



INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN GROUPE SANGUIN RARE

Thierry Peyrard

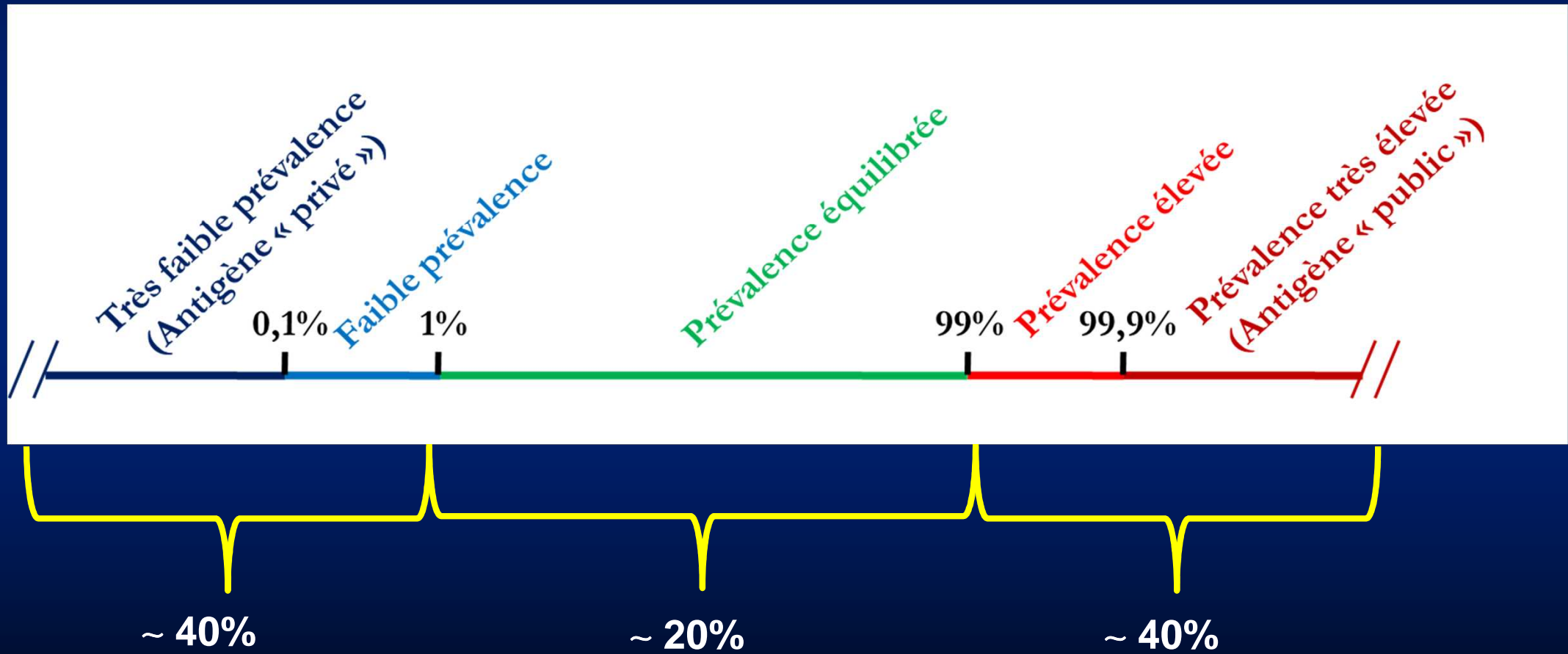
**Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (Paris)
Institut National de la Transfusion Sanguine**

**La Journée de Médecine Transfusionnelle
La 15^{ème} Journée Transfusionnelle de la
Société Française d'Hémaphérèse
Hôpital Cochin - Paris 14 novembre 2013**

LES ANTIGÈNES DE GROUPES SANGUINS

- **33 systèmes de groupes sanguins**
 - **S'ajoute à ces 33 systèmes**
 - Antigènes de « collections »
 - Antigènes de la série 700
 - Antigènes de la série 901
- ⇒ **Total de 339 antigènes érythrocytaires chez l'homme**

