INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

Les groupes sanguins érythrocytaires rares : diagnostic et modalités de prise en charge au niveau transfusionnel

Dr Thierry PEYRARD

tpeyrard@ints.fr

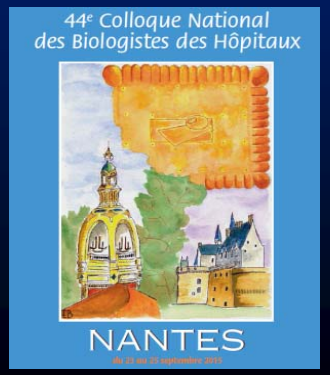
Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins

Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris

Inserm UMR_S1134, Paris

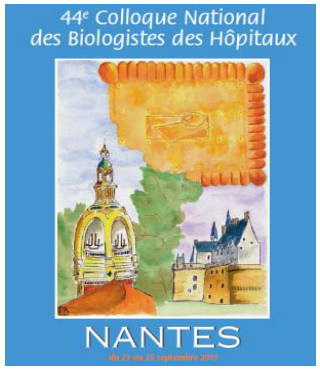
Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Paris

Syndicat National des Biologistes des Hôpitaux



ACNBH

ODPC N°1495



44ème Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Nantes, 23-25 septembre 2015

ODPC habilité à dispenser des programmes de DPC

DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH

Dr Thierry PEYRARD
Exerçant à l'**Institut National de la Transfusion Sanguine** (Paris)
déclare sur l'honneur

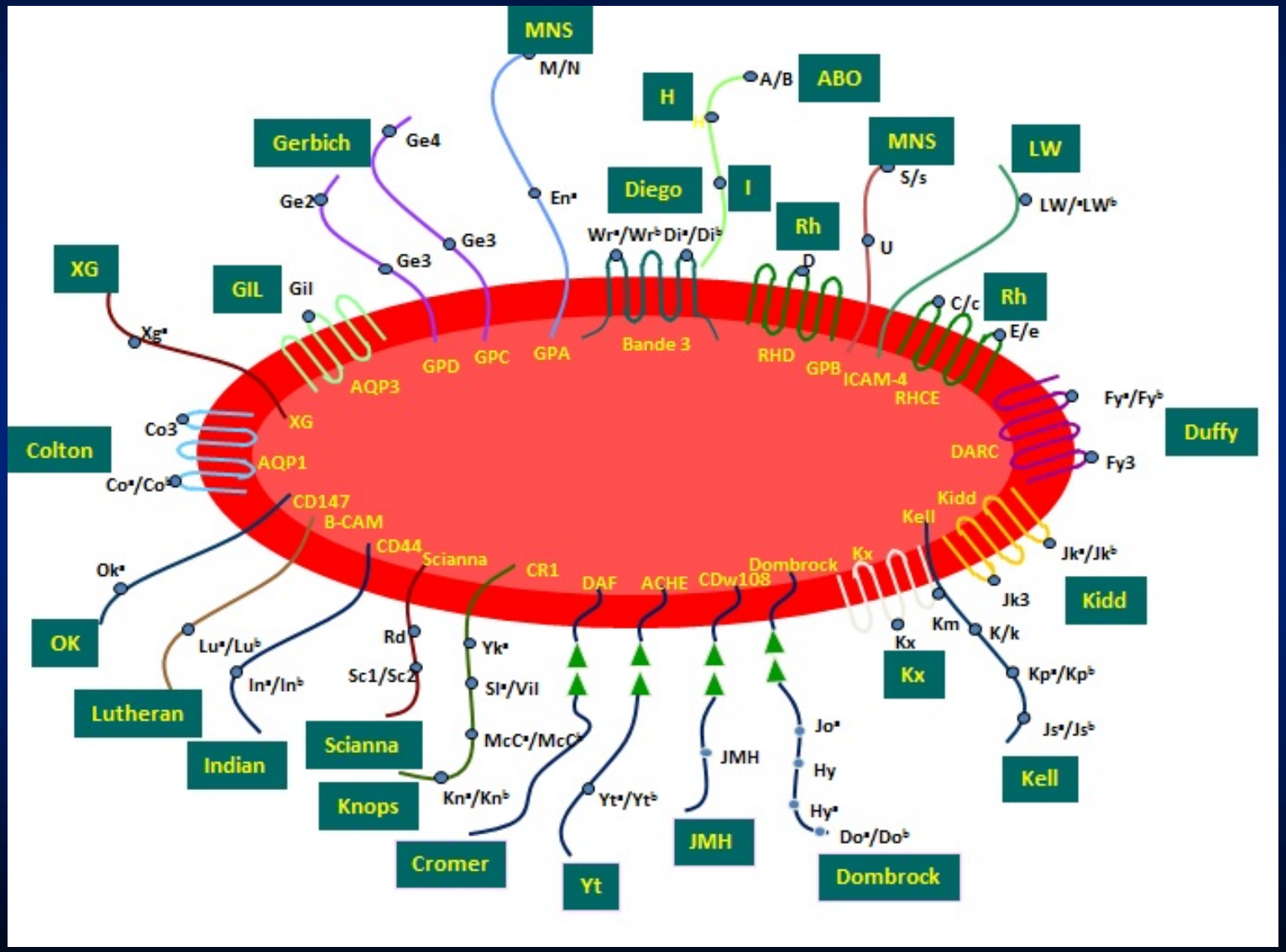
ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté**.

QUELQUES QUESTIONS POUR DÉBUTER

1. Le groupe sanguin AB Rh négatif est-il rare ?
2. Quel nom de groupe sanguin rare vous vient spontanément à l'esprit ?
3. Le groupe sanguin D-C-E+c+e+ est-il rare ?
4. Connaissez-vous les 6 combinaisons rares du système Rh ?
5. Existe-t-il une valeur seuil de prévalence pour un groupe rare au niveau international ?
6. Toute découverte d'un groupe rare doit-elle faire l'objet d'un envoi d'échantillons au CNRGS ?
7. Un affaiblissement de l'antigène D peut-il être révélateur de la présence un groupe rare ?

