

Retour d'expérience

L'étude menée sur l'analyseur XN-10 RET ainsi que les deux publications de Nivaggioni *et al.* à l'APHM La Timone en 2020 et 2021 ont permis de mettre en lumière la nouvelle application RBC Disease Manager sur *Extended* IPU et le travail évaluateur du β -site du laboratoire d'hématologie de l'EFS de Besançon, sur leur activité de routine. Faisons plus ample connaissance.

RBC Disease Manager : un outil fiable et efficace dans la gestion des indices érythrocytaires anormaux



Dr. Fabien Lejarre

Biologiste – Laboratoire d'Hématologie et
d'Immunologie régional
Etablissement Français du Sang (EFS) Bourgogne
Franche Comté - Besançon

Nous avons le plaisir de vous présenter le Dr Fabien Lejarre. Il est biologiste au laboratoire d'hématologie et d'immunologie régional (LHIR) de l'EFS de Besançon (rattaché au CHU) depuis janvier 2020, et est le référent des automates XN-9000 au laboratoire.

L'équipe du LHIR a fait partie des premiers sites évaluateurs de la nouvelle application RBC Disease Manager disponible sur *Extended* IPU.

Dans la pratique quotidienne des laboratoires d'hématologie, les anomalies érythrocytaires sont fréquentes et leur gestion peut s'avérer être un véritable défi. L'objectif de l'étude réalisée par Nivaggioni, *et al.* à La Timone (APHM) était d'établir un "arbre décisionnel" utilisant à la fois les paramètres érythrocytaires et réticulocytaires de l'analyseur XN-10 dans le but de distinguer les patients atteints d'une pathologie érythrocytaire héréditaire d'une anémie par trouble du métabolisme du fer, ainsi que les autres patients (sans pathologie érythrocytaire).

Cinq paramètres, un ratio et un score ont été sélectionnés pour le développement de cet arbre décisionnel : le pourcentage de microcytes (MicroR), l'anisocytose (RDW-SD), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), le pourcentage d'érythroblastes (NRBC), la fraction des réticulocytes immatures (IRF), le rapport des globules rouges à faible teneur en hémoglobine sur les globules rouges microcytaires (ratio Hypo-He/MicroR) ainsi que le score, prenant en compte la numération des réticulocytes et le pourcentage des érythrocytes fragmentés, présenté dans la publication de Berda-Haddad, *et al.* 2016 (RBC Score). Sur 1 mois d'étude, cette application a permis de détecter 130 patients, puis de les pré-classer, permettant la détection de 23 des 32 patients atteints de pathologies érythrocytaires héréditaires et de 90 des 112 patients atteints d'anémie ferriprive/inflammatoire. Au sein des pathologies constitutionnelles, ont pu être suspectés les

hémoglobinopathies hétérozygotes (HGB HTZ), les syndromes drépanocytaires (SCD), la sphérocytose héréditaire (SH) et l'ovalocytose mélanésienne (OM/SAO). Globalement, le taux de classification correcte, comprenant les patients sans pathologies érythrocytaires, a atteint 99,1 %. La sensibilité et la spécificité pour la détection des thalassémies hétérozygotes étaient respectivement de 72% et de 99,9% et pour la drépanocytose de 50% et 99.9%. Cet arbre décisionnel permet une assez bonne prédiction et une classification des pathologies érythrocytaires héréditaires. Ces résultats peuvent alors être utilisés pour optimiser l'analyse supplémentaire des réticulocytes ainsi que l'examen microscopique. Découvrons-le dans le travail de routine de l'EFS de Besançon.