LES ANTIGÈNES DE GROUPES SANGUINS



N°	Système	Symbole	Gène	Nb d'Ag	Nb Ag fréquence > 99%
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	4	0
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	46	9
003	P1PK	P1PK	<i>A4GALT</i>	3	1
004	Rh	RH	<i>RHD, RHCE</i>	54	10
005	Lutheran	LU	<i>LU</i>	20	14
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	35	20
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	6	0
008	Duffy	FY	<i>FY</i>	5	3
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	3	1
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	22	3
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	2	1
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	2	1
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	7	5
014	Dombrock	DO	<i>DO</i>	8	5
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	4	3
016	Landsteiner-Wiener	LW	<i>ICAM4</i>	3	2

017	Chido/Rodgers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	9	3
018	H	H	<i>FUT1</i>	1	1
019	Kx	XK	<i>XK</i>	1	1
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	11	6
021	Cromer	CROM	<i>DAF</i>	18	12
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	9	1
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	4	3
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	3	3
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	1	0
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	6	6
027	I	I	<i>GCNT2</i>	1	1
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALT3</i>	1	1
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	1	1
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	<i>RHAG</i>	4	2
031	Forssman	FORS	<i>GBGT1</i>	1	0
032	Jr	JR	<i>ABCG2</i>	1	1
033	Lan	LAN	<i>ABCB6</i>	1	1

TROIS CONTEXTES DIFFÉRENTS DÉFINISSENT UN GROUPE RARE



1. Absence d'un antigène de fréquence élevée (sujets « public négatifs »). Ex : H- (Bombay), Vel-, k-, Co(a-), Environ 140 spécificités rares

2. Absence d'expression de plusieurs antigènes de fréquence équilibrée dans un même système de groupe sanguin. Ex : D+C+E+c-e-, D-C+E-c-e+, D-C-E+c+e-

3. Absence de plusieurs antigènes de fréquence équilibrée dans plusieurs systèmes de groupes sanguins (combinaison phénotypique rare)

Ex : O, D+C-E+c+e-, K-, Fy(b-), Jk(b-), s-, Do(a-)

