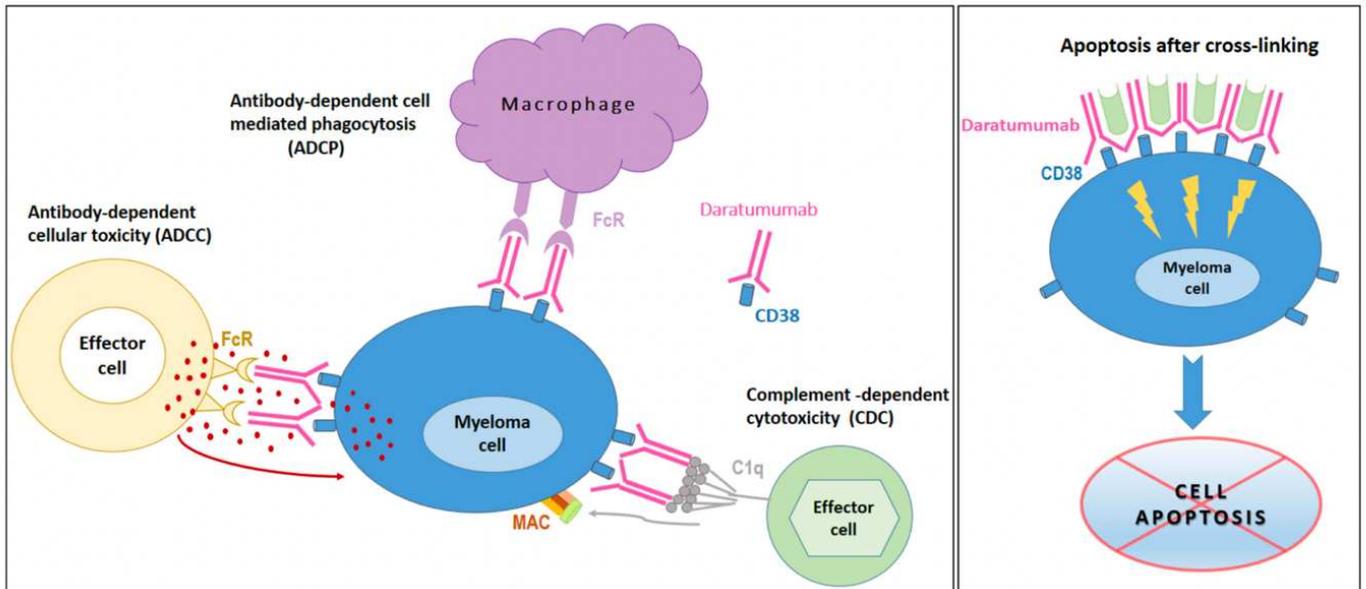
Elle agit également comme ectoenzyme dans le catabolisme du nicotinamide adénine dinucléotide. Ceci va avoir pour effet d'entraîner la synthèse d'adénosine qui diminue l'activité antitumorale des lymphocytes T CD8+ et favorise l'expansion des lymphocytes T CD4+ ainsi que les cellules suppressives dérivées de la moelle (28–30). Le CD38 est présent à un faible niveau d'expression sur les tissus non hématopoïétiques et sur les cellules hématopoïétiques exemptées de malignité comme les plaquettes et les érythrocytes (31,32). Il est en revanche plus largement retrouvé sur les plasmocytes malins (30) puis à la surface des cellules NK, lymphocytes T et B. On le retrouve aussi au niveau de certains organes comme le cerveau, la prostate, le pancréas, le muscle strié et les yeux (32). Son rôle clé dans la survie cellulaire et sa surexpression sur les plasmocytes malins en fait une cible de choix pour les immunothérapies anticancéreuses.

### **3. Le daratumumab**

Le daratumumab (Darzalex®) est un Ac monoclonal humain de type IgG1 kappa dirigé contre la protéine de surface CD38. Il se lie au seul domaine extracellulaire du CD38 présent sur les plasmocytes clonaux, entraînant une inhibition de la prolifération de ces plasmocytes ainsi que leur destruction par des phénomènes d'apoptose et de médiation immunitaire.

Parmi ces mécanismes d'action, on distingue la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), la phagocytose cellulaire dépendante des Ac (ADCP), la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC). Il peut également induire l'apoptose des plasmocytes malins via la réticulation, avec l'effet « cross-linking » (33) (Figure 10). Le daratumumab peut inhiber directement la fonction enzymatique du CD38 ce qui va entraîner une diminution du taux d'adénosine.

Cette action immunomodulatrice va diminuer les lymphocytes T CD4+ ainsi que les cellules suppressives dérivées de la moëlle. En parallèle, il va se produire une augmentation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques conduisant à un changement du microenvironnement de la moelle avec une mobilisation du système immunitaire contre les cellules malignes (28,30,33).



**Figure 10** - Mécanismes d'action du daratumumab

Illustration tirée de l'article de Dima D et al. (30) évaluant le daratumumab comme traitement du MM. Cette illustration reprend les 4 mécanismes d'action principaux : ADCC, ADCP, CDC et l'apoptose par cross-linking.

#### 4. Indications

Le daratumumab est indiqué chez les patients atteints de MM aussi bien en monothérapie qu'en association avec des schémas thérapeutiques standards selon le stade de la maladie. La monothérapie est indiquée pour les patients où le MM est en rechute et réfractaire et pour lesquels il y a une progression de la maladie lors du dernier traitement.

Le daratumumab associé à la dexaméthasone est aussi prescrit en bithérapie avec le lénalidomide ou le bortézomib chez des patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. Chez certains patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches, il est indiqué en première ligne en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone.

Enfin, il peut aussi être associé au bortézomib, au thalidomide et la dexaméthasone pour les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches (34–37). Il est également recommandé chez les patients nouvellement diagnostiqués pour l'amylose à chaînes légères en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (38).

Outre son rôle important dans les nouvelles stratégies thérapeutiques du MM, des études sont en cours pour évaluer son indication dans d'autres hémopathies malignes telles que le syndrome myélodysplasique, les lymphomes non Hodgkiniens (notamment dans le lymphome plasmablastique), la leucémie aiguë lymphoblastique et lymphoïde chronique. Il serait également envisageable de l'utiliser dans certaines maladies auto-immunes ainsi que dans les cancers solides du rein, de la prostate et de la vessie (30).

## **5. Administration**

Le daratumumab est administré en intraveineuse (IV) (28). La première injection étant la plus longue avec une durée médiane de 7h, les perfusions suivantes sont plus courtes, 3h puis environ 1,5h (30). La posologie recommandée est de 16 mg/kg de masse corporelle.

Depuis 2021, une administration sous cutanée (SC) du daratumumab est possible (39). L'injection SC se fait au niveau de l'abdomen dans la région péri-ombilicale sur une peau

saine en alternant les sites d'injections. L'administration dure environ 3 à 5 minutes ce qui réduit considérablement le temps d'injection (37).

La posologie est de 1800mg en solution injectable. Le schéma d'administration reste le même que pour le voie IV.

## **6. La pharmacocinétique du daratumumab**

La pharmacocinétique n'est pas vraiment affectée par l'âge (entre 31 et 84 ans) ou le sexe (28). Les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée n'ont pas besoin d'ajustement de posologie (30). La demi-vie estimée basée sur la clairance médiée par la cible est d'environ 18 jours (28).

## **7. Isatuximab**

L'isatuximab (Sarclisa®) est un Ac monoclonal chimérique anti-CD38 de type IgG1 kappa qui a des mécanismes d'actions semblables au daratumumab. En effet, il utilise également la CDC, ADCC et ADCP pour détruire les plasmocytes malins mais la contribution des différents mécanismes diffère entre l'isatuximab et le daratumumab (Tableau 3).

L'isatuximab peut induire l'apoptose sans réticulation contrairement au daratumumab ce qui peut s'expliquer par un ciblage différent des épitopes sur le CD38 (33). Il est indiqué dans le MM en rechute et réfractaire en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone après un traitement antérieur au cours duquel la maladie a progressé. La posologie est de 10mg/kg de poids corporel. Il est administré en intraveineuse avec un délai de perfusion plus court, environ 1h la première perfusion puis 30 minutes, ce qui améliore la tolérance (40). Il est aussi disponible par voie orale.

**Tableau 3 - Différence de pharmacocinétique entre le daratumumab et l'isatuximab**

<b>Ac monoclonal</b>	<b>Daratumumab</b>	<b>Isatuximab</b>
<b>Origine</b>	IgG kappa humain	IgG kappa chimérique
<b>CDC</b>	+++	+
<b>ADCC</b>	++	++
<b>ADCP</b>	+++	Non déterminé
<b>Apoptose directe</b>	-	++
<b>Apoptose via cross linking</b>	+++	+++
<b>Modulation de la fonction ectoenzyme</b>	+	+++

Tableau extrait et traduit de l'article de Niels W. C. J. van de Donk et al. (33)

## **8. Effets indésirables**

Le daratumumab a un profil de sécurité satisfaisant avec l'absence d'effets indésirables dose-dépendante (13). Qu'il soit administré en monothérapie ou en association, les effets indésirables sont pour la plupart des réactions liées à la perfusion (RLP). On classe selon 4 grades la sévérité des effets indésirables (Tableau 2). Ces RLP surviennent plus fréquemment lors de la première perfusion (la plus longue) avec une sévérité de grade 1 à 2 (33). Aucune RLP de grade 4 n'a été observée pour le moment (39). Parmi les RLP les plus fréquentes, on retrouve la fatigue, les nausées, vomissements, la diarrhée, la fièvre, une toux, des infections des voies respiratoires supérieures, l'hypertension (30,38,42). La neutropénie est l'évènement hématologique le plus fréquent suivi de la thrombopénie et de l'anémie (28).

Il est possible de réduire ces effets indésirables par une prémédication (antalgiques, antihistaminiques, corticoïdes) ou sinon par l'administration de daratumumab avec des temps de perfusion plus longs ou en dose fractionnée.

Plus récemment, il a été mis en évidence que le daratumumab était à l'origine d'une réactivation du virus de l'hépatite B et d'un risque de pancréatite chez certains patients (39,43).

**Tableau 4 - Classification de Ring et Messmer sur la sévérité des effets indésirables**

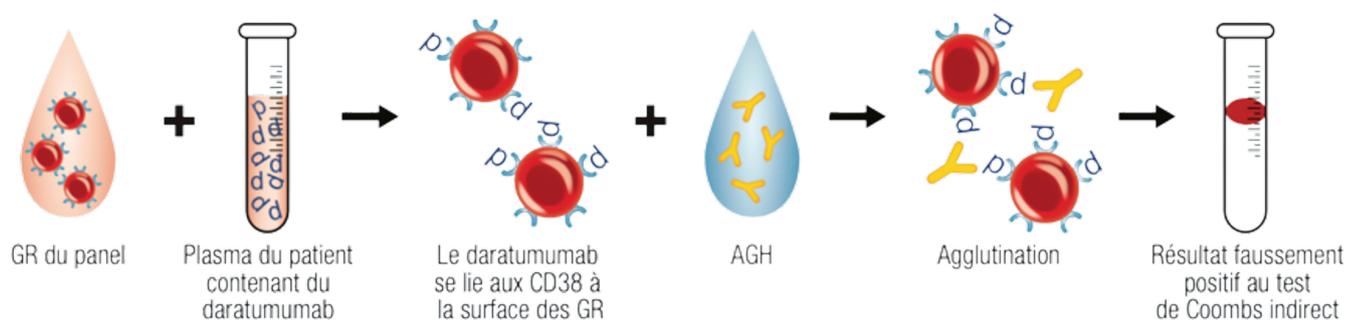
<b>Grade</b>	<b>Clinique</b>
<b>I</b>	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
<b>II</b>	Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
<b>III</b>	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique (les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle)
<b>IV</b>	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Outre, les effets indésirables des anti-CD38, ils présentent également une interférence sur certains tests pré-transfusionnels.