QUELQUES RAPPELS SUR LES GROUPES SANGUINS

LES GROUPES SANGUINS



ANTIGÈNES ET SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS

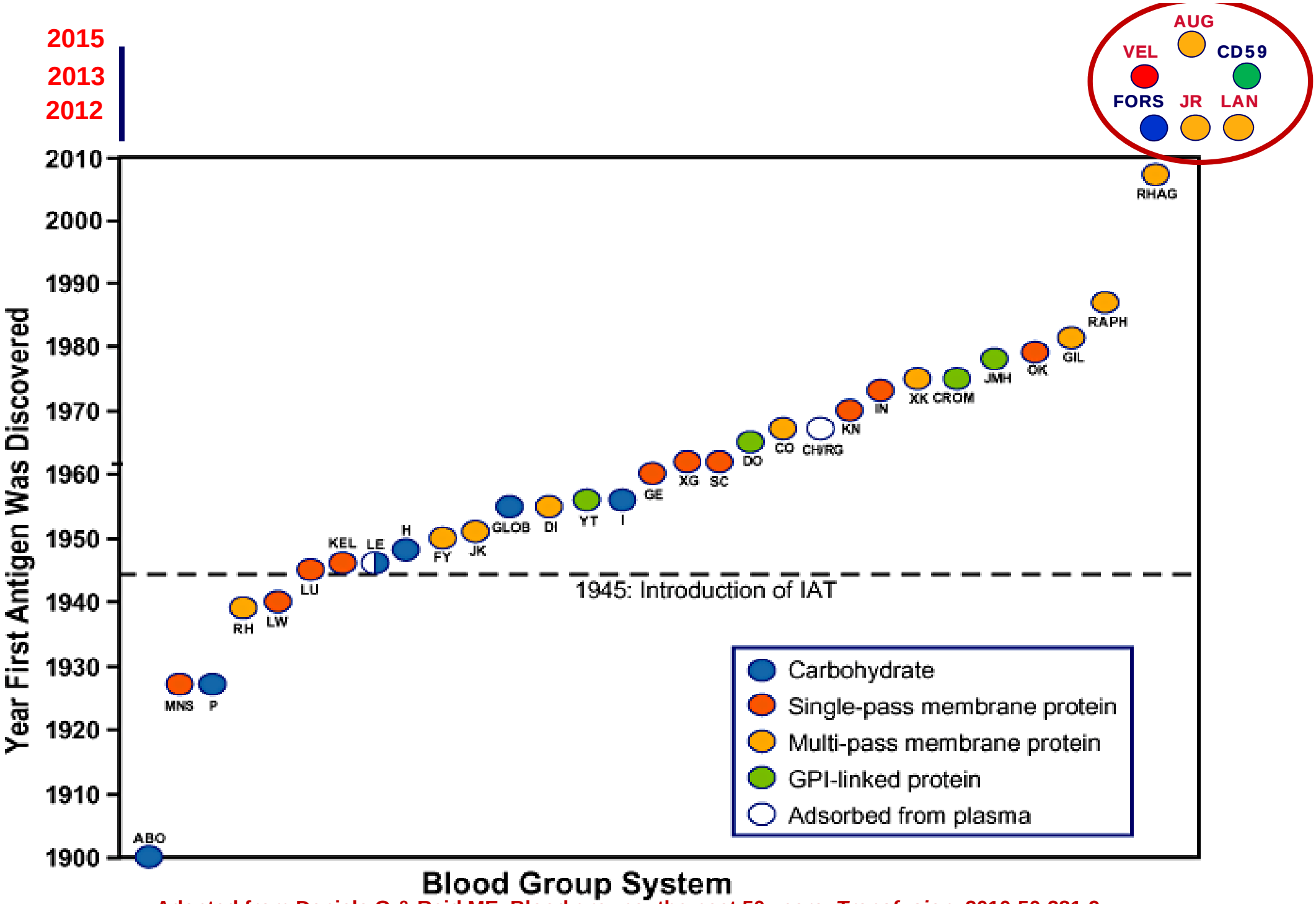
Congrès ISBT Londres 2015

- **36 systèmes de groupes sanguins**
  308 antigènes

- **Trois autres familles d'antigènes**
  - « collections »: 15 Ag
  - Série 700 : 17 antigènes
  - Série 901 : 6 antigènes

  } Base moléculaire inconnue

⇒ 346 antigènes érythrocytaires

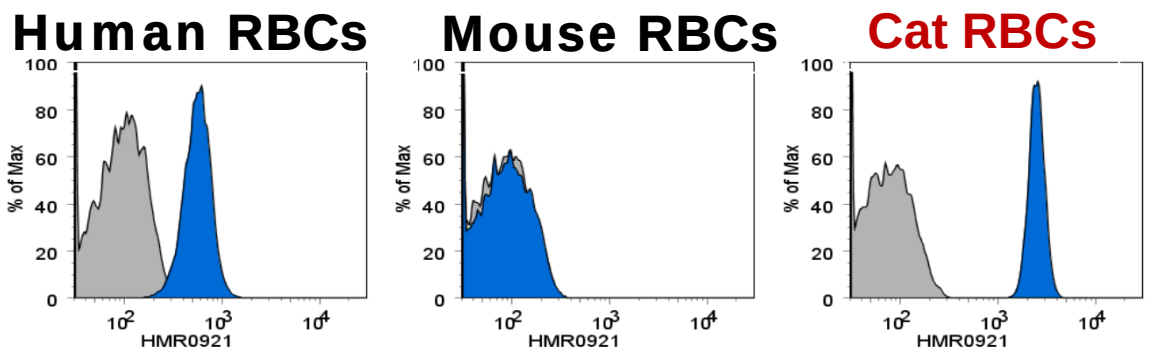


Adapted from Daniels G & Reid ME. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion*. 2010;50:281-9

N°	Système	Symbole	Gène(s)	Nombre d'Ag	Nombre d'Ag de prevalence élevée
001	**ABO**	ABO	*ABO*	4	0
002	**MNS**	MNS	*GYPA, GYPB, GYPE*	**48**	9
003	**P1PK**	P1PK	*A4GALT*	3	1
004	**Rh**	RH	*RHD, RHCE*	**54**	13
005	**Lutheran**	LU	*LU*	22	17
006	**Kell**	KEL	*KEL*	**35**	24
007	**Lewis**	LE	*FUT3*	6	0
008	**Duffy**	FY	*FY*	5	3
009	**Kidd**	JK	*SLC14A1*	3	1
010	**Diego**	DI	*SLC4A1*	22	3
011	**Yt**	YT	*ACHE*	2	1
012	**Xg**	XG	*XG*	2	1
013	**Scianna**	SC	*ERMAP*	7	5
014	**Dombrock**	DO	*ART4*	10	8
015	**Colton**	CO	*AQP1*	4	3
016	**Landsteiner-Wiener**	LW	*ICAM4*	3	2

018	**H**	H	*FUT1*	1	1
019	**Kx**	XK	*XK*	1	1
020	**Gerbich**	GE	*GYPC*	11	6
021	**Cromer**	CROM	*DAF*	18	15
022	**Knops**	KN	*CR1*	9	1
023	**Indian**	IN	*CD44*	4	3
024	**Ok**	OK	*BSG*	3	3
025	**Raph**	RAPH	*CD151*	1	0
026	**John Milton Hagen**	JMH	*SEMA7A*	6	6
027	**I**	I	*GCNT2*	1	1
028	**Globoside**	GLOB	*B3GALT3*	2	2
029	**Gill**	GIL	*AQP3*	1	1
030	**Rh-associated glycoprotein**	RHAG	*RHAG*	4	2
031	**Forssman**	**FORS**	*GBGT1*	1	0
032	**Jr**	**JR**	*ABCG2*	1	1
033	**Lan**	**LAN**	*ABCB6*	1	1
034	**Vel**	**VEL**	*SMIM1*	1	1
035	**CD59**	**CD59**	*CD59*	1	1
036	**Augustine**	**AUG**	*SLC29A1*	2	2