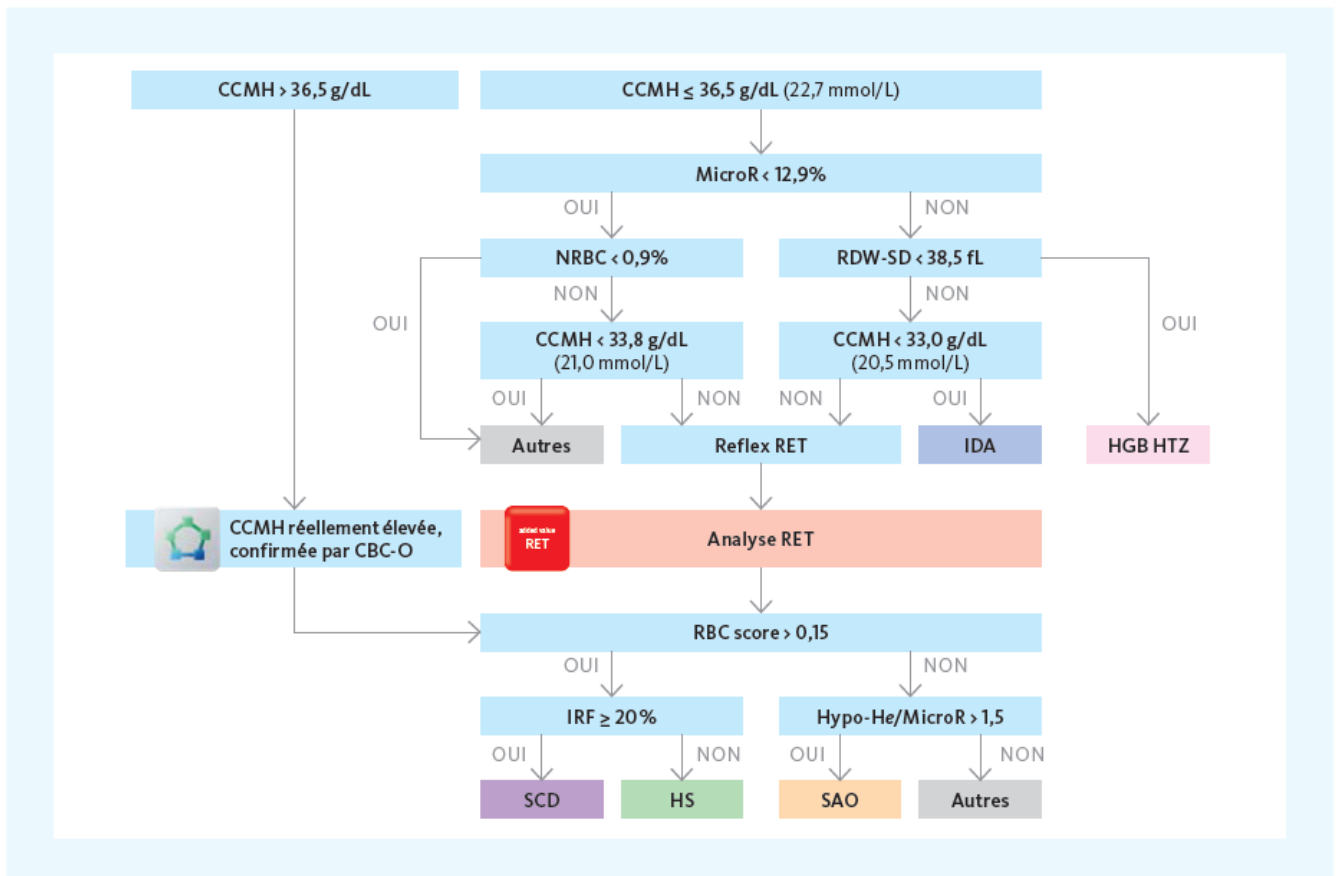


Figure 1. Arbre décisionnel de l'application RBC Disease Manager

- **Dr. Lejarre, quels étaient vos objectifs d'évaluation du RBC Disease Manager au sein du laboratoire ?**

Les objectifs de notre étude étaient doubles :

Premièrement, pour le laboratoire, il s'agissait d'optimiser la gestion des anomalies des globules rouges en routine, pour l'orientation des tests complémentaires, en identifiant les cas suspects, tout en excluant prioritairement les carences martiales afin d'éviter les screenings inutiles, notamment les électrophorèses de l'hémoglobine qui ne sont pas interprétables dans ce contexte.

Deuxièmement, pour les patients, le but était d'évaluer la pertinence de l'arbre à détecter et classer les anomalies constitutionnelles des globules rouges. L'objectif étant de repérer les porteurs sains et permettre à terme, une meilleure prévention des naissances à risque via un conseil génétique approprié, mais aussi de détecter ces malades pour une prise en charge la plus précoce possible.

- **Comment avez-vous élaboré et mis en place votre étude ?**

Notre laboratoire réalise environ 500 NFS/jour. Tous les patients de tous les services du CHU de Besançon ont été recrutés, dont les patients d'hématologie adulte et pédiatrique, sur une période d'un mois (février-mars 2021), soit 11 297 prélèvements.

L'étude a été réalisée sur notre chaîne XN-9000 équipée de deux XN-10, un XN-20 et un SP-10. La corrélation parfaite de tous les modules XN entre eux a été vérifiée au préalable, et plus particulièrement sur les paramètres érythrocytaires.

Les données collectées correspondent aux bilans de carence martiale et inflammatoire, la morphologie des globules rouges, les électrophorèses de l'hémoglobine, les tests EMA, les éktacytométries et la génétique (si disponible), ainsi que toute donnée clinique permettant la classification formelle des patients.