## D. Transfusion des patients sous anti-CD38

### 1. Interférence des anti-CD38 sur les tests pré-transfusionnels

Les anti-CD38 sont capables de se lier au CD38 présent à la surface des hématies. En présence d'AGH, il se produit une réaction d'agglutination non spécifique. En effet, le daratumumab et l'isatuximab, en tant qu'IgG, ont leurs isotypes reconnus par l'AGH (Figure 11). L'AGH est utilisée dans les tests pré-transfusionnels tels que la RAI et l'EDC.



**Figure 11** - Test de Coombs indirect chez un patient traité par daratumumab

*TIA (test indirect à l'antiglobuline AGH (Antiglobuline humaine) d (daratumumab*

Illustration proposée par le laboratoire Janssen dans son document intitulé « Comprendre l'interférence du daratumumab avec les examens immuno-hématologiques » disponible sur le site de l'ANSM rubrique daratumumab.

Les GR du panel sont mis en contact avec le plasma du patient sous daratumumab. Ce dernier se fixe sur le CD38 à la surface des GR tests. On ajoute l'AGH qui va se lier au daratumumab. Une hémagglutination est alors visible la RAI mais elle ne correspond pas à la détection d'un allo-Ac.

L'interférence des anti-CD38 entraîne une pan-réactivité aspécifique des hématies tests rendant un résultat faussement positif. De plus, cette réaction peut masquer la présence d'un allo-Ac d'intérêt transfusionnel.

Cette interférence peut persister jusqu'à 6 mois après l'arrêt du daratumumab. L'intensité de l'agglutination est dose-dépendante mais en pratique la réaction reste d'intensité faible (44).

Il est important de noter que la détermination des groupes sanguins ne sont pas affectées par les anti-CD38.

Afin de prendre en charge dans les meilleurs délais et conditions les examens pré-transfusionnels des patients sous anti-CD38, il est essentiel que les patients et médecins signalent sa prise au laboratoire. En effet, à la suite de la détection de l'interférence médicamenteuse, un traitement des hématies servant à la RAI et à l'EDC est nécessaire.

## **2. Différence entre le daratumumab et l'isatuximab**

Le daratumumab et l'isatuximab, deux anti-CD38, interfèrent tous les deux avec la RAI. Mais si le daratumumab cause une agglutination et donc une interférence dans la RAI dans 100% des cas, l'isatuximab lui n'interfère que dans deux tiers des cas. Cette différence s'explique dans la liaison au CD38 qui diffère entre le daratumumab et l'isatuximab. Ces deux anti-CD38 ont une cinétique de liaison similaire mais leur site de liaison sur le CD38 est différent. Il semble qu'in vitro, le site de liaison de l'isatuximab est masqué et qu'une certaine conformation ou des cofacteurs (non identifiés) soient nécessaires à sa liaison au CD38. Il n'y a pas de moyen de prédire l'interférence de l'isatuximab puisque pour l'instant aucun facteur de risque ethnique, raciale ou lié au sexe n'a été identifié (45).

### 3. La stratégie actuelle face aux anti-CD38

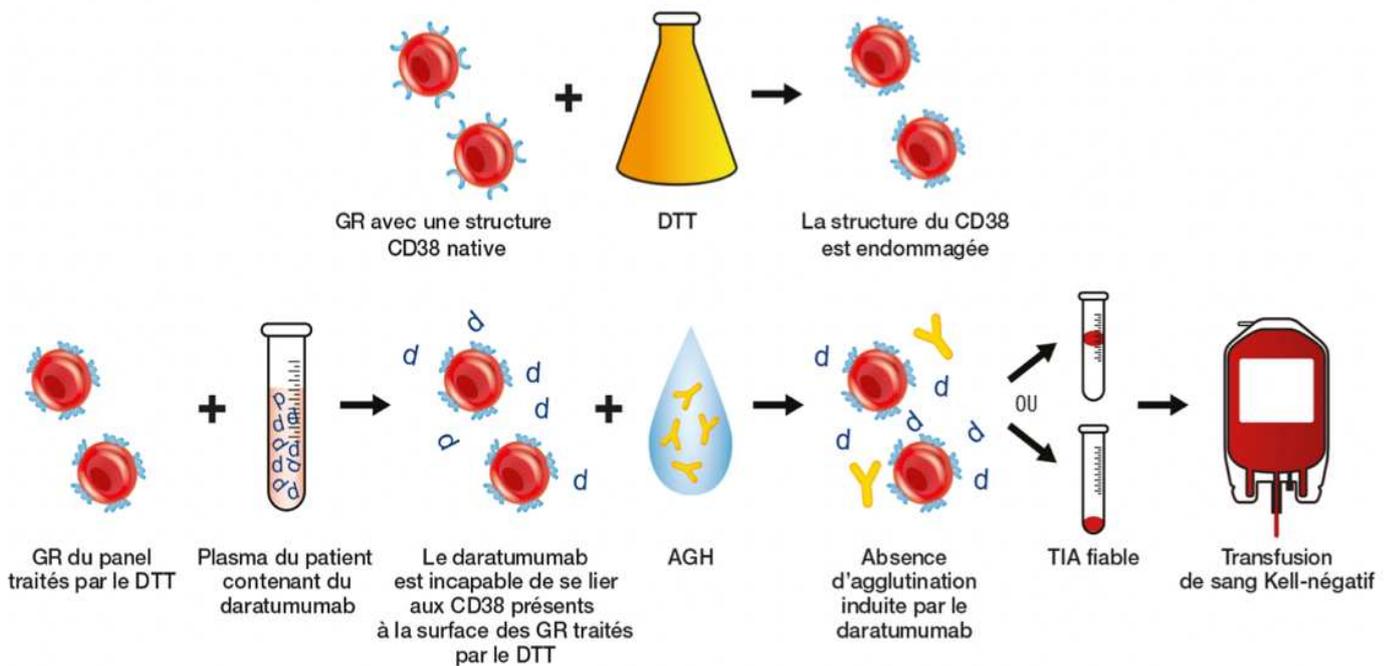
#### a) DTT

Le dithiothréitol (DTT) est un agent chimique permettant de réduire les ponts disulfures et de dénaturer les protéines. Ainsi, le traitement au DTT des hématies tests dénature le CD38 et empêche la liaison du daratumumab. Le traitement des hématies de panel au DTT pour la réalisation d'une RAI est une méthode validée au niveau international (46).

#### La méthode

La technique se base sur une solution de DTT pH8 0,2M. Afin de contrôler si le traitement des hématies au DTT est efficace, il est possible d'utiliser des hématies témoins portant les antigènes KEL1, RH1 et FY1. Elles servent de contrôle en vérifiant que le traitement DTT a dénaturé l'antigène KEL1 tout en préservant les antigènes RH1 et FY1. Après différentes étapes de lavage et d'incubation, les hématies tests sont prêtes pour réaliser la RAI sans risque d'interférence avec un anti-CD38 (Figure 12).

Le panel d'hématies traitées au DTT n'est à ce jour pas commercialisé et la technique n'est pas automatisable. Ainsi, une préparation manuelle du panel est nécessaire. Il est possible de le stocker pendant 3 semaines à +4°C.



**Figure 12** - Traitement des hématies tests avec le DTT puis réalisation d'une RAI

Illustration proposée par le laboratoire Janssen dans son document intitulé « Comprendre l'interférence du daratumumab avec les examens immuno-hématologiques » disponible sur le site de l'ANSM rubrique daratumumab.

### La méthode OSAKA

Dans cette méthode, le DTT pH 7.3 est utilisé à 0,01 mol/L. Ce dosage en DTT ainsi que la préparation différente des hématies tests (temps de centrifugation et lavage différents) permettent de ne pas dénaturer l'antigène KEL1. Cette méthode nécessite un temps plus court de réalisation. Toutefois, son étude a montré que cette technique ne permettait pas la détection d'Ac anti-KEL1 de faible titre (47,48).

## Avantages

La méthode utilisant du DTT pH 8 0,2M est validée au niveau international et est fréquemment utilisée dans les laboratoires d'immuno-hématologies. En comparaison avec les autres méthodes disponibles pour lutter contre l'interférence médicamenteuse des anti-CD38, elle est bon marché, facile à appliquer et fiable (8).

## Inconvénients

Une des propriétés du DTT est de dénaturer les protéines. Il entraîne donc la destruction d'antigènes dont certains sont d'une grande importance en transfusion car hautement immunogènes. Ainsi, le traitement au DTT détruit totalement les antigènes suivants : Kell (KEL), Landsteiner-Wiener (LW), Dombrock (DO), Indian (IN), John Milton Hagen (JMH) et Knops (KN). Et partiellement les antigènes : YT1 (système Cartwright), Lutheran (LU), l'antigène MER2 et l'antigène CROM. Les Ac correspondants ne sont alors pas détectés. Tous les antigènes du système Kell étant détruits par le traitement au DTT, il convient de transfuser avec un CGR KEL-1, les patients dépourvus de l'antigène KEL1 et ceux possédant un Ac anti-KEL1 (46).

La technique au DTT n'est pas compatible avec les délais de transfusion en urgence. Le laboratoire doit avoir l'information que le patient est sous anti-CD38 afin d'appliquer la bonne procédure. En effet, si on part du principe que le laboratoire n'a pas le renseignement que le patient est sous anti-CD38, une première RAI est réalisée. Une panagglutination rend ininterprétable la RAI. Dans un second temps, un traitement au DTT est alors réalisé sur la RAI. Il faut en moyenne 2 heures pour réaliser cette procédure et 4 heures pour identifier 1 allo-Ac (46).

De plus, la quantité de plasma nécessaire pour réaliser la RAI chez un patient sous anti-CD38 est plus importante en raison de la nécessité de travailler avec le panel d'hématies témoins.

#### b) Place du phénotype étendu

Actuellement, le traitement au DTT a permis de s'affranchir de l'interférence des anti-CD38 mais cette méthode a des limites. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer systématiquement un phénotype étendu avant l'introduction d'un anti-CD38. Cette stratégie a pour objectif d'avoir des données pré-transfusionnelles utilisables en situation d'urgence. Il est alors possible de délivrer des CGR phénocompatibles RH-KEL mais également compatible avec le phénotype étendu dans la mesure de leur disponibilité. Cette précaution vise à diminuer le risque d'allo-immunisation et d'hémolyse intravasculaire aiguë.

Cette technique sérologique a un faible coût (comparée aux techniques de génotypage). Les réactifs sont facilement disponibles. Elle est régulièrement réalisée dans les laboratoires d'immuno-hématologies. Néanmoins, elle n'est pas réalisable chez un patient récemment transfusé.