LETTERS



Immunoprécipitation et spectrométrie de masse

nature genetics

Null alleles of *ABCG2* encoding the breast cancer resistance protein define the new blood group system Junior

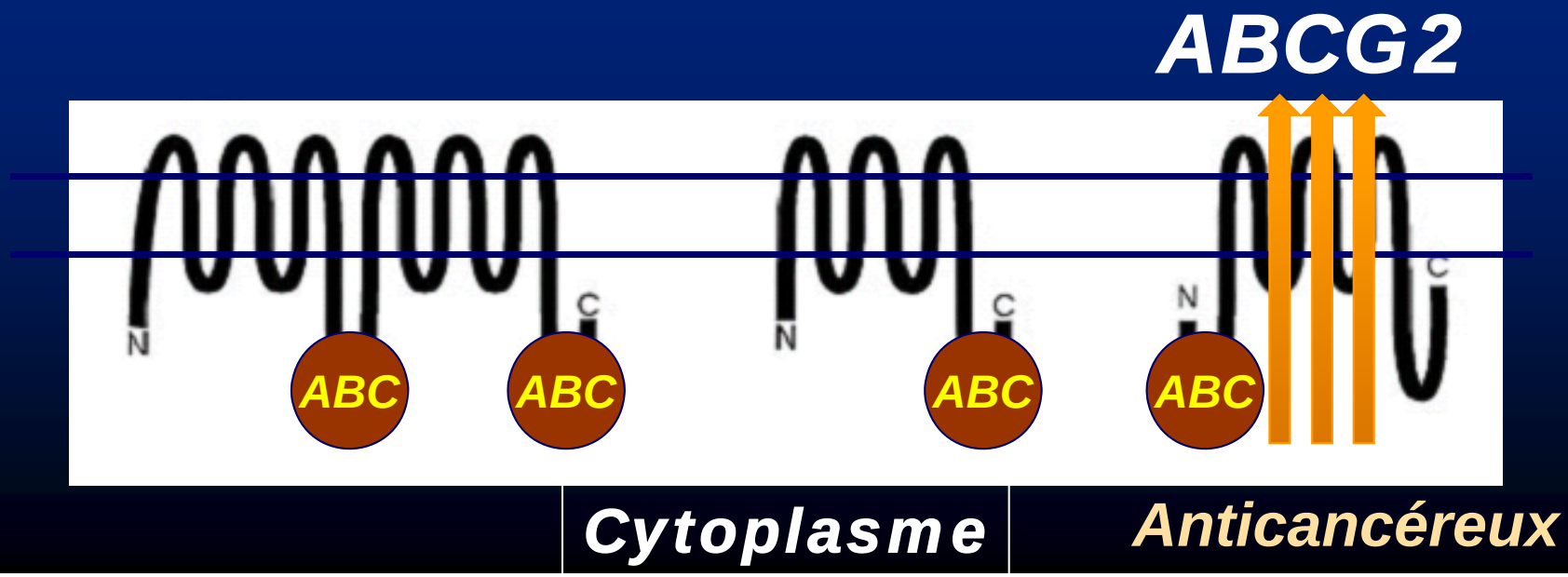
Carole Saison[1], Virginie Helias[1], Bryan A Ballif[2], Thierry Peyrard[1,3], Hervé Puy[4], Toru Miyazaki[5], Sébastien Perrot[6], Muriel Vayssier-Taussat[7], Mauro Waldner[8], Pierre-Yves Le Pennec[1,3], Jean-Pierre Cartron[1] & Lionel Arnaud[1]

VOLUME 44 | NUMBER 2 | FEBRUARY 2012 NATURE GENETICS

Les sujets de groupe rare Jr(a-) (Japon, gens du voyage) sont des "human *knockouts*" pour *ABCG2* => Aucune expression de la protéine ABCG2

Ce qui était inattendu !

- **ABCG2 connu comme transporteur essentiel voire vital dans la détoxification cellulaire (intestin, foie, cellules souches et placenta)**
- **ABCG2 plus connu sous le nom de *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Permet un efflux +++ (pompe in → out) d'un grand nombre d'anti-cancéreux => résistance**



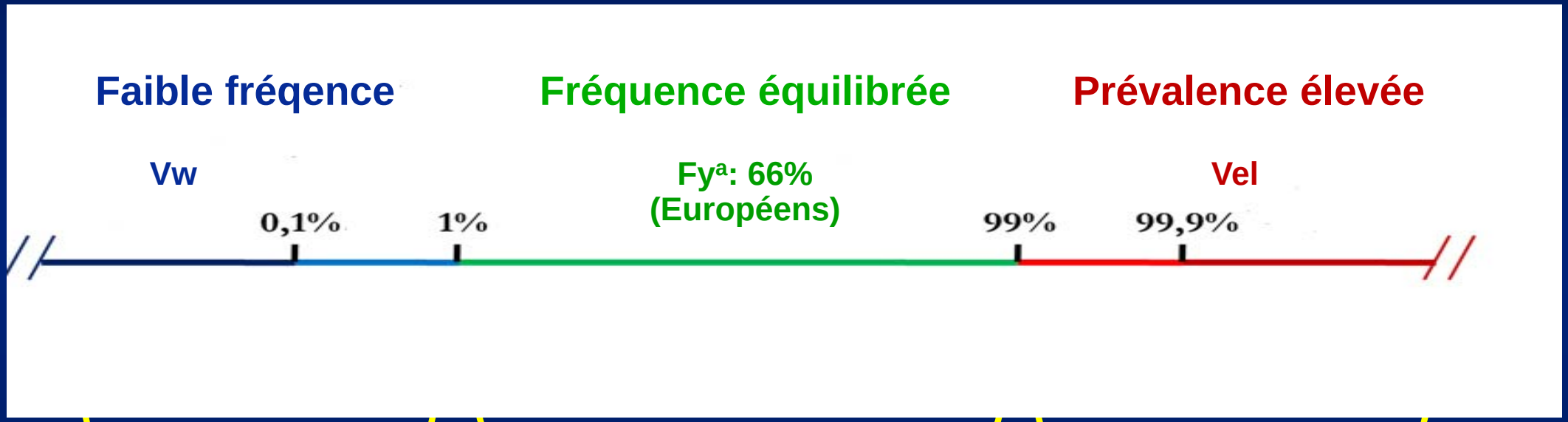
SYSTÈME DE GROUPE JR

- Sujets Jr(a-) dépourvus de protéine BCRP et donc supposés incapables d'éliminer normalement certains anti-cancéreux => risque de surdosage sévère => typage Jr^{a} systématique chez femmes japonaises et gens du voyage avec cancer du sein ? Autres cancers ?