DÉFINITION MÉDICO-LÉGALE EN FRANCE



Prévalence du phénotype < 4/1000

Valeur seuil 4/1000 non consensuelle au niveau international

Peyrard T & al. Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique

Transf Clin Biol 2008

LES PRINCIPAUX GROUPES RARES

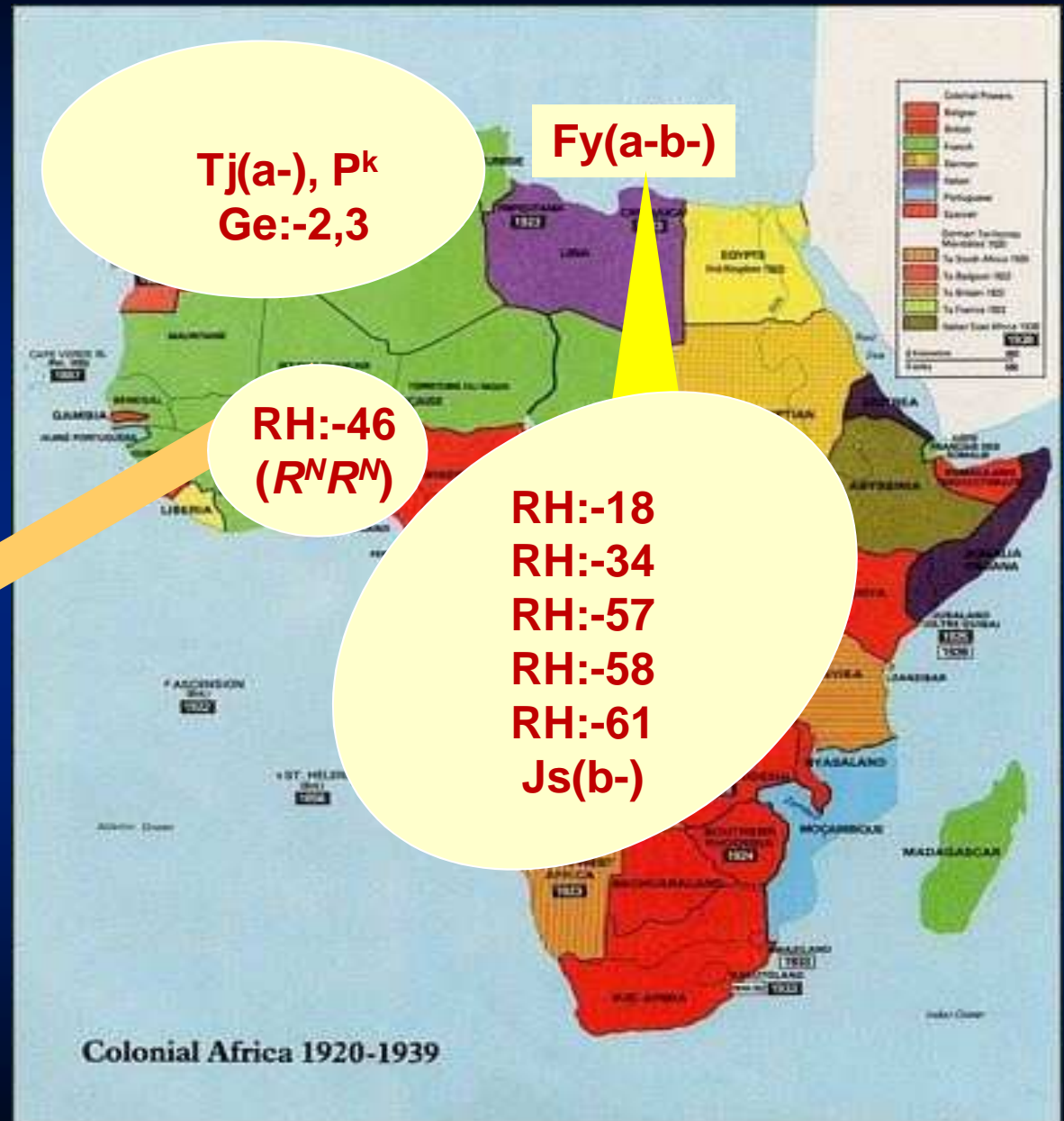
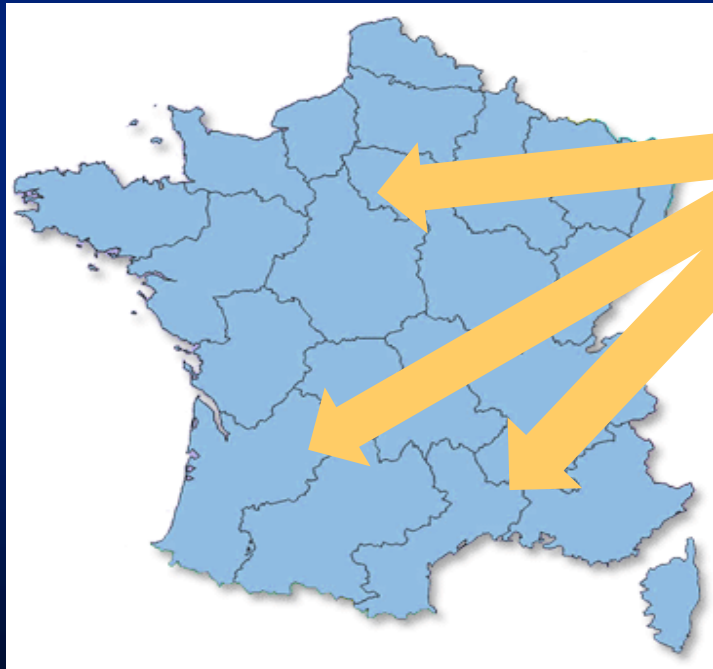
• Population caucasienne