#### c) Génotypage

Lorsqu'il n'est pas possible de faire le phénotype étendu par technique sérologique, une des alternatives est la réalisation d'un génotypage. Le génotypage érythrocytaire est une technique qui consiste à étudier les gènes des groupes sanguins au niveau de l'ADN. L'identification des gènes se fait par *polymerase chain reaction* (PCR). En fonction de leur expression, il est possible de prédire la présence ou l'absence de

l'antigène du groupe sanguin. Il existe une bonne corrélation entre le phénotype et le génotype.

### Avantages

Le génotypage n'est pas perturbé par la présence d'une immunoglobuline à la surface des GR. Il peut donc être réalisé chez les patients ayant déjà commencé un traitement par anti-CD38 et surtout chez ceux ayant reçu une transfusion récente. Ainsi, il représente une alternative aux limites du phénotypage. Le génotypage est valable indépendamment des interférences médicamenteuses ou des transfusions.

### Inconvénients

Le génotypage est une technique coûteuse qui est effectuée dans les laboratoires de références (8). Les délais de résultats peuvent être longs et incompatibles avec l'urgence transfusionnelle. Dans de très rares cas, le génotypage n'est pas prédictif du phénotype et le CGR peut ne pas être compatible avec le groupe sanguin du patient (46).

## **4. Les autres méthodes de traitement de la RAI**

Différentes méthodes ont été explorées dans le but de se libérer de l'interférence des anti-CD38 (46,49,50).

Ainsi certains procédés ont pour but de masquer, diminuer ou détruire le CD38 présent à la surface des GR :

- Par un traitement enzymatique des GR par la trypsine ou la papaïne qui clivent le CD38, mais dénaturent certains antigènes. Ces réactifs sont peu coûteux, ils sont faciles d'utilisation (les panels prétraités commercialisés permettent de

s'affranchir du manque de reproductibilité), mais il arrive que l'interférence persiste malgré le traitement.

- L'utilisation d'hématies de sang de cordon ombilical : il y a une diminution de l'expression du CD38 sur les GR du sang de cordon ombilical. Facile à reproduire et sans traitement enzymatique, cette technique n'est pas mise en œuvre dans les laboratoires d'immuno-hématologies en raison de la faible disponibilité des hématies. Elle ne permet pas de détecter tous les Ac, certains antigènes n'étant pas ou faiblement exprimés sur les hématies à la naissance.
- Les GR de phénotype Lu(a-b-) (phénotype In(Lu)) : ils ne sont pas réactifs en présence de l'anti-CD38. C'est un phénotype très rare, les GR sont peu disponibles, cette méthode est donc non réalisable en routine.

D'autres approches reposent sur le blocage du CD38 des hématies tests. Elles impliquent l'utilisation d'Ac anti-CD38 qui ne sont pas reconnus par l'AGH. Ces derniers ne sont disponibles sur le marché car encore à l'étude et nécessitent des validations supplémentaires :

- Anti-CD38 F(ab')<sub>2</sub> fragment et anti-CD38 non humain : qui se lie au CD38 et le masque.
- Anti-CD38 avec IgG anti-humaine monospécifique : concurrente de l'AGH, elle bloque l'anti-CD38 fixé sur les hématies.

Il est possible aussi de neutraliser l'anti-CD38 dans le plasma du patient avant les tests immuno-hématologiques (46).

- Un Ac anti-idiotype : il neutralise l'anti-CD38. Il a une très bonne sensibilité. Il n'est pas commercialisé à ce jour, des études supplémentaires sont nécessaires.

- Un antigène CD38 soluble : il neutralise l'anti-CD38, il est commercialisé et a une très bonne sensibilité mais il se révèle relativement onéreux et avec une durée de conservation courte.

Beaucoup des méthodes présentées ici ne sont pas instaurées en routine car non standardisées, avec des réactifs trop coûteux, une difficulté d'accès aux procédés ou sont encore à l'étude.

## II. Objectif

Notre étude s'intéresse à la prévalence de l'allo-immunisation des patients sous traitement par anti-CD38 et si la réalisation systématique du phénotype étendu à une influence sur la survenue d'allo-Ac.

Les pratiques actuelles tendent à anticiper de potentiels besoins transfusionnels avec la réalisation d'un phénotype étendu systématique avant la mise en route d'un traitement par anti-CD38. Cette mesure vise surtout à avoir des données utilisables dans les situations d'urgences transfusionnelles, étant donné que la méthode au DTT est une technique chronophage. Bien que le recours à des transfusions en urgences soit relativement rare chez les patients atteints de MM, l'allongement des délais a un impact sur leur prise en charge, surtout lors des journées d'hospitalisation au cours desquelles une transfusion est parfois envisagée. Après 7 ans de commercialisation, il est intéressant de voir si les stratégies développées ont toujours leur place.

### III. Matériel et méthode

Notre étude se divise en deux parties : une étude épidémiologique rétrospective et une analyse cas par cas des patients pour lesquels un allo-Ac a été détecté sous traitement anti-CD38.

Le recueil de données a été effectué en juin et juillet 2023. Les patients inclus sont ceux pour lesquels la RAI a été traitée au DTT sur la période du 01/01/2022 au 31/12/2022. Pour ces patients, nous avons recueilli les informations disponibles jusqu'à début juin 2023.

Notre étude s'intéresse à l'historique des test pré-transfusionnels (la réalisation du groupe sanguin, du phénotype étendu et de la RAI) et à la délivrance des PSL (CGR et CP) des patients depuis le début de leur histoire transfusionnelle. Le recueil des données est multicentrique et concerne les patients dont la RAI a été réalisée dans l'un des sites du laboratoire EFS des Hauts-de-France (Amiens, Lens, Lille, Creil, Valenciennes et Saint Quentin). Ces analyses sont soit adressées directement par le service, soit par un laboratoire de 1<sup>ère</sup> intention. Le logiciel Inlog® a permis d'avoir accès aux informations du dossier patient et les patients ont été anonymisés avec leur numéro d'identification.

Les informations recueillies concernent le sexe, l'âge, le groupe sanguin ABO-RH1, phénotype RH-KEL1 et le phénotype étendu, la date d'instauration et le type d'anti-CD38, le nombre de CGR avant et après l'introduction d'anti-CD38, le nombre de transfusion de CP (CPA et MCPS) avant et après l'introduction d'anti-CD38 et enfin la date d'apparition et le type d'allo-Ac.

En ce qui concerne la date d'instauration de l'anti-CD38, cette information est renseignée par les services. Si cette date n'a pas été pas renseignée par le service, il a été décidé de prendre en compte la date de la première RAI où l'interférence due à l'anti-CD38 était visible (panagglutination de la RAI et normalisation ou identification d'un Ac après traitement au DTT).

Nous avons exclu les patients pour lesquels le traitement au DTT n'était pas en relation avec l'interférence d'un anti-CD38 ainsi que ceux pour lesquels les groupes sanguins n'avaient pas été réalisés (aucune allo-immunisation n'a été retrouvée chez ces patients).

### Méthode statistique

L'analyse des données et les statistiques ont été réalisées en langage R (4.3.1) sur RStudio. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif avec les fréquences en pourcentage correspondant. Les variables quantitatives sont décrites avec leur médiane. Les étendues interquartiles des variables et les étendues sont précisées de la sorte [Q1-Q3]; (min-max). Des tests paramétriques ont été utilisés lorsque les conditions d'application étaient vérifiées (ou admises) pour la comparaison des variables catégorielles (test Z des proportions) et continues (test T de Student). Dans le cas contraire, des tests non paramétriques pour les variables catégorielles (test du Khi-2, test exact de Fisher) et continues (test des rangs de Wilcoxon) ont été réalisés. La significativité des tests est retenue pour une p-value inférieure à 5%.

## IV. Résultats

### 1. Données démographiques

Au total, 582 patients ont été inclus dans notre cohorte. L'âge médian des patients est de 70 ans (30-94ans). On retrouve 304 (52%) hommes et 278 (48%) femmes (sex ratio de 1,09) (Tableau 5). La grande majorité des patients sont sous daratumumab (97%) tandis que le reste des patients sont traités par isatuximab (3%). Les patients sont principalement pris en charge pour un MM, à l'exception de 2 patients suivis pour une amylose.

Les patients de notre cohorte sont plus âgés que la population générale ( $p < 0,001$ ). En effet, le MM touche une population plus âgée avec un âge médian des patients au diagnostic de 66 à 70 ans. La répartition du RH3 dans notre cohorte diffère légèrement de celle retrouvée dans la population générale ( $p = 0,046$ ). Pour le reste des données, il n'y a pas de différence significative entre notre cohorte et la population générale ( $p > 0,5$ ) (Tableau 5).

**Tableau 5 - Caractéristiques de la population étudiée**

	<b>Cohorte</b>	<b>Population générale</b>	<b>p-value</b>
<b>Femmes †</b>	278 (48%)	51,7%*	0,057
<b>Hommes †</b>	304 (52%)	48,3%*	
<b>Age (ans) °</b>	70 [62 ; 77]	41,2*	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Groupe ABO †</b>			
A	232 (40%)	43%•	0,399
AB	21 (4%)	4%•	
B	57 (10%)	9%•	
O	272 (47%)	44%•	
<b>Système RH †</b>			
<b>RH1</b>			0,436
Positif	488 (84%)	85%•	
<b>RH2</b>			0,842
Positif	398 (68%)	68%•	
<b>RH3</b>			<b>0,046</b>
Positif	147 (25%)	29%•	
<b>RH4</b>			0,575
Positif	471 (81%)	80%•	
<b>RH5</b>			0,678
Positif	569 (98%)	98%•	
<b>Système KEL †</b>			
<b>KEL1</b>			0,072
Positif	40 (7%)	9%•	
<b>Phénotype étendu †</b>			
<b>JK1</b>			0,624
Positif	284 (76%)	77%•	
<b>JK2</b>			0,263
Positif	268 (71%)	74%•	
<b>FY1</b>			0,384
Positif	198 (64%)	66%•	
<b>FY2</b>			0,246
Positif	302 (81%)	83%•	
<b>MNS3</b>			0,516
Positif	200 (53%)	55%•	
<b>MNS4</b>			0,649
Positif	331 (88%)	89%•	

† variable qualitative : effectifs (pourcentage), test du Khi-2

° variable quantitative : médiane [Q1 ; Q3], test t de Student

\* D'après l'Insee

• D'après *The Blood Group Antigen FactsBook*

## 2. Le phénotype étendu

Dans la pratique, le phénotype étendu est recommandé systématiquement avant mise sous traitement par anti-CD38.

Cependant, dans notre cohorte, chez plus d'un tiers des patients (n= 207 soit 36%) il n'y a pas eu de phénotype étendu réalisé. Parmi ces patients, 133 (64%) ont été transfusés avant mise sous anti-CD38 et 136 (66%) après mise sous anti-CD38. On retrouve également 31 patients (soit 15%) n'ayant reçu aucune transfusion et 93 patients (soit 45%) transfusés avant et après l'administration d'un anti-CD38.