  => Pharmacogénétique

- Sujets Jr(a-) sans problème de santé apparent => ouvre la porte aux inhibiteurs de BCRP en cancérologie

PRÉVALENCE DES ANTIGÈNES ÉRYTHROCYTAIRES



37%
127 Ag
"Ag privés"

20%
69 Ag

43%
150 Ag
"Ag publics"

QU’APPELLE T’ON UN GROUPE SANGUIN RARE ?

DÉFINITIONS

Groupe sanguin rare

ou

Phénotype érythrocytaire rare

GROUPE RARE ET DIFFICULTÉS D'APPROVISIONNEMENT

Phénotype considéré comme rare si difficultés d'approvisionnement

- **Phenotype de faible prévalence : pas considéré comme *rare***
- **Variants ABO (A_x, A_3, A_y, A_{el}) ne sont pas considérés comme un groupe sanguin *rare* car transfusion en O possible**

TROIS CONTEXTES DIFFÉRENTS DÉFINISSENT UN PHÉNOTYPE RARE

1. Absence d'un antigène de prévalence élevée dans la population générale

2. Absence d'expression de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée dans un <u>même</u> système de groupe sanguin

3. Absence de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée dans <u>plusieurs</u> systèmes de groupes sanguins

TROIS CONTEXTES DIFFÉRENTS DÉFINISSENT UN PHÉNOTYPE RARE

1. Absence d'un antigène de prévalence élevée dans la population générale

2. Absence d'expression de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée dans un <u>même</u> système de groupe sanguin

3. Absence de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée dans <u>plusieurs</u> systèmes de groupes sanguins

ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

- Sujet qualifié de « public négatif »
- Définition la plus courante d'un groupe sanguin rare
- Exemple : sujet Vel-
- Risque : développement d'un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée (« anti-public ») et d'impasse transfusionnelle

ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

INTS - Institut National de la Transfusion Sanguine
6, rue Alexandre Cabanel -75739 PARIS Cedex 15 FRANCE

Edité le : *2010/08/16*

C.N.R.G.S.

LOT 2010-33
2010/08/16
2010/09/06

PANEL NATIONAL DE REFERENCE

REF 51005 CE 0459

Identité patient:
Image d'anticorps anti-public

N° Donneur	N° Gr	RH						KEL				FY		JK		LE		MNS				P	LU			DO		YT		CO		XG	Informations complémentaires	RESULTATS		
		D 1	C 2	E 3	c 4	e 5	C^w 8	K 1	k 2	Kp^a 3	Kp^b 4	Fy^a 1	Fy^b 2	Jk^a 1	Jk^b 2	Le^a 1	Le^b 2	M 1	N 2	S 3	s 4	P1 1	Lu^a 1	Lu^b 2	19	Do^a 1	Do^b 2	Yt^a 1	Yt^b 2	Co^a 1	Co^b 2	Xg^a 1		TIA	Pap	
10625	1	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
10658	2	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
10758	3	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
10769	4	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
12471	5	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	+		+	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
10011	6	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
19060	7	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+		+	0	+	0	+	0	+		++++	++++	
10204	8	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
10666	9	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	w	+	0	+	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
3469	10	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
14750	11	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+		+	+	+	0	+	+	0		++++	++++	
10357	12	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+		++++	++++	
12154	13	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+		0	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
10576	14	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
186	15	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+		0	+	0	+	+	0	+		++++	++++	
																																	Témoin autologue	-	-	

IVD 2°C 8°C

ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

INTS - Institut National de la Transfusion Sanguine
6, rue Alexandre Cabanel -75739 PARIS Cedex 15 FRANCE

Edité le : *2010/08/16*

C.N.R.G.S.

LOT 2010-33
2010/08/16
2010/09/06

PANEL NATIONAL DE REFERENCE

REF 51005 CE 0459

Identité patient:
Image d'anticorps anti-public

N° Donneur	N° Gr	RH						KEL				FY		JK		LE		MNS				P	LU			DO		YT		CO		XG	Informations complémentaires	RESULTATS		
		D 1	C 2	E 3	c 4	e 5	C^w 8	K 1	k 2	Kp^a 3	Kp^b 4	Fy^a 1	Fy^b 2	Jk^a 1	Jk^b 2	Le^a 1	Le^b 2	M 1	N 2	S 3	s 4	P1 1	Lu^a 1	Lu^b 2	19	Do^a 1	Do^b 2	Yt^a 1	Yt^b 2	Co^a 1	Co^b 2	Xg^a 1		TIA	Pap	
10625	1	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
10658	2	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
10758	3	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
10769	4	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+		++++	++++	
12471	5	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	0	+		+	+	+	0	+	0	0		++++	++++	
10011	6																													+	0	0		++++	++++	
19060	7																													+	0	+		++++	++++	
10204	8																													+	0	0		++++	++++	
10666	9																													+	0	0		++++	++++	
3469	10																													+	0	+		++++	++++	
14750	11																													+	+	0		++++	++++	
10357	12																													+	+	+		++++	++++	
12154	13																													+	0	0		++++	++++	
10576	14																													+	0	+		++++	++++	
186	15	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+		0	+	0	+	+	0	+		++++	++++	
																														Témoin autologue				-	-	

Principaux problèmes à résoudre :

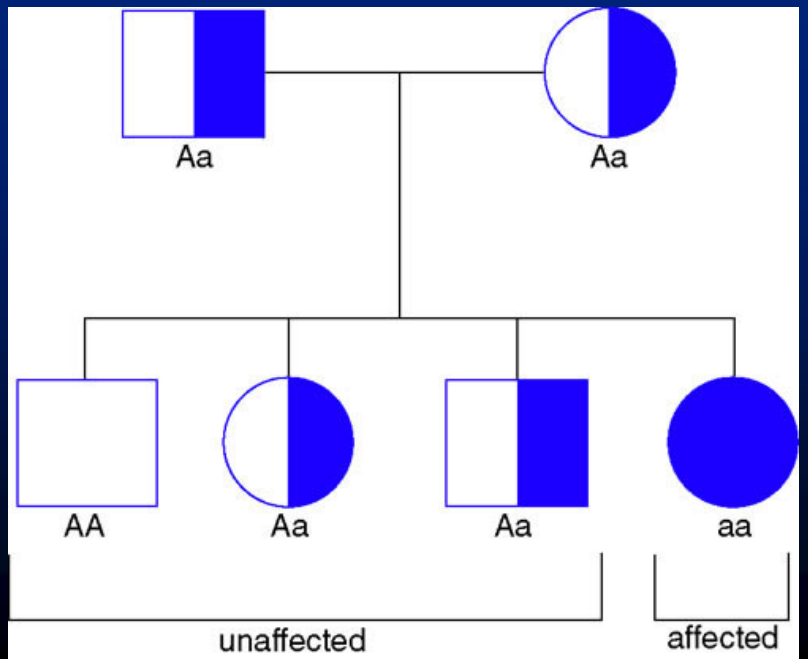
- **Déterminer la spécificité de l'anticorps anti-public**
- **Rechercher des alloanticorps courants potentiellement masqués par l'anticorps anti-public**
- **Trouver du sang compatible**

=> Nécessite du temps !