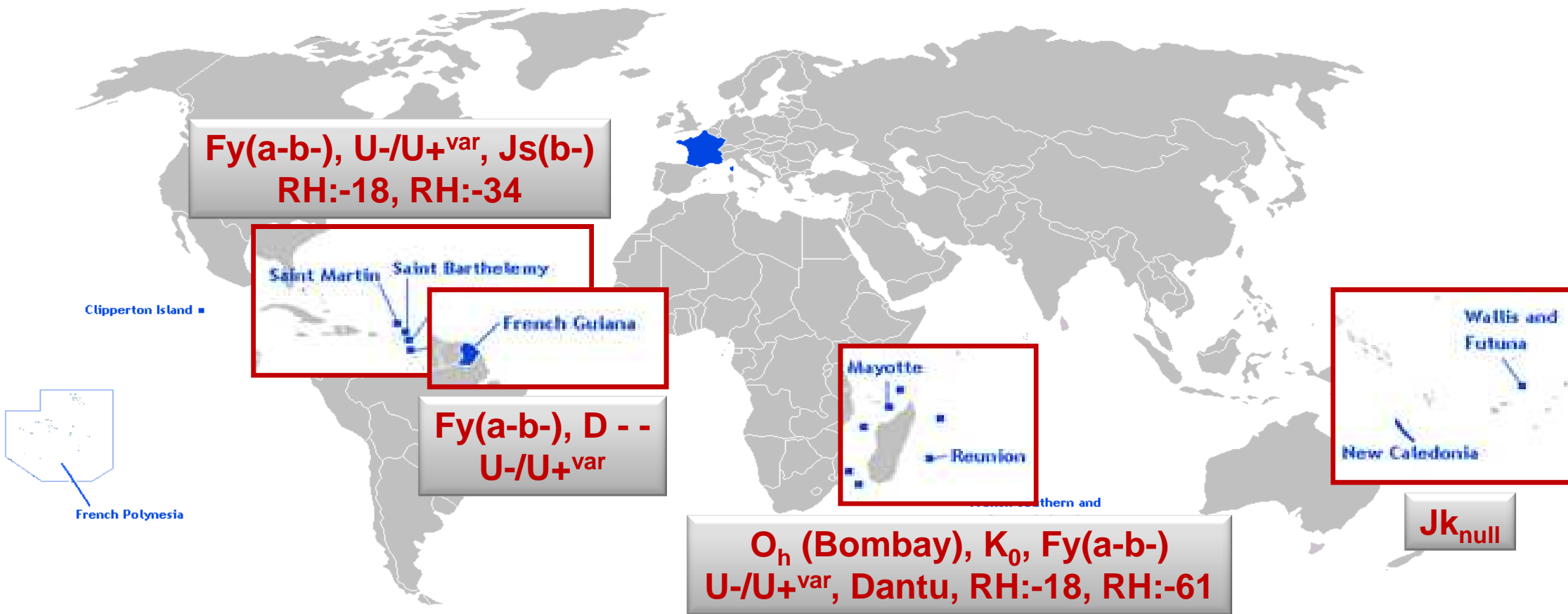
- k-, Co(a-), Yt(a-), Lu(b-) : ~ 2/1000
- Kp(b-), Vel- : ~ 4/10000
- Ge:-2,-3 / D- - : <1/10000
- Co_{null}, Rh_{null} : < 1/1000 000

• Population d'origine africaine/antillaise

- S-s-U- et S-s-U^{var} : ~ 1/100
- Dantu (S-s^{weak}U^{weak}) : exceptionnel
- Hr^S- (RH:-18), Hr^B- (RH:-34), RH:-46 (*R^NR^N*), RH:-57
(*ce^s340/ce^s340*), RH:-58 (Crawford), RH:-61 (*ceMO/ceMO*) : <1/100
- Js(b-) (KEL:-7) : ~ 1/100
- Hy- (DO:-4) : <1/100

Anciennes colonies françaises





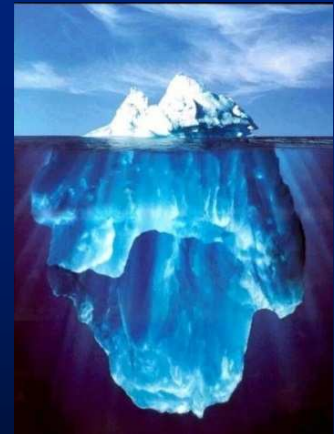
Les départements et territoires français d'outre-mer