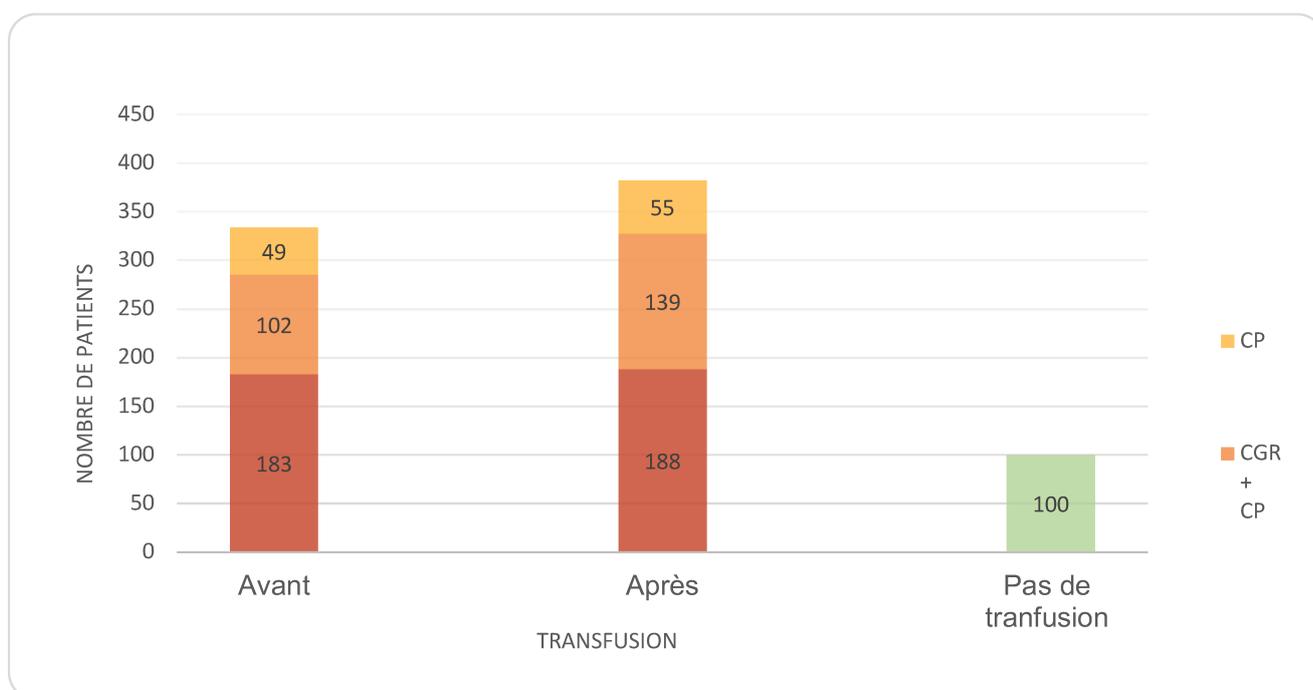
Chez les patients avec un phénotype étendu réalisé (n=375 soit 64%), 174 (46%) patients n'ont pas eu de transfusion avant d'être mis sous anti-CD38 et 129 (34%) n'ont pas eu recours à la transfusion après l'introduction d'un anti-CD38.

La prévalence de l'allo-immunisation chez les patients sans phénotype étendu est de 2,4% (n=5 patients). Cette prévalence est de 3,5% (n= 13 patients) chez les patients pour lesquels un phénotype étendu a été réalisé. Il n'y a aucune association significative entre l'absence de réalisation du phénotype étendu et la présence d'allo-Ac ( $p=0,6$ ).

Chez les patients sans phénotype étendu, les allo-Ac identifiés sont l'anti-RH3, l'anti-KEL3, l'anti-LE1, l'anti-JK1 et l'anti MNS1. Seul, l'anti-JK1 correspond à un antigène du phénotype étendu.

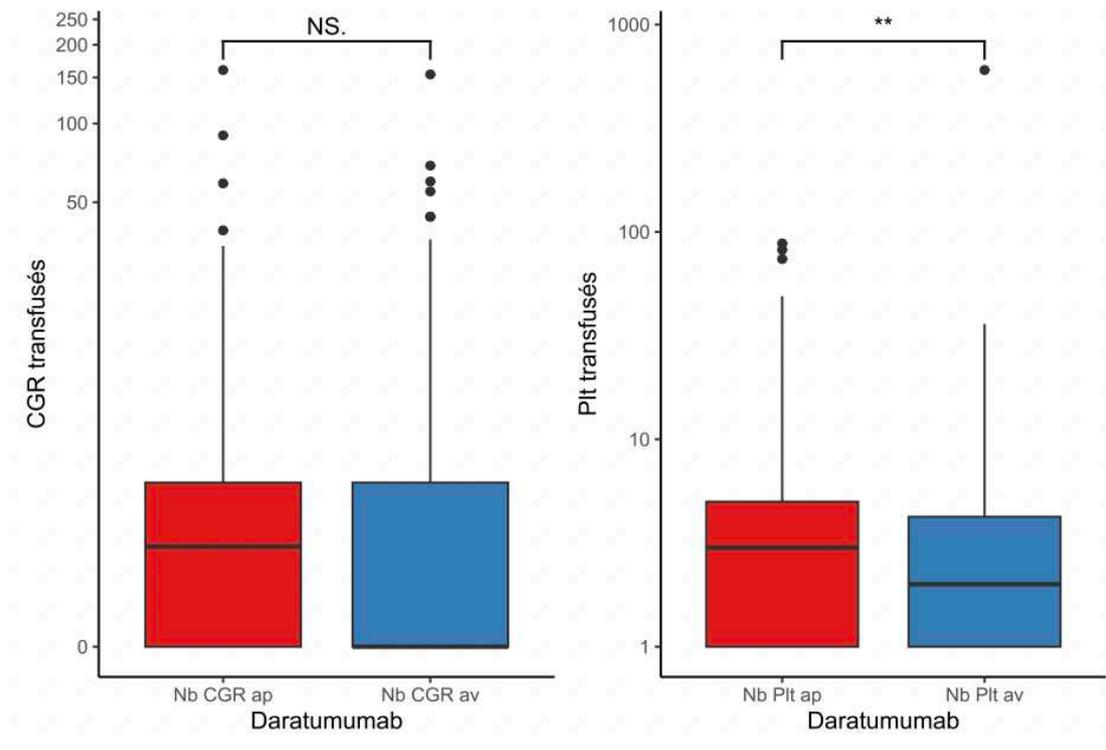
### 3. Les transfusions

Dans l'ensemble de notre étude, 482 patients (83%) ont été transfusés. Avant l'introduction de l'anti-CD38, plus de la moitié des patients (57%, n=334) avait déjà bénéficié d'une transfusion. Après l'introduction de l'anti-CD38, 66% des patients (n=382) ont été transfusés. La proportion de patients transfusés après la mise sous traitement par anti-CD38 est plus importante que celle retrouvée avant l'introduction d'un anti-CD38 ( $p= 0,004$ ). Une partie des patients (n= 100, 17%) n'a pas été transfusée (Figure 14).



**Figure 13** - Patients transfusés en CGR et en CP selon l'introduction de l'anti-CD38

En ce qui concerne les PSL transfusés, on retrouve dans les deux cas, transfusion avant et après mise sous anti-CD38, une majorité de transfusions en CGR. Il n'y a pas de différence significative dans les quantités de PSL transfusés chez les patients avant ou après l'introduction de l'anti-CD38 (Figure 15).



**Figure 14** – Nombre de CGR et plaquettes transfusés par patient avant et après mise sous anti-CD38

#### 4. Les allo-Ac anti-érythrocytaires

##### a) Ensemble des allo-Ac

Au total, 18 patients (3%) de notre cohorte ont au moins un allo-Ac. Pour 12 patients (2%), cet allo-Ac est apparu avant l'introduction d'un anti-CD38 tandis que pour 5 patients (0,8%), l'allo-Ac a été mis en évidence alors qu'ils étaient sous anti-CD38. Il y a également 1 patiente qui a développé un allo-Ac alors qu'elle n'était plus sous anti-CD38. Tous les patients présentant un allo-Ac sont traités par daratumumab pour un MM.

Sur l'ensemble de notre cohorte, on retrouve 25 allo-Ac dirigés contre des antigènes du système RH, KEL, FY, JK, MNS et LE (Tableau 6).

*Tableau 6 - Ensemble des allo-Ac de la cohorte*

<b>Allo-Ac</b>	<b>Nombre</b>
Anti-RH1	2
Anti-RH2	2
Anti-RH3	6
Anti-RH4	1
Anti-RH8	1
Anti-KEL1	2
Anti-KEL3	2
Anti-FY1	2
Anti-JK1	2
Anti-JK2	1
Anti-MNS1	1
Anti-MNS3	1
Anti-LE1	2
<b>Total</b>	<b>25</b>

Dans notre cohorte, 4 patients ont développé plusieurs allo-Ac mais ils font partis des patients allo-immunisés avant l'introduction d'anti-CD38. Aucun des patients avec un ou plusieurs allo-Ac avant l'introduction du traitement n'en a développé d'autres sous anti-CD38.

D'après le Tableau 7, les femmes présentent une proportion plus élevée d'allo-Ac que les hommes ( $p= 0,01$ ). Il y a une association significative entre le groupe sanguin ABO et la présence d'allo-anticorps ( $p= 0,032$ ). Certains groupes sanguins, tels que le groupe B et le groupe O, montrent des différences significatives par rapport à la présence d'allo-anticorps.

Bien que l'on ne retrouve pas de tests significatifs pour le RH, on observe des tendances qui pourraient mériter une attention particulière, notamment pour les antigènes RH1 et RH2. Pour les antigènes KEL1 ainsi que ceux du phénotype étendu, il n'y a pas de différence significative entre les patients allo-immunisés et ceux qui ne le sont pas.

On note que la présence d'allo-anticorps est significativement plus importante chez les patients qui ont reçu une transfusion avant la mise sous anti-CD38 ( $p= 0,024$ ). Toujours avant la mise sous anti-CD38, la transfusion de CGR est associée à la présence d'allo-Ac ( $p= 0,003$ ). Cette association est également présente sur la quantité de CGR administrée chez les patients allo-immunisés ( $p= 0,007$ ) qui est plus importante avec une médiane de 2,5 (1,3-10) unités par patient.

Par ailleurs, on ne montre pas d'association significative entre la transfusion après la mise sous anti-CD38 et la survenue d'allo-immunisation ( $p= 0,11$ ).