IVD 2°C 8°C

ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

- Absence d'un antigène de prévalence élevée : typiquement un caractère récessif
- Influence de la consanguinité parentale
- Seuls les frères et sœurs du propositus sont en général atteints (une chance sur 4)



ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

Définition réglementaire en France :

Prévalence phénotype < 4/1000

(Absence d'un antigène de prévalence >99,6%)

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**

ARRETE

Arrêté du 28 décembre 1995 relatif aux conditions d'utilisation de prélèvements de sang ou de composants du sang correspondant à des groupes sanguins érythrocytaires rares, pris pour l'application de l'article D. 666-4-2 du code de la santé publique

NOR: TASP9620015A

Le ministre du travail et des affaires sociales,
Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 666-4 et D. 666-4-2,
Arrête :

Art. 1er. - Peut être utilisé pour préparer des produits sanguins labiles à usage thérapeutique direct, sous réserve que les conditions prévues ci-après soient respectées, un prélèvement de sang ou de composants du sang sur lequel n'ont pas été effectués tous les tests mentionnés au 5o du I de l'article D. 666-4-2 du code de la santé publique, ou pour lesquels les résultats de ces tests ne sont pas connus ou ne sont pas tous négatifs, à l'exception des tests de détection des anticorps anti-V.I.H.-1 et anti-V.I.H.-2, qui doivent toujours être effectués et dont le résultat doit être négatif :

1. Le prélèvement de sang ou de composants du sang doit présenter un groupe sanguin caractérisé par l'absence d'un antigène de fréquence élevée dans la population dès lors que la fréquence du groupe sanguin ainsi caractérisé est inférieure à 4 p. 1 000 ;

Définition légale en France (1996): < 4/1000

ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

Exemples dans différents types de populations

KEL:-2	k- (Cellano -)	2/1000
KEL:-4	Kp(b-)	4/10 000
KEL:-5	Ko	< 5/100 000 (Île de la Réunion)

JK:-1,-2	Jk(a-b-)	Exceptionnel (Mélanésie)

LU:-2	Lu(b-)	2/1000
YT:-1	Yt(a-)	2/1000
H:-1 et H:W1	O_h/Bombay	Exceptionnel (Île de la Réunion)
GE:-2,3	Ge2-	2/10 000 (sujets originaires du pourtour méditerranéen)
GLOB:-1,-2	Tj(a-)	Exceptionnel
I:-1	I-	< 1/10 000
CO:-1	Co(a-)	2/1000
VEL:-1	Vel-	4/10 000
Jr(a-)		Exceptionnel (« gens du voyage », sujets d'origine japonaise)
CO:-1,-2	Co(a-b-)	Exceptionnel

T. Peyrard et al. / Transfusion Clinique et Biologique 15 (2008) 109–119

ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE PRÉVALENCE ÉLEVÉE

Exemples dans la population d'origine africaine-antillaise :

– MNS:-3,-4	S-s-	1,2/100
– KEL:-7	Js(b-)	1/100
– RH:-18	Hr^S- ou Hr-	< 1/100
– RH:-34	Hr^B-	< 1/100
– RH:-46	R^N/R^N ou Sec-	< 1/100

TROIS CONTEXTES DIFFÉRENTS DÉFINISSENT UN PHÉNOTYPE RARE

1. Absence d'un antigène de prévalence élevée dans la population générale

2. Absence d'expression de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée dans un <u>même</u> système de groupe sanguin

3. Absence de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée dans <u>plusieurs</u> systèmes de groupes sanguins

ABSENCE DE PLUSIEURS ANTIGÈNES DANS MÊME SYSTÈME DE GROUPE

Tous ces phénotypes Rh sont rares !

✓ r'r'	D-C+E-c-e+	dCCee	6/100 000
✓ r''r''	D-C-E+c+e-	dccEE	3/100 000
✓ R_ZR_Z	D+C+E+c-e-	DCCEE	0,8/100 000
✓ r_yr_y	D-C+E+c-e-	dCCEE	< $1/10^6$
✓ r'r_y	D-C+E+c-e+	dCCEe	< $1/10^5$
✓ r''r_y	D-C+E+c+e-	dCcEE	< $1/10^5$

Peyrard T. et al. A large-scale epidemiological study reveals that the rare RH:-1,2,-3,-4,5, RH:-1,-2,3,4,-5, RH:-1,2,3,-4,-5, RH:1,2,3,-4,-5 blood groups appear less prevalent than expected in the french population.

Vox Sang 2010;99 (Suppl. 1):361

UN CAS ILLUSTRATIF

- Patiente groupée en 2001 : O, D-C+E-c-e+ avec découverte d'un anticorps anti-E
- Nouvelle admission en 2015 : anti-E et anti-D
- Transfusion avec 2 CGR du dépôt de délivrance du CH, de phénotype D-C-E-c+e+
- RAI ininterprétable, adressée au CNRGS : mélange anti-D, anti-E et anti-c => sang rare obligatoire

TROIS CONTEXTES DIFFÉRENTS DÉFINISSENT UN PHÉNOTYPE RARE

1. Absence d'un antigène de prévalence élevée (>99%) dans la population générale

2. Absence d'expression de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée (1-99%) dans un <u>même</u> système de groupe sanguin

3. Absence de plusieurs antigènes de prévalence équilibrée (1-99%) dans <u>plusieurs</u> systèmes de groupes sanguins

ABSENCE D'ANTIGÈNES CLASSIQUES DANS PLUSIEURS SYSTÈMES

Combinaison phénotypique avec absence de plusieurs antigènes communs de prévalence « équilibrée » au sein de <u>différents systèmes</u> de groupes sanguins

Risque : allo-immunisation complexe (mélange complexe d'anticorps)

ABSENCE D'ANTIGÈNES CLASSIQUES DANS PLUSIEURS SYSTÈMES

Sujet O, D+C-E+c+e- avec anti-e, -Fy^{a}, -Jk^{b}, -s, -Do^{b}

=> CGR O, e-, Fy(a-), Jk(b-), s-, Do(b-)

- **Fréquence O : 0.42**
- **Fréquence Rh compatible : 0.02**
- **Fréquence Fy(a-) : 0.33**
- **Fréquence Jk(b-) : 0.28**
- **Fréquence s- : 0.12**
- **Fréquence Do(b-) : 0.18**