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- > 700 000 sujets d'origine Caucasienne en France présentent un phénotype rare et plusieurs dizaines de milliers d'origine africaine/antillaise

Peyrard T & al. *Hématologie* 2010

- Seulement ~2% sont répertoriés au CNRGS dans le **Registre national de référence des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare**



SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE



- **Etude européenne** : 30 % des sujets de groupe rare avec prise en charge jugée insatisfaisante
- **Etudes américaines** : ~ 7 % des demandes de sang rare non honorées, malgré plus de 7000 CGR congelés et près de 40 000 donneurs de sang rare aux USA

Seltsam & al. *Transfusion* 2003

Nance & al. *Vox Sang* 2002, Nance *ISBT Science Series* 2007

CONTEXTE FRANÇAIS



- Une des plus grosses banques de sang rare congelé au monde (6500 CGR), mais tension réelle pour certains phénotypes (patients drépanocytaires)
- Forte augmentation des demandes (x 2 en 10 ans)

LA BANQUE NATIONALE DE SANG DE PHÉNOTYPE RARE



- Localisée à Créteil (EFS Ile de France)
- 6500 CGR congelés
- Cryopréservation à -80°C
- CGR décongelés valides pendant 7 jours (24 heures si prélevés < 2005)
- Gestion biomédicale assurée par le CNRGS (autorisation d'entrées et de sorties)

LE CIRCUIT SANG RARE PATIENTS

Demande de sang rare



Durée : variable



**Contact CNRGS
24h/24 7j/7
+33 1 55 25 12 12**



Pas de transfusion ou solutions alternatives

Décongélation de CGR par la Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare EFS Ile de France Créteil H. Mondor

Durée : ~ 2 h

ACTIVITÉ SANG RARE EN FRANCE

PÉRIODE 2008-2013



- 1200 CGR délivrés (4,5 % à l'étranger)
- 216 patients
- 571 épisodes transfusionnels
- 40 % des produits ont été délivrés à des malades d'origine africaine/antillaise, dont la plupart sont drépanocytaires
- Spécificité rare la plus « tendue » : S-s-

CAS N°1

Femme enceinte, 24 SA

Antécédents transfusionnels anciens

O, D-C-E-c+e+, K- **Kp(b-), Fy(a-b+), Jk(a-b+),
S-s+**

Anticorps anti-Kp^b, anti-Fy^a et anti-Jk^a

**29 donneurs/163 CGR Kp(b-) répertoriés au
CNRGS mais un seul compatible (2 CGR) !**

**Préconisation de prélèvements autologues
en fin de grossesse**

CAS N°2

Patiente guadeloupéenne, 85 ans

Hémoglobine 7 g/dl, mal tolérée

O, **D-C+E-c-e+**, K- **Js(b-)**, Fy(a-b+), Jk(a+b+),
S-s+

Anticorps anti-E, anti-c, anti-Js^b

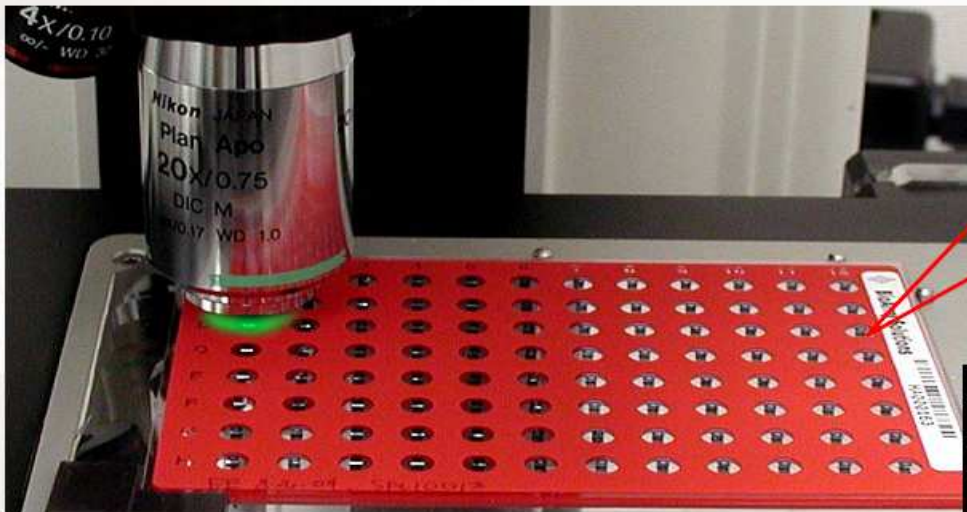
Sujet « double rare »