**Tableau 7** - Comparaison entre les patients avec un ou plusieurs allo-Ac et la cohorte générale

	<b>Sans allo-Ac</b>	<b>Présence d'un ou plusieurs allo-Ac</b>	<b>p-valeur</b> <sup>2</sup>
	<b>N=564</b> <sup>1</sup>	<b>N= 18</b> <sup>1</sup>	
<b>Sexe</b>			<b>0,01</b>
<b>Femme</b>	264 (47%)	14 (78%)	
<b>Homme</b>	300 (53%)	4 (22%)	
<b>Age</b>	70 (62,77)	72 (67,81)	0,4
<b>ABO</b>			<b>0,032</b>
<b>A</b>	227 (40%)	5 (28%)	
<b>B</b>	18 (3,2%)	3 (17%)	
<b>AB</b>	54 (9,6%)	3 (17%)	
<b>O</b>	265 (47%)	7 (39%)	
<b>RH1</b>			0.054
<b>Positif</b>	476 (84%)	12 (67%)	
<b>RH2</b>			0.2
<b>Positif</b>	388 (69%)	10 (56%)	
<b>RH3</b>			0.3
<b>Positif</b>	145 (26%)	2 (11%)	
<b>RH4</b>			0.8
<b>Positif</b>	457 (81%)	14 (79%)	
<b>RH5</b>			0.3
<b>Positif</b>	552 (98%)	17 (95%)	
<b>KEL1</b>			0.6
<b>Positif</b>	40 (7.1%)	0 (0%)	
<b>JK1</b>			0.5
<b>Positif</b>	275 (76%)	9 (69%)	
<b>JK2</b>			0.4
<b>Positif</b>	257 (71%)	11 (85%)	
<b>FY1</b>			>0.9
<b>Positif</b>	191 (64%)	7 (64%)	
<b>FY2</b>			0.3
<b>Positif</b>	293 (81%)	9 (69%)	
<b>MNS3</b>			0.2
<b>Positif</b>	191 (53%)	9 (69%)	
<b>MNS4</b>			>0.9
<b>Positif</b>	319 (88%)	12 (92%)	

<b>Transfusion avant mise sous anti-CD38</b>			<b>0.024</b>
	319 (57%)	15 (83%)	
<b>CGR</b>			<b>0.003</b>
	270 (48%)	15 (83%)	
<b>Unité de CGR</b>	0.0 (0.0, 4.0)	2.5 (1.3, 10.0)	<b>0.007</b>
<b>Plaquettes</b>			>0.9
	148 (26%)	4 (22%)	
<b>Unité de plaquettes</b>	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.7
<b>Transfusion après mise sous anti-CD38</b>			0.11
	368 (65%)	15 (83%)	
<b>CGR</b>			0.061
	313 (55%)	14 (78%)	
<b>Unité de CGR</b>	1.0 (0.0, 4.0)	2.0 (1.3, 4.0)	0.094
<b>Plaquettes</b>			0.6
	189 (34%)	5 (28%)	
<b>Unité de plaquettes</b>	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 0,7)	0,6
<sup>1</sup> n (%) ; Médiane (IQR)			
<sup>2</sup> Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test			

b) Allo-Ac sous anti-CD38

Sur la période étudiée, 5 patientes (0,8%) se sont allo-immunisées alors qu'elles étaient sous traitement par un anti-CD38. Tous ces patients sont des femmes. L'âge médian est de 74 ans (50-79ans). Elles n'ont développé qu'un seul allo-Ac. Les allo-Ac identifiés sont : l'anti-RH1 (n=1), l'anti-RH3 (n=1) et l'anti-JK1 (n=3).

c) Délai d'apparition des allo-Ac

Le délai d'apparition moyen des allo-Ac par rapport à la dernière transfusion de PSL est de 19,6 jours (7j-43j) (Tableau 8).

**Tableau 8** - Délai d'apparition moyen des allo-AC chez les personnes allo-immunisées sous anti-CD38

<b>Ac anti-érythrocytaire</b>	<b>Durée en jours entre la dernière transfusion de PSL et apparition Ac anti-érythrocytaire</b>
<b>Anti-RH3</b>	13
<b>Anti-JK1</b>	43
<b>Anti-JK1</b>	25
<b>Anti-RH1</b>	10
<b>Anti-JK1</b>	7
<b>Moyenne</b>	19,6

Pour une patiente, il a été mis en évidence un anti-KEL3 alors que la patiente n'était plus sous daratumumab. En effet, les dernières perturbations des tests pré-transfusionnels par le daratumumab remontaient au 15/02/2022 et l'anti-KEL3 a été détecté le 15/11/2022. Pendant cette période, il y a eu plusieurs RAI (mais uniquement des dépistages) qui ne mettaient ni en évidence l'interférence du daratumumab, ni la présence de l'anti-KEL3. Ainsi, l'anti-KEL3 était peut-être déjà présent avant la mise sous anti-CD38 ou même sous anti-CD38 mais non détecté soit par le traitement des hématies du panel au DTT qui dénature les antigènes du système KEL, soit l'antigène KEL3 était absent des différents panels de dépistage de la RAI jusqu'à sa détection.

## **5. Analyse cas par cas des patients**

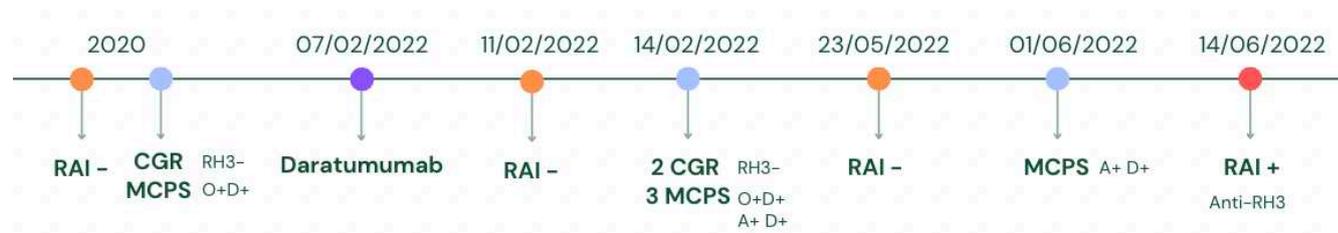
Pour la suite de notre étude, nous allons revenir sur le cas des patientes ayant développés un allo-Ac sous anti-CD38. Nous nous sommes intéressés aux historiques transfusionnels des patientes ainsi qu'à leurs antécédents médicaux.

L'allo-immunisation n'étant pas uniquement causée par la transfusion, nous avons recueilli des renseignements sur les différents facteurs pouvant influencer le risque d'allo-immunisation. Ainsi, nous avons regardé leurs antécédents obstétricaux, de transplantation, de maladie auto-immune et de maladie inflammatoire.

## Patiente A :

**Tableau 9 - Caractéristiques détaillées Patiente A**

ID	4540742914
Sexe	Femme
Age	50
Système ABO	O
Phénotype RH-KEL1	RH: 1,2, -3,4,5 KEL: -1
Phénotype étendu	JK:1,2 ; FY:1, -2 ; MNS: 3,4
Anti-CD38	Daratumumab
Date de début d'administration de l'anti-CD38	07/02/2022
Anticorps anti-érythrocytaire	Anti-RH3
Date de détection de l'anticorps anti-érythrocytaire	14/06/2022
Grossesse	1
Maladie auto-immune	Maladie de Basedow
Maladie inflammatoire	/
Transplantation	/



Cette patiente a été transfusée avec des CGR RH : 3- . Elle a un antécédent de grossesse. On retrouve aussi une maladie de Basedow qui est un potentiel facteur de susceptibilité à l'allo-immunisation.

## Patiente B :

**Tableau 10** - Caractéristiques détaillées Patiente B

ID	4566456277
Sexe	Femme
Age	59
Système ABO	A
Phénotype RH-KEL1	RH: 1,2,3,4,5 KEL: -1
Phénotype étendu	Non réalisé
Anti-CD38	Daratumumab
Date de début d'administration de l'anti-CD38	10/11/2022
Anticorps anti-érythrocytaire	Anti-JK1
Date de détection de l'anticorps anti-érythrocytaire	21/12/2022
Grossesse	1
Maladie auto-immune	/
Maladie inflammatoire	/
Transplantation	/



Cette patiente a été transfusée de 2 CGR pour lesquels le phénotype étendu n'était pas disponible. Elle a un antécédent de grossesse. L'administration de l'anti-CD38 est concomitante à la transfusion des CGR.

## Patiente C :

**Tableau 11** - Caractéristiques détaillées Patiente C

ID	4566248917
Sexe	Femme
Age	79
Système ABO	AB
Phénotype RH-KEL1	RH: 1,2,3,4,5 KEL: -1
Phénotype étendu	JK: -1,2 ; FY:1,2 ; MNS: -3,4
Anti-CD38	Daratumumab
Date de début d'administration de l'anti-CD38	23/08/2022
Anticorps anti-érythrocytaire	Anti-JK1
Date de détection de l'anticorps anti-érythrocytaire	14/06/2022
Grossesse	2
Maladie auto-immune	/
Maladie inflammatoire	/
Transplantation	/

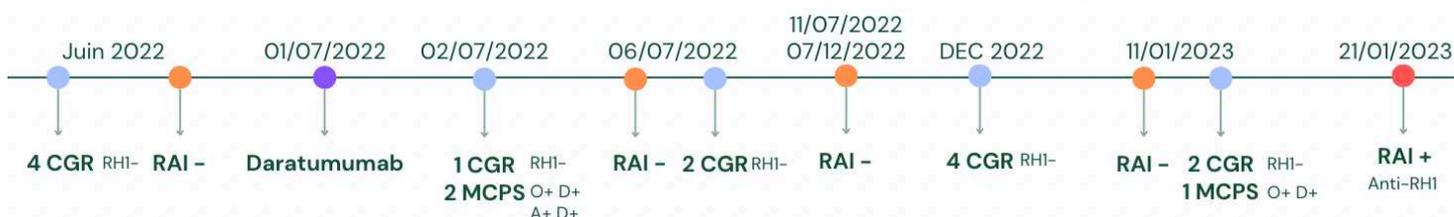


Cette patiente a été transfusée de 2 CGR pour lesquels le phénotype étendu n'était pas disponible. Elle a également eu deux grossesses. L'administration de l'anti-CD38 est concomitante à la transfusion des CGR.

Patiente D :

**Tableau 12 - Caractéristiques détaillées Patiente D**

ID	4564653725
Sexe	Femme
Age	75
Système ABO	O
Phénotype RH-KEL1	RH: -1, -2, -3,4,5 KEL: -1
Phénotype étendu	JK: 1,2 ; FY: 1,2 ; MNS: 3,4
Anti-CD38	Daratumumab
Date de début d'administration de l'anti-CD38	01/07/2022
Anticorps anti-érythrocytaire	Anti-RH1
Date de détection de l'anticorps anti-érythrocytaire	21/01/2023
Grossesse	/
Maladie auto-immune	/
Maladie inflammatoire	/
Transplantation	/

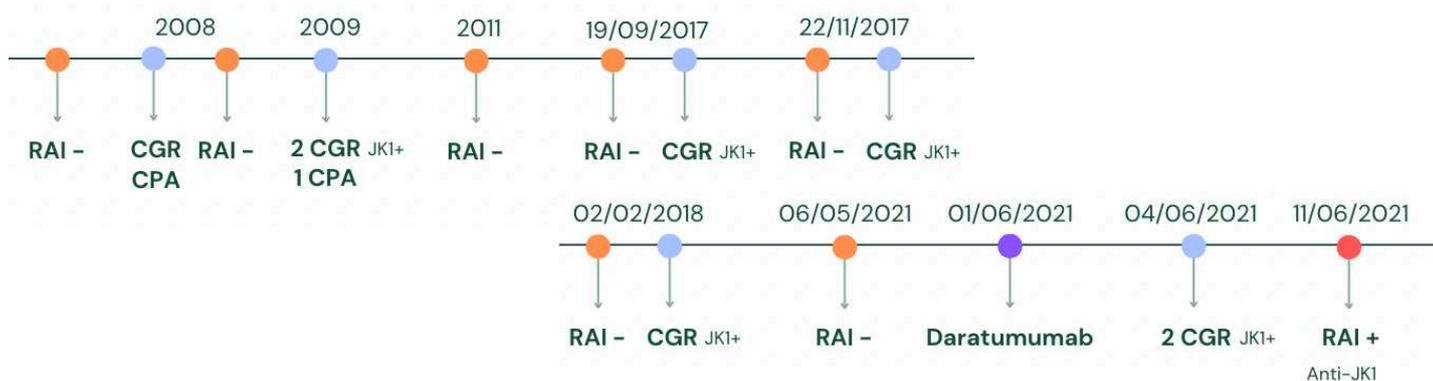


Cette patiente a été transfusée avec des CGR RH : -1. Elle a eu à plusieurs reprises des MCPS RH1+. Dans les antécédents, on ne retrouve pas de grossesse ou de facteurs de susceptibilité à l'allo-immunisation.