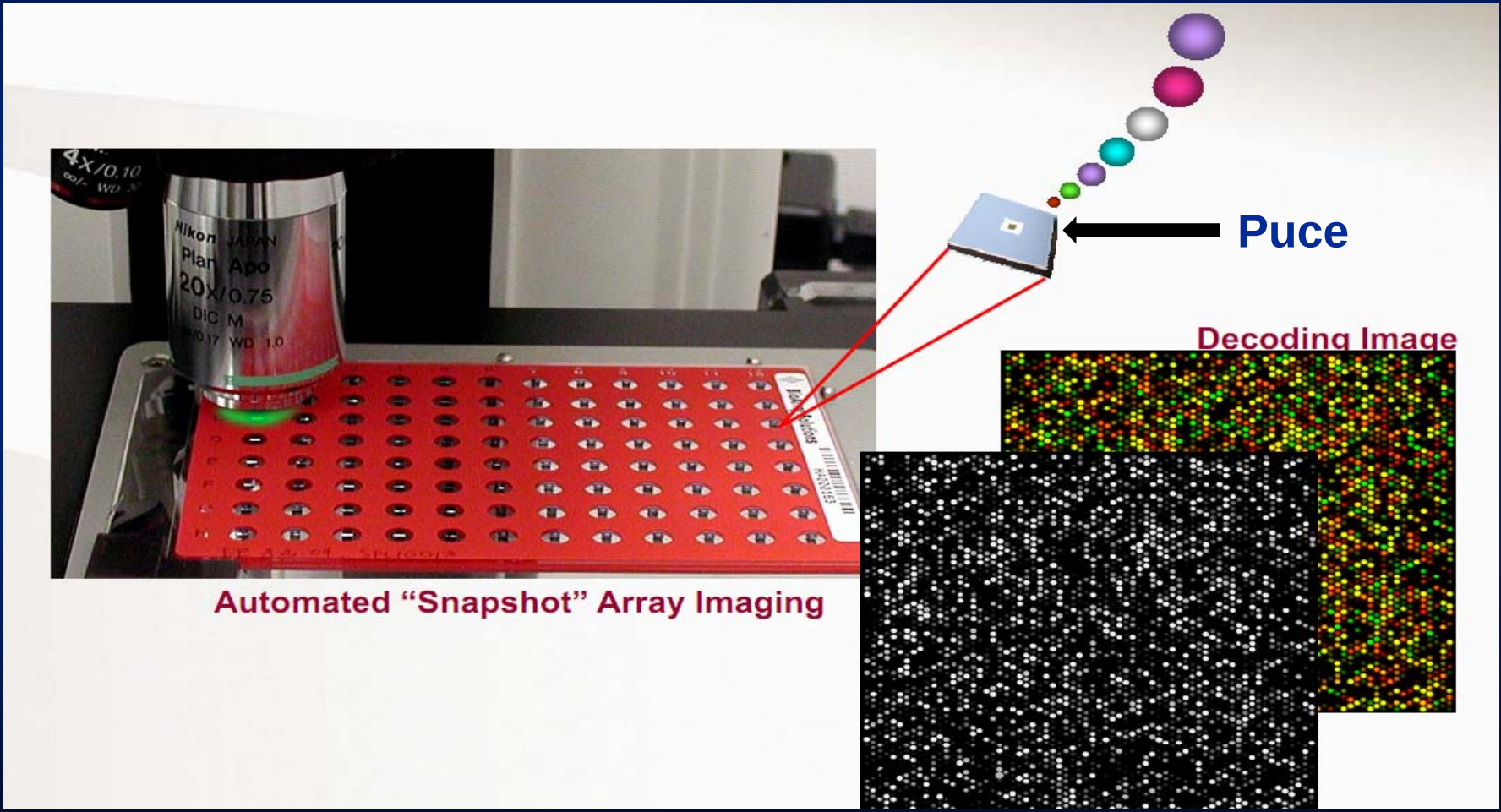
Fréquence = 1,7 pour 100 000 !

COMMENT SONT DEPISTÉS LES GROUPES SANGUINS RARES ?

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Phénotypage Rh standard : D+C+E+c-e-
- Phénotypage k chez les sujets K+ (2,2% des sujets K+ sont de groupe rare k-)
- Phénotypage étendu : S-s- ou Jk(a-b-)
- Etude de fratrie d’un sujet connu de groupe rare
- Investigation d’un anticorps anti-public
- Découverte fortuite lors d’un génotypage Duffy, Kidd, MNS sur puces à ADN. Exemples des groupes rares Sc:-1, Js(b-), Hy-, Jo(a-)

EXEMPLE DE DISPOSITIF DE GÉNOTYPAGE



Technologie BeadChip®

Jeune patient drépanocytaire transfusé testé pour statut Duffy, Kidd et MNS
=> Découverte d'un groupe rare Js(b-)

Blood Group	Antigen		Result
RH	RH2	C	0
	RH3	E	0
	RH4	c	+
	RH5	e	+
KEL	KEL1	K	0
	KEL2	k	+
	KEL3	Kpa	0
	KEL4	Kpb	+
	KEL6	Jsa	+
	KEL7	Jsb	0
FY	FY1	Fya	0
	FY2	Fyb	0
JK	JK1	Jka	+
	JK2	Jkb	+
MNS	MNS1	M	+
	MNS2	N	+
	MNS3	S	0
	MNS4	s	+
LU	LU1	Lua	0
	LU2	Lub	+
DI	DI1	Dia	0
	DI2	Dib	+
CO	CO1	Coa	+
	CO2	Cob	0
DO	DO1	Doa	+
	DO2	Dob	+
	DO4	Hy	+
	DO5	Joa	+
LW	LW5	Lwa	+
	LW7	Lwb	0
SC	SC1	Sc1	+
	SC2	Sc2	0
Hemoglobin S		HbS	++

34 marqueurs de groupes sanguins testés simultanément sur une seule puce à ADN

PHÉNOTYPES RARES RECHERCHÉS

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

13 phénotypes rares simultanément dépistés sur un seul support (BeadChip® HEA v1.2)

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

Autre dispositif : BeadChip® w*RHCE*

6 phénotypes RHCE rares simultanément recherchés dans la population d'origine Africaine :

Hr- (RH:-18)
Hr^{B}- (RH:-34)
R^{N}R^{N} (RH:-46)
RH:-57
RH:-58
RH:-61

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

ÉPIDÉMIOLOGIE

Plusieurs niveaux de rareté

- **Local** : ex. sang e- (<2%)
- **Régional** : D+C-E-c+e+, K-, Fy(a-), Jk(b-), S- (0.17*0.91*0.33*0.28*0.45 = 0.65% (1/155, hors ABO)
- **National** : k- (1/500); Vel- (1/2500), etc.
- **International** (sang Rh_{null} par exemple, quelques 10^{aines} de sujets dans le monde)

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il existe des sujets exceptionnels cumulant plusieurs spécificités rares !