Aucun donneur compatible répertorié en
France et en Europe

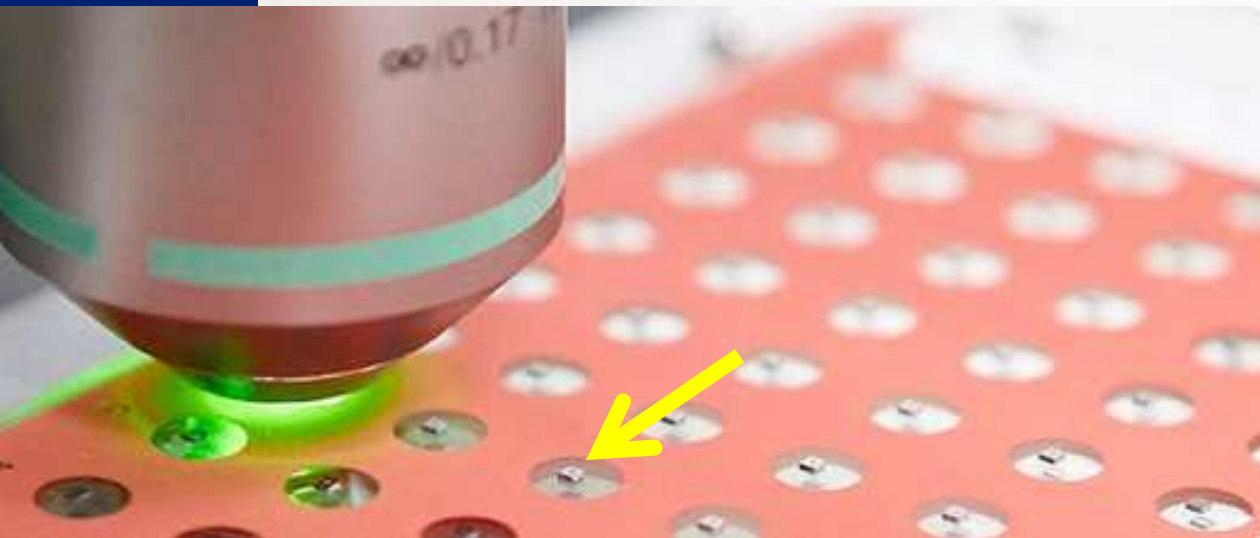
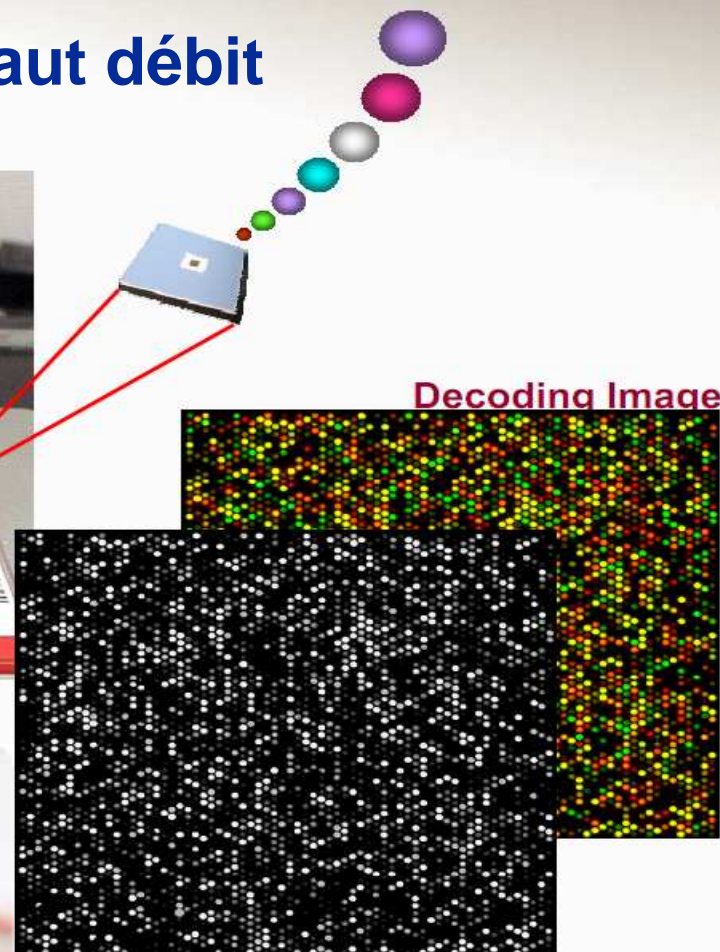
Impasse transfusionnelle