Patiente E :

**Tableau 13 - Caractéristiques détaillées Patiente E**

ID	4549685166
Sexe	Femme
Age	74
Système ABO	B
Phénotype RH-KEL1	RH: -1, -2, -3, 4, 5 KEL: -1
Phénotype étendu	JK: -1,2 ; FY: 1,2 ; MNS: 3,4
Anti-CD38	Daratumumab
Date de début d'administration de l'anti-CD38	01/06/2021
Anticorps anti-érythrocytaire	Anti-JK1
Date de détection de l'anticorps anti-érythrocytaire	11/06/2021
Grossesse	1
Maladie auto-immune	/
Maladie inflammatoire	/
Transplantation	/



Cette patiente a été transfusée de nombreuses fois avec des CGR JK1+. A deux occasions, la RAI post-transfusionnelle n'a pas été réalisée dans les délais recommandés, en 2009 et le 02/02/2018. Cette femme présente un antécédent de grossesse.

## V. Discussion

Le rapport hémovigilance 2023 basé sur les données de 2022 indique que les allo-immunisations isolées constituent 66% des déclarations d'EIR (51). Ces allo-immunisations sont principalement responsables d'EIR non sévères (99,4%). Dans la majorité des cas, elles surviennent à la suite de transfusion de CGR (91%). En 2022, l'incidence de l'allo-immunisation est de 66,9 EIR pour 10 000 patients transfusés. Elle est de 138 pour 100 000 CGR, de 94 pour 100 000 CP et 7 pour 100 000 plasmas cédés. Quatre allo-Ac sont impliqués dans environ 62% des allo-immunisations isolées : anti-KEL1 (18,3 %), anti-JK1 (16,7 %), anti-RH3 (15,5 %), et anti-FY1 (11,4 %).

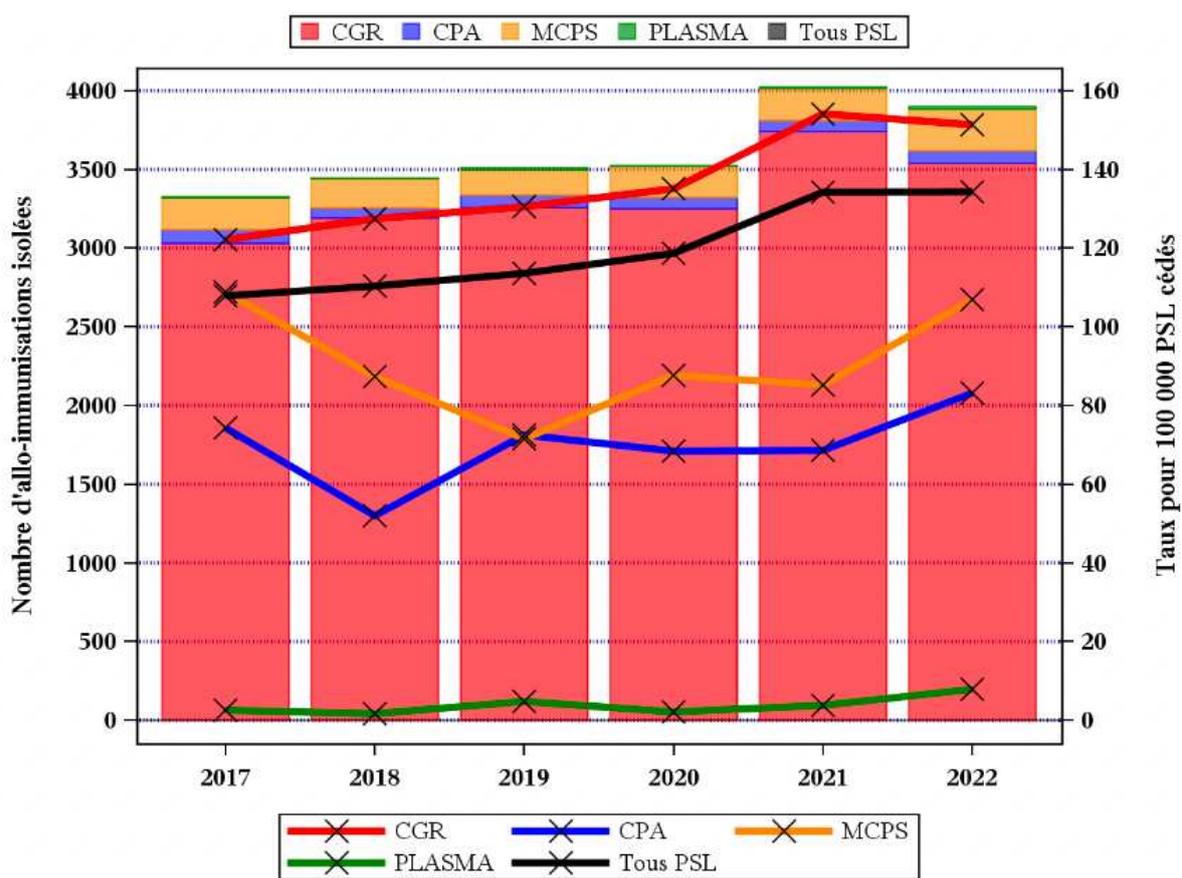


Figure 15 - Évolution des allo-immunisations isolées de 2017 à 2022

Ces dernières années, l'incidence des allo-immunisations est en augmentation constante. Cette augmentation concerne surtout la transfusion des CGR et CPA (Figure 15).

Ainsi, bien que dans la majorité des cas l'allo-immunisation ne représente pas un danger immédiat pour le patient, elle reste un enjeu important pour les laboratoires d'immuno-hématologies.

Dans la stratégie actuelle, le traitement des analyses pré-transfusionnelles des patients sous anti-CD38 nécessite une bonne communication entre les services cliniques et les laboratoires d'immuno-hématologies. Cette donnée, souvent manquante, est à l'origine d'un allongement des délais dans le traitement des analyses pré-transfusionnelles. Dans la pratique et afin de palier à des temps de traitement souvent incompatibles avec l'urgence, il est convenu de réaliser un phénotype étendu chez tous les patients avant la mise en place d'un traitement par anti-CD38. Cette technique de sérologie permet une sécurité supplémentaire mais cela suppose une anticipation de la part des services cliniques.

### Limites

Nous avons réalisé une étude rétrospective, cela ne nous permet pas d'interroger les patients sur de potentiels facteurs pouvant influencer l'allo-immunisation. De plus, nous n'avons pas pu sélectionner les patients dans notre cohorte ni ajouter des analyses complémentaires. Cela aurait été intéressant par exemple pour les patientes qui ont développé un allo-Ac à la suite d'une transfusion avec un CGR de phénotype étendu non connu.

Ensuite, après un épisode transfusionnel, il est recommandé de réaliser une RAI dans un délai de 1 à 3 mois. Cette recommandation n'est pas toujours suivie en pratique. Ainsi, il se pourrait que certains patients se soient allo-immunisés mais que sans RAI post-transfusionnelle et sans nouvel épisode transfusionnel motivant une nouvelle RAI, ce nouvel allo-Ac soit passé inaperçu. De plus, malgré la réalisation de cette RAI post-transfusionnelle, il se peut qu'avec le phénomène d'évanescence, l'allo-Ac ne soit pas détecté. Il existe donc un risque de sous-estimation de l'allo-immunisation.

Dans notre étude, le phénotype étendu a été réalisé chez deux tiers des patients sous anti-CD38. Aucune association significative n'est observée entre la présence d'allo-Ac et la réalisation ou non du phénotype étendu. Le fait de ne pas réaliser de phénotype étendu n'engendre à priori pas de surrisque d'allo-immunisation chez les patients. De plus, la réalisation du phénotype étendu ne garantit pas aux patients de recevoir un CGR ou un CP phénocompatible. La gestion des stock de PSL est un enjeu important et dépend de facteurs externes ; tels que le nombre de donneurs qui influence sur la quantité de PSL disponibles mais aussi sur les possibilités d'avoir différents phénotypes. Il y a aussi des facteurs internes à prendre en compte tels que les services qui dépendent des dépôts de sang (avec la présence d'une maternité ou de blocs chirurgicaux), les transfusions programmées et celle devant se faire en urgence.

En ce qui concerne la transfusion dans notre cohorte, il n'y a pas d'association significative entre la transfusion après la mise sous anti-CD38 et la présence d'allo-Ac ( $p > 0,05$ ). En revanche, cette association existe pour les patients transfusés avant l'administration de CD38 ( $p = 0,024$ ).

Par rapport aux patients transfusés avant l'introduction d'un anti-CD38, on observe une proportion plus importante de patients ayant bénéficié de transfusion sous anti-CD38 ( $p= 0,04$ ). Cela s'explique en partie par l'indication de mise sous anti-CD38 lorsque le MM progresse. Le nombre de CGR et CP transfusés avant et après mise sous anti-CD38 n'est pas différent. Ainsi, les données portant sur la transfusion des patients sous anti-CD38 se montrent rassurantes sur la survenue de l'allo-immunisation malgré les transfusions.

Nous avons mis en évidence 18 patients avec un ou plusieurs allo-Ac. Cela représente 13 allo-Ac différents dont 5 font partie du phénotype étendu. Néanmoins, seuls 5 patients (0,8%) ont développé un allo-Ac alors qu'ils étaient traités par un anti-CD38. Pour rappel, la prévalence de l'allo-immunisation post-transfusionnelle est de 2 à 5% dans la population générale. Les allo-Ac développés sous anti-CD38 correspondent à des antigènes fortement immunogènes comprenant 1 anti-RH1, 1 anti-RH3 et 3 anti-JK1. Chez les patients traités par un anti-CD38 et présentant un allo-Ac, seul l'anti-JK1 appartient au phénotype étendu. Si on ne regarde que les allo-Ac correspondant à des antigènes du phénotype étendu, le taux d'allo-immunisation chute à 0,5% (3 patients).

Ces résultats rejoignent ceux d'autres études qui signalent un risque d'allo-immunisation, chez les patients avec un MM, inférieur à celui de la population générale (2,8,52,53). Ces faibles taux peuvent être la conséquence des précautions additionnelles, telle que la réalisation du phénotype étendu. La délivrance de PSL phénocompatible réduit également le risque d'allo-immunisation.

Une autre explication plausible pourrait résider dans la physiopathologie du MM et les traitements associés, qui induisent une immunodépression chez les patients. Cette suppression immunitaire ne permettrait pas une réponse efficace du système

immunitaire face à des antigènes inconnus, réduisant ainsi la formation d'allo-Ac anti-érythrocytaires (2,8).

Une des stratégies utilisées pour réduire le risque d'allo-immunisation est de transfuser les patients avec des PSL phénocompatibles RH1/ RH-KEL1 mais aussi compatible au niveau du phénotype étendu (8). Cette stratégie nécessite des ressources humaines et matérielles importantes (54,55). Au-delà du coût élevé de cette opération, les PSL étant issus de dons, il y a le risque d'avoir un problème de disponibilité.