Tous les doublons (dus aux prescriptions multiples ou redondantes) ont été exclus de l'étude, pour ne conserver que le premier passage de la première prescription pour chaque patient. Les dossiers avec des alarmes de double population érythrocytaire, les contextes transfusionnels et les patients de moins de 5 ans ont également été exclus.

Après ce premier tri, ne restait alors que 4363 analyses sur les 11 297 prélèvements initiaux. Parmi ceux-ci, 130 étaient positifs à l'arbre décisionnel tandis que 4233 étaient négatifs (patients « autres » - sans pathologie érythrocytaire suspecte).

- **Quid des performances du RBC Disease Manager observées au sein de votre activité de routine ?**

Nous avons pu confirmer avec le RBC Disease Manager :

- 18 cas d'hémoglobinopathies hétérozygotes (thalassémie et drépanocytose) confirmées sur les 21 suspectés par l'arbre (VPP= 85,71%), avec une sensibilité de détection de 72% (18 cas diagnostiqués par l'arbre sur les 25 cas pathologiques)
- 2 cas de drépanocytose majeur sur les 7 suspectés (VPP= 28,57%) avec une sensibilité de détection de 50% (2 cas identifiés par l'arbre sur les 4 cas de drépanocytose homozygote)
- et un cas de sphérocytose sur les 5 suspectés (VPP= 20%) avec 1 cas identifié par l'arbre sur 3 patients atteints de SH.
- Il n'y a pas eu de suspicion d'ovalocytose mélanésienne pendant l'étude.
- 90 cas de carence martiale sur les 96 suspectés par l'arbre (VPP= 93,75%) avec une sensibilité de détection de 80% (90 cas identifiés par l'arbre sur les 112 cas de carence).

- **Comment expliquer les faibles performances dans un contexte de syndrome drépanocytaire ou de sphérocytose héréditaire ?**

Concernant les drépanocytoses, la très faible prévalence en Franche-Comté ne permet pas un recrutement satisfaisant, donc pas d'interprétation pertinente possible sur un seul mois d'étude. Seulement 4 patients atteints, dont 2 bien dépistés par l'arbre, un autre classé en sphérocytose et un classé en « autres » (sensibilité de 50%). Ces données méritent vraiment d'être confortées au cours

d'une période plus longue. Par exemple, sur la période d'avril à septembre 2021, le RBC Disease Manager a détecté 4 cas de drépanocytose homozygote sur les 9 nouveaux diagnostics, soit une sensibilité de 44%.

La même problématique a été rencontrée pour le groupe des sphérocytoses héréditaires : trop faible recrutement, donc pas d'interprétation pertinente possible à ce stade.

Quant aux ovalocytoses mélanésiennes, aucun recrutement n'a été réalisé sur le mois de l'étude. Néanmoins, un cas positif s'est présenté quelques mois plus tard, correctement classé par l'arbre (figure 2).

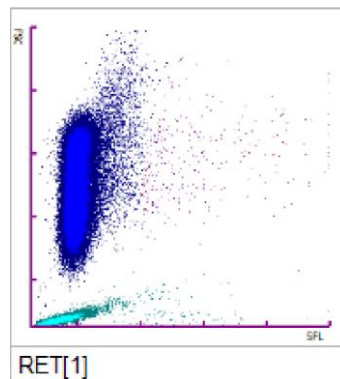


Figure 2. Image du Scattergramme des réticulocytes dans le cas d'une Ovalocytose Mélanésienne.

La répartition des GR est très étendue avec un nuage abaissé, de façon assez caractéristique des OM, ce qui rend ininterprétable le calcul de l'hémoglobine en méthode optique car le RBC-He est sous-estimé.

- **Considérez-vous le RBC Disease Manager comme un test de dépistage des hémoglobinopathies ?**

Il ne s'agit pas d'un test de dépistage à proprement parler, à la vue des différents résultats de sensibilité. Il s'agit cependant d'un bon test d'orientation et particulièrement utile pour stratifier les examens complémentaires que le biologiste doit orienter.

L'arbre montre une bonne capacité de discrimination des carences/inflammation et des hémoglobinopathies hétérozygotes. La prestation de conseil mise en place au laboratoire (« Ces paramètres érythrocytaires évoquent en premier lieu une carence martiale ou un syndrome inflammatoire. En l'absence d'anomalie du bilan martial ou inflammatoire, une électrophorèse de l'hémoglobine devra être réalisée ») permet de pallier aux cas mal classés.