PHÉNOTYPES EXCEPTIONNELS

- **31 sujets connus en France avec deux groupes rares !**
- **15 sujets d'origine Africaine**
  - Lu(b-), Ge:-2,3 — anti-Lu^b, anti-Ge2
  - Ge:-2,3, k- — anti-Ge2
  - Jo(a-), Js(b-)
  - Hy-, Js(b-) — anti-Hy
  - Hy-, S-s-U+^{var}
  - Hy-, S-s-U-
  - S-s-U-, Js(b-)
  - S-s-U+^{var}, Js(b-)
  - S-s-U-, Jo(a-) — anti-U
  - 4 S-s-U-, R^NR^N (RH:-46)
  - Js(b-), r'r' — anti-Js^b, anti-c
  - RH:-18, S-s-U- — Anti-RH18, anti-U

17 sujets d'origine européenne

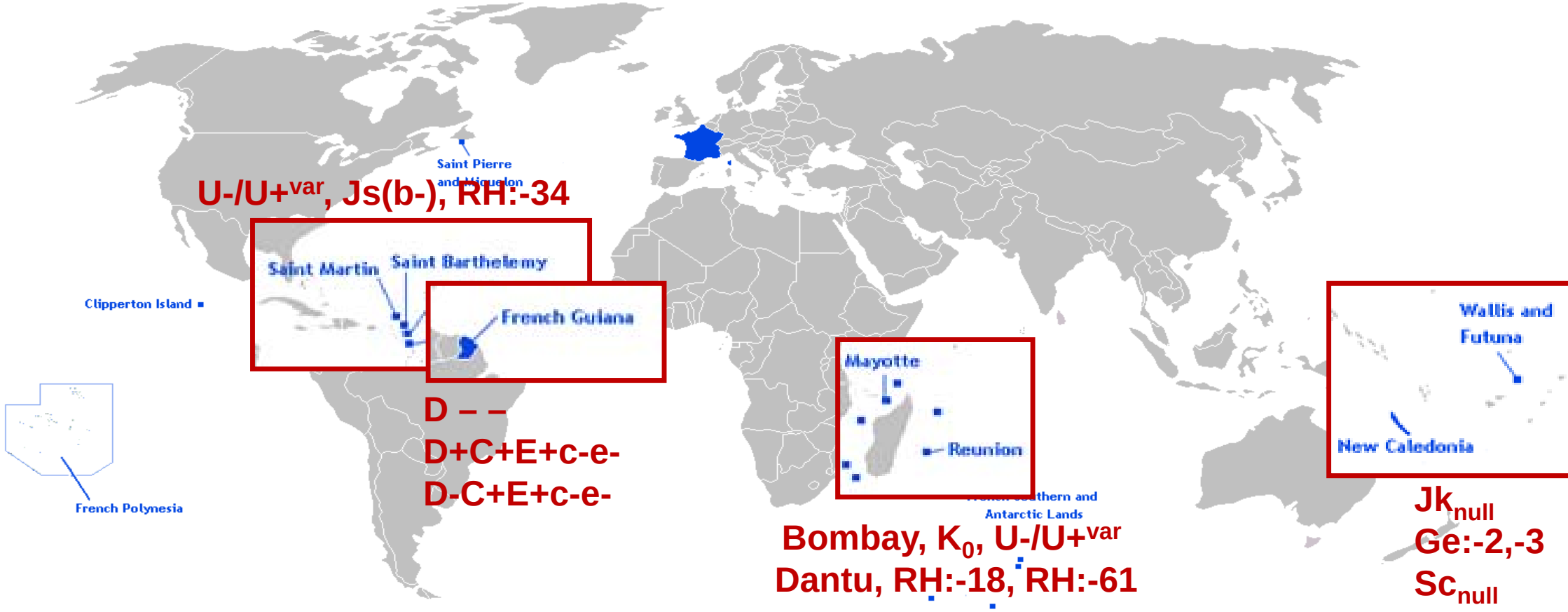
1er groupe rare	2ème groupe rare	Anticorps	Nombre de CGR congelés
k-	Vel-	-	8
k-	r'r'	-	0
k-	r'r'	-	0
k-	Lu(b-)	Anti-Lu^b	5
k-	Lu(b-)	-	2
k-	Lu(b-)	-	0
k-	Lu(b-)	Anti-Lu^b	0
k-	Yt(a-)	Anti-k, anti-Yt^a, anti-Fy^a, anti-Jk^b	7
k-	Yt(a-)	Anti-Yt^a	0
k-	$r'r^y$	-	0
k-	R_zR_z	-	0
k-	R_zR_z	-	0
Yt(a-)	Jk(a-b-)	Anti-Jk3	7
Yt(a-)	Vel-	Anti-Vel	14
Lu(b-)	r_yr_y	-	2
Lu(b-)	Kp(b-)	Anti-Kp^b	0
Vel-	Jr(a-)	Anti-Vel, anti-Jr^a	5

ÉPIDÉMIOLOGIE

Rareté très relative en fonction de l'origine ethnique et du pays : **le référentiel est la population générale des donneurs de sang**

- Phénotype Rh négatif : 15% en France et <1/1000 en Asie du Sud-Est. Phénotype Fy(a-) exceptionnel en Chine !

- Phénotype Fy(a-b-), exceptionnel chez sujets Européens, mais très fréquent chez africains/antillais (>70%)



Les départements et territoires français d'outre-mer

ÉPIDÉMIOLOGIE

- ~ 700 000 sujets d'origine Européenne en France présentent un phénotype rare

  Peyrard T & al. *Hématologie* 2010

- ~1% des sujets répertoriés au CNRGS

- Potentiellement plus de 50 000 sujets d'origine Africaine avec un groupe rare

=> **Total d'environ 750 000 personnes**

PRISE EN CHARGE TRANSFUSIONNELLE

- Actuellement ~ 150 spécificités rares répertoriées au CNRGS
- ~ 13 000 sujets (donneurs et receveurs) répertoriés au sein du registre national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare
- ~ 6 600 unités de sang rares congelées à la Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare, cogérée par l'INTS et l'EFS Ile de France

LE CIRCUIT SANG RARE PATIENTS

Demande de sang rare

Contact CNRGS
24h/24 7j/7

+33 1 55 25 12 12

Durée : variable

Demande acceptée par CNRGS ?