En ce qui concerne le coût des analyses, la réalisation d'un phénotype étendu est cotée à une vingtaine d'euros selon la NABM, tandis que le génotypage revient lui à presque 100 euros (RIHN). Le phénotype étendu n'a pas été réalisé chez tous les patients de notre cohorte : 375 patients ce qui revient à environ 8 800 euros (56). Il a été mis en évidence que chez les patients disposant d'un phénotype étendu, un tiers d'entre eux n'avait pas eu recours à la transfusion sous anti-CD38 au moment de notre étude. Si le phénotype étendu avait été réalisé chez tous les patients conformément aux recommandations, le coût total s'élèverait à 13 700 euros.

Seules, 5 patientes sous anti-CD38 ont un allo-anticorps, ce qui a nécessité une validation phénotypique (génotypage ou phénotypage selon le contexte). En revanche, si un génotypage ciblé avait été privilégié pour ces patientes, le montant de l'opération s'élèverait à moins de 500 euros. Plus globalement, si un génotypage avait été réalisé pour tous les patients présentant un allo-Ac (n=18), le coût total pour notre cohorte reviendrait à moins de 1 900 euros, soit 7 fois moins élevé que celui d'un phénotype étendu réalisé systématiquement.

Au-delà du coût de l'analyse, il faut aussi prendre en compte la consommation de réactif et la main d'œuvre que cela représente.

### Analyse cas par cas des patients

Dans notre étude, seules des femmes ont développé un allo-Ac après mise sous traitement par anti-CD38. Si pour certaines patientes, il apparaît clairement que la transfusion est à l'origine de l'allo-immunisation, pour d'autres il est raisonnable de penser que d'autres facteurs sont à prendre en compte.

Pour la patiente A (anti-RH3), les CGR reçus ne comportaient pas l'antigène RH3, ils ne sont donc pas à l'origine de son allo-immunisation. En revanche, cette patiente a reçu des MCPS. Même si les plaquettes ne présentent pas les antigènes du système RH, il est possible que le MCPS contienne des GR résiduels porteurs de l'antigène RH3. C'est le cas également de la patiente D (anti-RH1), les CGR ne contenaient pas l'antigène RH1 mais elle a été transfusée à plusieurs reprises avec des MCPS.

La patiente E a développé un anti-JK1 après plusieurs transfusions avec des CGR JK :

1. Cette allo-immunisation est donc d'origine transfusionnelle.

Enfin, on retrouve 2 CGR transfusés pour les patientes B et C qui présentent toutes les deux un anti-JK1. Le phénotype étendu des CGR n'est pas connu. Sans possibilité d'effectuer des analyses complémentaires sur les PSL, l'origine transfusionnelle de l'immunisation est possible.

Les 5 patientes se sont allo-immunisées contre des antigènes fortement immunogènes. On retrouve notamment l'anti-RH3 et l'anti-JK1 dans les 4 allo-anticorps responsables de la majorité des allo-immunisations d'après le rapport hémovigilance 2023 (51).

La transfusion est un évènement immunisant. Il est donc raisonnable de penser que cet évènement amène à une plus grande proportion d'allo-immunisation. Néanmoins, la faible prévalence de l'allo-immunisation dans notre cohorte et plus largement dans la population atteint de MM laisse à penser que d'autres facteurs sont à rechercher.

Outre les antécédents transfusionnels, 4 patientes avaient des antécédents de grossesses. Il est donc tout à fait possible qu'une première sensibilisation antigénique ait eu lieu à ce moment de leur vie. Nous n'avons pas retrouvé d'antécédent de transplantation ou de maladie inflammatoire et une patiente présentait une maladie auto-immune.

Ainsi, la présence des allo-Ac est le résultat d'une allo-immunisation post-transfusionnelle, d'une réactivation (après une grossesse incompatible) ou de la formation d'allo-Ac après la rencontre avec un agent pathogène.

Il serait intéressant de regarder pour tous les patients si la durée du traitement par anti-CD38, le stade de la maladie ainsi que les différentes comorbidités exercent une influence sur l'allo-immunisation.

Dans notre cohorte, la prévalence de l'allo-immunisation des patients sous anti-CD38 est semblable à celle de la population générale. Les patientes traitées par anti-CD38 se sont allo-immunisées contre des antigènes fortement immunogènes dont une partie seulement appartient au phénotype étendu. De plus, la réalisation systématique du phénotype étendu ne cible pas de patients et il est parfois réalisé chez des patients qui n'auront pas recours à la transfusion. Par conséquent, il est légitime de remettre en

question l'utilité de la réalisation systématique du phénotype étendu avant d'initier un traitement anti-CD38.

Il serait intéressant de regarder si l'application des consignes transfusionnelles en situation d'urgence peuvent à elles seules être suffisantes pour garantir la sécurité transfusionnelle des patients sous anti-CD38, tout en évitant les EIR graves. En effet, dans la population générale, les bénéfices/risques de la transfusion en urgence ont été étudiés et les consignes transfusionnelles pensées pour prévenir au maximum les deux principaux effets indésirables (hémolyse intravasculaire aiguë et allo-immunisation). Sinon, il serait judicieux de cibler les personnes étant plus à risque d'allo-immunisation comme les patients avec des antécédents de transfusion de transplantation ou de grossesse et de proposer un génotypage à cette population.

Le daratumumab n'a pas fini de faire parler de lui dans les laboratoires d'immuno-hématologie. En effet, dans les prochaines années, de nouvelles indications pourraient voir le jour. Des études sont en cours pour évaluer son impact dans des pathologies comme l'anémie hémolytique auto-immune des patients pédiatriques ayant reçu une GCSH (57). Il a aussi été étudié chez un patient avec une aplasie érythrocytaire pure réfractaire au traitement après une greffe de cellules souches allogéniques incompatibles en ABO (57).

Mais alors que l'interférence du daratumumab est apprivoisée, de nouvelles thérapeutiques se présentent comme un défi pour les laboratoires. C'est notamment le cas avec l'arrivée d'une nouvelle thérapie ciblée intégrant des anti-CD47. Ils ont pour but de bloquer le CD47 rendant les cellules tumorales sensibles à la phagocytose des

macrophages, permettant ainsi de diminuer la croissance tumorale et de prévenir les métastases. De nombreux essais cliniques sont en cours pour tester différents anti-CD47 dans des indications de traitement des tumeurs solides et des hémopathies malignes, comme le MM.

Ces molécules interfèrent grandement dans les tests pré-transfusionnels. En effet, des variations peuvent être observées selon le type d'anti-CD47 et d'AGH mais comme les anti-CD38, ils sont responsables d'une panagglutination sur la RAI et l'épreuve de compatibilité directe. A la différence des anti-CD38, ils peuvent directement se lier aux GR sans avoir besoin d'AGH. Ainsi, on observe des agglutinations non spécifiques lors de la détermination ABO dans les épreuves directes et indirectes conduisant à des discordances entre les deux épreuves. On retrouve aussi des réactions faussement positives pour le phénotypage RH1 et des autres antigènes. Pour ce qui est du test de Coombs direct qui permet de mettre en évidence la présence d'anticorps à la surface des GR, les anti-CD47 donnent des résultats paradoxalement négatifs ou faiblement positifs.

Les techniques usuelles pour se libérer de l'interférence des anti-CD38 ne sont pas efficaces sur les anti-CD47 (50). Ainsi, le dialogue clinico-biologistes restent indispensables pour une bonne gestion des stratégies transfusionnelles à l'avenir.

## VI. Conclusion

L'arrivée de thérapies ciblées dans les stratégies thérapeutiques a fait évoluer la prise en charge des patients. Néanmoins certains effets indésirables, particulièrement sur les examens pré-transfusionnels, n'ont pas été anticipés. Rapidement, il a fallu s'adapter à ces traitements prometteurs. Le Dr Chapuy et son équipe ont mis en place une méthode accessible, peu coûteuse et sûre avec le traitement au DTT. Mais lorsque la transfusion doit se faire sans délai, peu de techniques parviennent à donner des résultats rapides nécessaires à la sécurité transfusionnelle. A l'heure actuelle, il n'existe pas de technique parfaite pour passer outre l'interférence des anti-CD38. Beaucoup d'alternatives ne sont pas encore commercialisées et demeurent à l'état expérimental. Ainsi, il a été décidé de réaliser le phénotype étendu en amont de la mise sous traitement par anti-CD38. Cette technique sérologique préventive permet de collecter des données sur un nombre limité d'antigènes qui font toutefois partis des antigènes les plus immunogènes.

Dans notre étude, la prévalence de l'allo-immunisation chez les patients sous anti-CD38 n'est pas différente de celle de la population générale. De plus, les allo-Ac formés ne sont pas dirigés uniquement contre les antigènes faisant partie du phénotype étendu. Par ailleurs, on ne retrouve aucune association significative entre la transfusion après la mise sous anti-CD38 et la survenue d'allo-immunisation. La prévalence des allo-Ac chez les patients sans phénotype étendu connu ne diffère pas de celle observée chez les patients disposant d'un phénotype étendu. La réalisation systématique d'un phénotype étendu ne semble pas une stratégie intéressante dans la mesure où le recours à la transfusion n'est pas forcément nécessaire.

Il est possible que la simple application des règles transfusionnelles dans les situations d'urgences soit suffisante pour prévenir le risque d'allo-immunisation chez les patients

sous anti-CD38. La réalisation d'un génotypage chez une population ciblée semble être une alternative intéressante à intégrer dans les pratiques. Les populations concernées par cette stratégie sont aussi bien les patients avec un allo-Ac dirigé contre un antigène du phénotype étendu que les patients ayant déjà été exposés à un évènement immunisant comme la grossesse ou la transplantation. Par ailleurs, les patients exposés de nombreuses fois à la transfusion et n'ayant toujours pas développé d'allo-Ac ne semblent pas être concernés par cette mesure.

En conclusion, bien que la réalisation systématique du phénotype étendu chez un patient traité par anti-CD38 ne soit pas nécessaire, il serait intéressant d'explorer davantage les mécanismes sous-jacents à l'allo-immunisation afin de pouvoir cibler les patients pour lesquels le risque d'immunisation est élevé, cela dans le but d'affiner les recommandations pré-transfusionnelles tout en garantissant une sécurité transfusionnelle. Cette démarche permettra d'optimiser les stratégies et d'assurer une prise en charge individualisée des patients sous traitement par anti-CD38.



## BIBLIOGRAPHIE

1. **Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F.** Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie. 1 juin 2005; 2(2):53-112.
2. **Tormey CA, Hendrickson JE.** Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood*. 25 avr 2019; 133(17):1821-30.
3. **ISBT.** 202 Table of blood group antigens within systems. Disponible sur: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupantigenwithinsystems.html>
4. **Légifrance** - Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire.
5. **Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML.** ABO Blood Group System. The Blood Group Antigen FactsBook (Third Edition) 2012.
6. **HAS** - Recommandation de bonne pratique-Transfusion de globules rouges homologues : produits indications alternatives. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion\\_de\\_globules\\_rouges\\_homologues\\_-\\_produits\\_indications\\_alternatives\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf)
7. **Avent ND, Reid ME.** The Rh blood group system: a review. *Blood*. 15 janv 2000; 95(2):375-87.
8. **Ye Z, Wolf LA, Mettman D, Plapp FV.** Risk of RBC alloimmunization in multiple myeloma patients treated by Daratumumab. *Vox Sang*. févr 2020 ; 115(2):207-12.
9. **ANSM** - Base de données publique des médicaments - RHOPHYLAC. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
10. **Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML.** KEL - Kell Blood Group System. The Blood Group Antigen FactsBook (Third Edition) 2012
11. **Huissoud C, Divry V, Rudigoz RC.** [Fetomaternal hemorrhage: practitioner's point of view]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. juin 2009 ; 38(4):286-97.
12. **HAS** - Synthèse des recommandations professionnelles -Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées.
13. **Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A.** Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte. *Revue Francophone des Laboratoires*. Mars 2015 ; 2015(470):73-80.