C'est le groupe des hémoglobinopathies hétérozygotes qui présente les meilleurs résultats avec une sensibilité de détection de 72%. Le diagnostic doit évidemment être confirmé par une électrophorèse de l'hémoglobine.

Par contre, il faut préciser que pour le groupe des syndromes drépanocytaires, dont l'objectif était de détecter les cas non repérés à la naissance par les tests de Guthrie, la sensibilité du RBC Disease Manager est à ce stade sur les cas « tout venant » de 50%. Il sera intéressant de préciser les situations cliniques dans les cas non identifiés par l'arbre (crise drépanocytaire/hydratation/oxygénation /acidose). Dans les cas positifs au RBC Disease manager, nous réalisons une morphologie des globules rouges puis par une électrophorèse de l'hémoglobine si nous objectivons la présence de drépanocytes.

Les groupes des pathologies membranaires ne permettent pas de conclure au vu du trop faible recrutement.

- **L'arbre décisionnel permet-il un meilleur ciblage des analyses complémentaires ?**

Effectivement, les morphologies des globules rouges ne sont plus réalisées pour les suspicions d'hémoglobinopathies hétérozygotes en raison du manque de discrimination avec les autres pathologies, notamment acquises.

Cela a induit une meilleure implication des techniciens pour les morphologies des globules rouges réalisées pour tous les autres cas (sphérocytose, ovalocytose, drépanocytose) et une meilleure orientation des électrophorèses de l'hémoglobine (22 réalisées au cours de l'étude, pour 18 contributives).

- **Le RBC Disease Manager engendre-t-il un surcoût en réactifs ?**

Le surcoût dû au rajout des réticulocytes (canal RET) est très faible (<1,5% des dossiers le premier mois) et sera encore plus faible avec les règles des 90 jours et des patients diagnostiqués et paramétrés (« patients spéciaux ») qui permettent d'éviter la redondance du reflex RET.

- **Quel est l'apport du RBC Disease Manager dans votre activité de routine ?**

En routine, le RBC Disease Manager apporte une nette amélioration de la prestation de conseil. Sur une période de 5 mois en 2019 sans RBC Disease Manager, nous avons réalisé 63 prestations de conseil versus 211 en 2021 avec le RBC Disease Manager, soit une augmentation de près de 330%, avec une pertinence probablement meilleure.

Ces prestations de conseil s'inscrivent comme une aide supplémentaire dans notre réflexion biologique en plus des paramètres habituels de volume des globules rouges, de chromie ou de réticulocytes.

- **Et quelles en sont les limites ?**

Il est important de bien maîtriser la notion de cinétique ou de chronicité des paramètres érythrocytaires, car le RBC Disease Manager ne prend qu'une image instantanée ponctuelle sans notion de cinétique ni d'antériorités.

En routine, il faut continuer l'exclusion des doubles populations et des patients transfusés aux constantes érythrocytaires non interprétables. Il faut aussi rester prudent avec les services de néphrologie et de dialyse, où les patients tanguent entre supplémentation en fer et traitement à l'EPO, les classant parfois dans le groupe des hémoglobinopathies hétérozygotes.

Il est important aussi de maîtriser certains faux positifs du groupe des syndromes drépanocytaires, notamment l'impact de certains traitements (chimiothérapies) provoquant des leucopénies qui influent indirectement sur le pourcentage des érythroblastes et qui les classes faussement en suspicion de drépanocytose.

Enfin, il est important de ne pas oublier que le classement des anémies ferriprives prend l'ascendant sur le classement des hémoglobinopathies hétérozygotes en cas d'hémoglobinopathies associées à une carence martiale.

- **Y voyez-vous des perspectives à explorer, ou des conseils d'utilisation ?**

Il faut bien veiller à paramétrer tous les patients connus en « patients spéciaux » afin d'éviter de faire fonctionner l'arbre pour ces patients déjà diagnostiqués. Pour notre pratique, il est nécessaire également de poursuivre le recrutement des sphérocytoses, ovalocytoses et drépanocytoses afin de mieux évaluer l'arbre, ce que nous réalisons actuellement.

Merci Dr. Lejarre pour cet échange et pour ce partage d'expérience sur l'application RBC Disease Manager, qui semble être un outil prometteur dans la discrimination des anémies ferriprives et des différentes pathologies érythrocytaires héréditaires. Merci également à l'ensemble de l'équipe du LHIR de l'EFS de Besançon, pour son implication et le suivi des dossiers tout au long de cette évaluation. A suivre donc, avec un recrutement plus important dans les pathologies membranaires et les syndromes drépanocytaires. Bonne continuation !