INTÉRÊT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Plateforme de génotypage à haut débit



Automated "Snapshot" Array Imaging



INTÉRÊT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Systeme	Phénotype	Systeme	Phénotype
MNS	U-	DI	Di(b-)
	U+ ^{var}	SC	Sc:-1
LU	Lu(b-)	DO	Hy-
KEL	k-		CO
	Kp(b-)	LW	Co(a-)
	Js(b-)		LW(a-)

12 phénotypes rares dépistés simultanément sur un seul support
(puce à ADN BeadChip® HEA v1.2)

INTÉRÊT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

<i>RH*2 (C)</i>	<i>ceSL</i>
<i>RH*3 (E)</i>	<i>ceTI</i>
<i>RH*4 (c)</i>	<i>ceRT</i>
<i>RH*5 (e)</i>	<i>ceRA</i>
<i>RH*8 (C^w)</i>	<i>Ce-D(4)-Ce [R^N]</i>
<i>RH*9 (C^x)</i>	<i>DHAR</i>
<i>ceAR</i>	<i>r^G</i>
<i>ceEK</i>	<i>CeMA</i>
<i>ceBI</i>	<i>CeVA</i>
<i>ceMO [ce(667)]</i>	<i>CeVG</i>
<i>ce^S [ce(733,1006)]</i>	<i>E type I</i>
<i>ce^s [ce(733)]</i>	<i>E type II (EKK)</i>
<i>ce^s(340)</i>	<i>E type III</i>
<i>ce^S(748)</i>	<i>E type IV</i>
<i>ceCF</i>	<i>EKH</i>

Puce à ADN
BeadChip® *RHCE*

PERSPECTIVES À COURT TERME

Intérêt majeur du génotypage de groupes sanguins à haut débit pour le dépistage des **donneurs** de phénotype rare, en particulier dans la population africaine/antillaise

Génotypage systématique des **patients** à cibler en priorité chez :

- ① Drépanocytaires alloimmunisés
- ② Drépanocytaires polytransfusés

=> Génotypage standard et *RHD / RHCE*

PERSPECTIVES À LONG TERME LES GLOBULES ROUGES DE CULTURE

Culture d'hématies de phénotype rare *in vitro* à partir de cellules de donneurs

- cellules souches CD34+ issues d'aphérèse (preuve de faisabilité pour la transfusion démontrée par Giarratana & al. *Blood* 2011)
- cellules souches pluripotentes induites (hiPSC)

LES GLOBULES ROUGES DE CULTURE

Au cours des 15 dernières années en France, un seul donneur de phénotype

O, D-C-E-, K-, Fy(a-b-), Jk(b-), M-S-s-U-, VS-, Js(a-), Do(a-)

aurait permis en théorie de répondre à **79% des besoins des malades drépanocytaires relevant du circuit sang rare**

(Peyrard T & al. *Transf Med Rev* 2011)

**Pas de donneur en France (une donneuse d'origine antillaise quasi-compatible mais M+)
Coopération internationale nécessaire !**