14. **Eastlund T.** The histo-blood group ABO system and tissue transplantation. *Transfusion*. 27 févr 2003 ; 38(10):975-88.
15. **Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM.** Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*. juill 1999; 39(7):763-71.
16. **Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F.** Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 19 juill 2012; 120(3):528-37.
17. **EFS - Rapport Activité 2022.** Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/>
18. **Légifrance - Décision du 4 juin 2020** fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles - Journal officiel - JORF n° 0158 du 27/06/2020
19. **HAS - recommandations- Transfusion de plaquettes.** Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations\\_-\\_transfusion\\_de\\_plaquettes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf)
20. **Garrigue-Huet D, Ausset S, Bliem C. et al.** Recommandation pour la pratique professionnelle PLYO. 2020 Disponible sur: [https://www.sfm.org/upload/consensus/rpp\\_PLYo\\_2020.pdf](https://www.sfm.org/upload/consensus/rpp_PLYo_2020.pdf)
21. **HAS - Recommandation - Transfusion de plasma.** Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/12irp07\\_reco\\_transfusion\\_de\\_plasma.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/12irp07_reco_transfusion_de_plasma.pdf)
22. **Goodell PP, Uhl L, Mohammed M, Powers AA.** Risk of Hemolytic Transfusion Reactions Following Emergency-Release RBC Transfusion. *Am J Clin Pathol*. août 2010 ;1 34(2):202-6.
23. **Mulay SB, Jaben EA, Johnson P, Badjie K, Stubbs JR.** Risks and adverse outcomes associated with emergency-release red blood cell transfusion. *Transfusion*. juill 2013; 53(7):1416-20.
24. **Saverimuttu J, Greenfield T, Rotenko I, Crozier J, Jalaludin B, Harvey M.** Implications for urgent transfusion of uncrossmatched blood in the emergency department: The prevalence of clinically significant red cell antibodies within different patient groups. *Emergency Medicine*. juin 200 3; 15(3):239-43.
25. **Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, Singer J, McBride JA, Ali MAM, et al.** A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol*. déc 1995; 91(4):1000-5.
26. **Kazandjian D.** Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. déc 2016; 43(6):676-81.

27. **Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O.** Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: Increased incidence, older patients, and longer survival. *Eur J Haematol.* 20 avr 2018.
28. **McKeage K.** Daratumumab: First Global Approval. *Drugs.* févr 2016; 76(2):275-81.
29. **De Weers M, Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al.** Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol.* 1 févr 2011; 186(3):1840-8.
30. **Dima D, Dower J, Comenzo RL, Varga C.** Evaluating Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma: Safety, Efficacy and Place in Therapy. *Cancer Manag Res.* 2020; 12:7891-903.
31. **Laubach JP, Richardson PG.** CD38-Targeted Immunochemotherapy in Refractory Multiple Myeloma: A New Horizon. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2015; 21(12):2660-2.
32. **Ada Funaro a, Enza Ferrero a, Kapil Mehta b, Fabio Malavasi.** Schematic portrait of human CD38 and related molecules - *Chem Immunol. Basel, Karger, 2000, vol 75, pp 256–273*
33. **Niels W. C. J. van de D, Richardson PG, Malavasi F.** CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 4 janv 2018; 131(1):13-29.
34. **O'Donnell E.K, Laubach J.P, Yee A.J, et al.** A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma - John Wiley & Sons Ltd , *British Journal of Haematology*, 2018.
35. **Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al.** Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* Mars 2021 ;22(3):e105-18.
36. **Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Knop S, Doyen C, et al.** Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis of ALCYONE. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* nov 2021 ; 21(11):785-98.
37. **Commission européenne - Darsalex - Résumé des caractéristiques du produit.** anx\_158045\_fr.pdf Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110158045/anx\\_158045\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110158045/anx_158045_fr.pdf)
38. **ANSM - Base de données publique des médicaments Fiche info - DARZALEX.** Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67352140>

39. **HAS** - Commission de transparences - DARZALEX1800 mg solution injectable. 22 juillet 2020
40. **Commission européenne** - Sarclisa - Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200530148173/anx\\_148173\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200530148173/anx_148173_fr.pdf)
41. **Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al.** Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 24 sept 2015; 373(13):1207-19.
42. **Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, et al.** Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood.* 6 oct 2016; 128(14):1821-8.
43. **Lee SK, Sung PS, Park SS, Min CK, Nam H, Jang JW, et al.** Reactivation of Resolved Hepatitis B After Daratumumab for Multiple Myeloma. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2021; 73(6):e1372-5.
44. **Chapuy B, Nicholson RT, Agud MD, Laubach JP, Richardson PG, Doshi P, et al.** Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion.* Juin 2015 ; 55(6 Pt 2):1545-54.
45. **Chami B, Okuda M, Moayeri M, Pirenne F, Hidaka Y, Nambiar A, et al.** Anti-CD38 monoclonal antibody interference with blood compatibility testing: Differentiating isatuximab and daratumumab via functional epitope mapping. *Transfusion.* nov 2022 ; 62(11):2334-48.
46. **Chapuy CI, Agud MD, Nicholson RT, AuBuchon JP, Cohn CS, Delaney M, et al.** International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing: BEST DARA DTT VALIDATION. *Transfusion.* déc 2016; 56(12):2964-72.
47. **Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, Sakuragi M, Nakao M, Morikawa T, et al.** Distinct effects of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenicity (Osaka method). *Transfusion.* déc 2018; 58(12):3003-13.
48. **Hosokawa M, Kashiwagi H, Nakayama K, Sakuragi M, Nakao M, Morikawa T, et al.** Additional validation of Osaka method (0.01 mol/L dithiothreitol) for negating the daratumumab interference. *Transfusion.* juill 2019; 59(7):2479-80.
49. **Nedumcheril MT, DeSimone RA, Racine-Brzostek SE, Chaekal OK, Vasovic LV.** Overcoming Drug Interference in Transfusion Testing: A Spotlight on Daratumumab. *JBM.* mai 2021; Volume 12:327-36.
50. **Jones AD, Moayeri M, Nambiar A.** Impact of new myeloma agents on the transfusion laboratory. *Pathology.* avr 2021;53(3):427-37.

51. **ANSM** - Rapport hémovigilance 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/11/27/20231127-rapport-hemovigilance-2022.pdf>
52. **Phou S, Costello C, Kopko PM, Allen ES.** Optimizing transfusion management of multiple myeloma patients receiving daratumumab-based regimens. *Transfusion*. juill 2021; 61(7):2054-63.
53. **Lee ES, Hendrickson JE, Tormey CA.** RBC alloimmunization and daratumumab: Are efforts to eliminate interferences and prevent new antibodies necessary? *Transfusion*. déc 2021; 61(12):3283-5.
54. **Anani WQ, Marchan MG, Bensing KM, Schanen M, Piefer C, Gottschall JL, et al.** Practical approaches and costs for provisioning safe transfusions during anti-CD38 therapy. *Transfusion*. juin 2017; 57(6):1470-9.
55. **Assurance maladie** - Table Nationale de codage de Biologie. V180100. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p\\_code\\_nabm=1146&p\\_date\\_jo\\_arrete=%25&p\\_menu=FICHE&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=1146&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI)
56. **Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M, et al.** Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv*. 9 oct 2018; 2(19):2550-3.
57. **Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM.** Daratumumab for Delayed Red-Cell Engraftment after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 8 nov 2018; 379(19):1846-50.

**AUTEUR(E) : Nom : Parsy**

**Prénom : Manon**

**Date de soutenance : 04.04.2024**

**Titre de la thèse :** Intérêt de la réalisation systématique du phénotype étendu avant la mise sous traitement par anti-CD38.

**Thèse - Médecine - Lille « 2024 »**

**Cadre de classement :** *Immuno-hématologie*

**DES + FST/option :** *Biologie médicale*

**Mots-clés :** Anti-CD38, phénotype étendu, allo-immunisation, RAI, immuno-hématologie

**Résumé :** **Contexte :** Les anti-CD38 vont entraîner une interférence sur les tests d'immuno-hématologies requis dans le bilan pré-transfusionnel (RAI et EDC). L'équipe du Dr Chapuy a développé un procédé utilisant le DTT pour s'affranchir de l'interférence des anti-CD38, mais cette méthode reste imparfaite car elle dénature certains antigènes sur les hématies tests et son temps de réalisation est incompatible avec l'urgence. Aussi, avant la mise en route d'un traitement par anti-CD38, un phénotype étendu est généralement réalisé dans le but de faciliter la sélection des CGR en cas de besoin transfusionnel. **Matériel et méthode :** L'objectif de notre étude est de regarder si les patients sous anti-CD38 sont plus à risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire et si la réalisation systématique du phénotype étendu permet de prévenir ce risque. Les patients ayant bénéficié d'une RAI traitée au DTT sur la période du 01/01/2022 au 31/12/2022 ont été inclus. L'étude se divise en deux parties : une étude épidémiologique rétrospective d'une cohorte de patients sous anti-CD38, et d'une analyse cas par cas des patients pour lesquels un allo-anticorps a été détecté sous traitement anti-CD38. **Résultats :** Notre cohorte se compose de 582 patients. On distingue la présence d'un ou plusieurs allo-anticorps chez 18 patients de notre cohorte. Seuls 5 patients (0,8%) ont développé un allo-anticorps alors qu'ils étaient traités par un anti-CD38 et le délai moyen d'apparition des allo-anticorps est de 19,6 jours. Chez ces patients, les allo-anticorps identifiés sont l'anti-RH1, l'anti-RH3 et l'anti-JK1. L'anti-JK1 est le seul anticorps correspondant à un antigène compris dans le phénotype étendu. En parallèle de cette faible prévalence d'allo-immunisation, on retrouve une augmentation significative du nombre de patients transfusés sous anti-CD38 comparé à avant la mise en route du traitement. De plus, la prévalence de l'allo-immunisation des patients sans phénotype étendu n'est pas significativement différente de celle observée chez les patients avec un phénotype étendu. L'analyse de cas des patientes allo-immunisées montre que 4 patientes sur 5 avaient un antécédent de grossesse et 1 patiente présentait une maladie auto-immunitaire. **Conclusion :** La réalisation du phénotype étendu chez les patients avant mise sous anti-CD38 ne semble pas être nécessaire systématiquement. En effet, la prévalence de l'allo-immunisation des patients sous anti-CD38 de notre cohorte est faible malgré les transfusions. La réalisation systématique du phénotype étendu représente aussi un surcoût important, d'autant plus que tous les patients sous anti-CD38 ne requièrent pas nécessairement de transfusion. Il serait intéressant de cibler les populations concernées par la réalisation du phénotype étendu. Le génotypage semble une alternative intéressante à prendre en compte en cas d'impossibilité de réaliser le phénotypage.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Claude Preudhomme, PU-PH CHU Lille

**Asseseurs :** Madame le Docteur Daniela Robu, PH CH Lens

Monsieur le Docteur Gauthier Alluin, EFS de Lille

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Rébecca Voreux, EFS de Lens