NON

Pas de transfusion ou solutions alternatives

OUI

Décongélation d'unités par la BNSPR – EFS H. Mondor

Durée : ~ 2 h

Documents obligatoires:

- ***Prescription PSL***
- ***Bilan immuno-hématologique***
- ***Carte de groupe***
- ***Autorisation du CNRGS***

20 congélateurs -80°C
(+2 en back-up)

Décongélation en circuit ouvert validité 24 heures

Décongélation en circuit clos
validité 7 jours

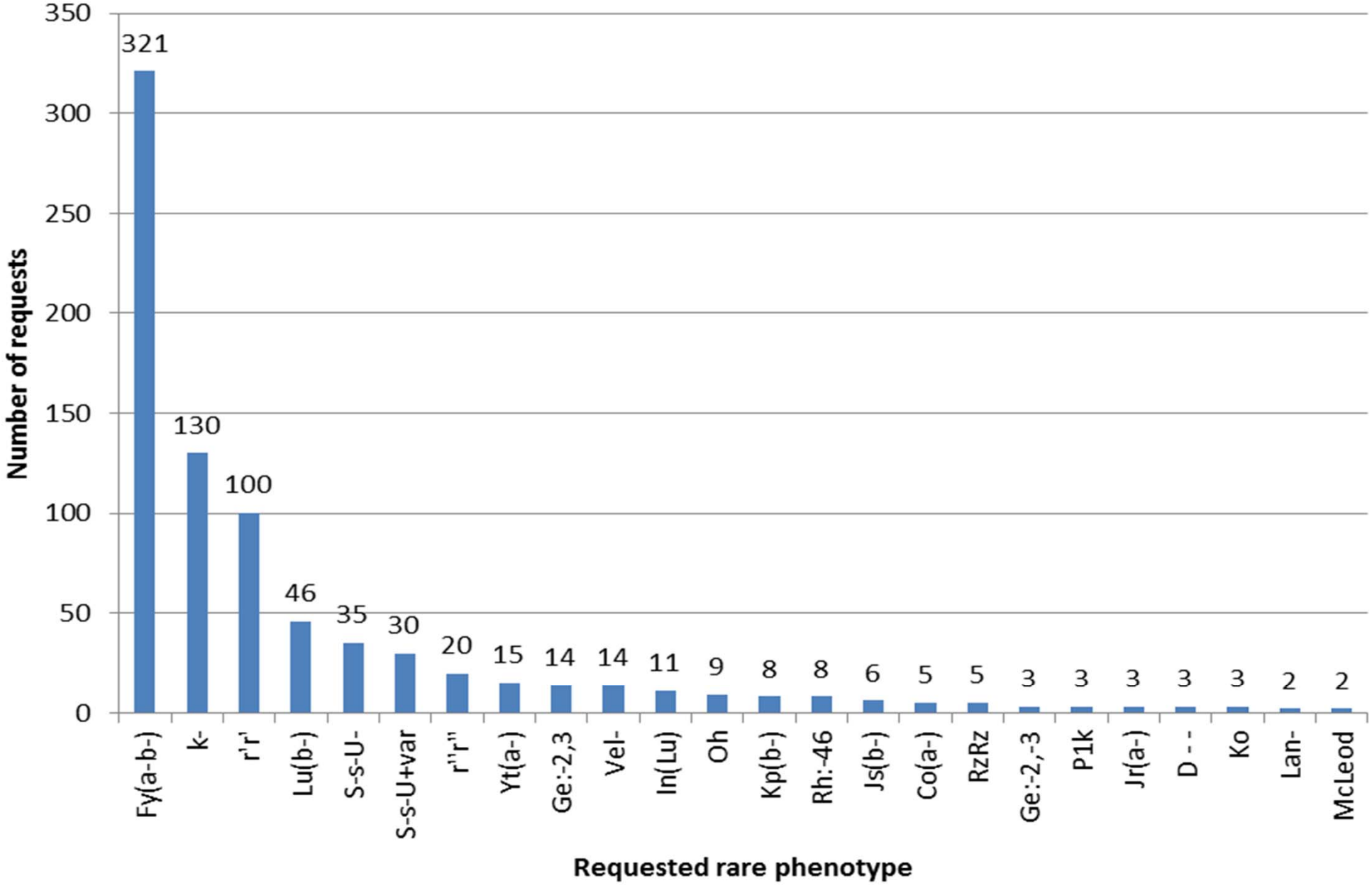
ACTIVITÉ SANG RARE

2012-2014

- 56 patients transfusés par an
- 285 CGR délivrés par an
- 147 épisodes transfusionnels/an

40% des CGR rares ont été délivrés à des patients drépanocytaires

Les 24 spécificités rares les plus demandées en France entre 2012 et 2014



TRANSFUSION

Les patients drépanocytaires

10 000 drépanocytaires suivis en France

>20 000 prévus en 2020 ?

Problématiques spécifiques

- ✓ Fy(a-b-) avec anti-Fy3 ou anti-Fy5
- ✓ U- / U+^{var}
- ✓ Js(b-)
- ✓ Variants rares du gène *RHCE*

Demande importante et stocks faibles !

ENREGISTREMENT DES SUJETS

Chaque sujet nouvellement répertorié reçoit un courrier explicatif et un document immuno-hématologique spécial de type carte individuelle

Copie des documents au référent sang rare régional de l'EFS

Centre National de Référence
pour les Groupes Sanguins

C.N.R.G.S.

(arrêté ministériel du 20.06.1985 - J.O. du 26.06.1985)

Document personnel=> n'est pas une carte de groupe au sens de la législation !

CARTE INDIVIDUELLE

Phénotypes et/ou Génotypes érythrocytaires rares

(Extrait du fichier national des phénotypes érythrocytaires rares)

CNRGS : 20, rue Bouvier
BP 79 - 75522 Paris Cedex 11
Tél. : 01 55 25 12 12 (24 h/24)
Fax : 01 55 25 12 03
E-mail : cnrgs@ints.fr

Verso

Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins

Phénotypes et/ou Génotypes érythrocytaires rares

(document personnel)

Nom: **PER**
Née:
Prénom: **T**
Sexe: **F**

Date de naissance 19 /1 /1
Lieu de naissance

Adresse personnelle

GROUPE ABO: -1,-2,-3 (O)

Phénotype : YT:-1,2

Anticorps:
Anti-RH1,-RH2,-FY1,-JK2,-YT1

Correspondant
Madame le Docteur D
EFS PYRENEES MEDITERRANEE
Ave de Grande Bretagne
BP 3210
31027 TOULOUSE Cedex 3

Phénotype érythrocytaire

RH						KEL				FY		JK		LE	
1	2	3	4	5	8	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2
-	-	-	+	+		-				-	+	+	-		

MNS				P	LU		DO		YT		CO		XG
1	2	3	4	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1
		-	+						-	+			

Génotype

Document établi le : *2011/08/16 à 22:04:46*

Vous présentez **un groupe sanguin rare** de type :

YT:-1,2

Ceci nécessite des précautions particulières en cas de transfusion sanguine ou de grossesse.

Afin que nous puissions assurer votre sécurité transfusionnelle, il importe :

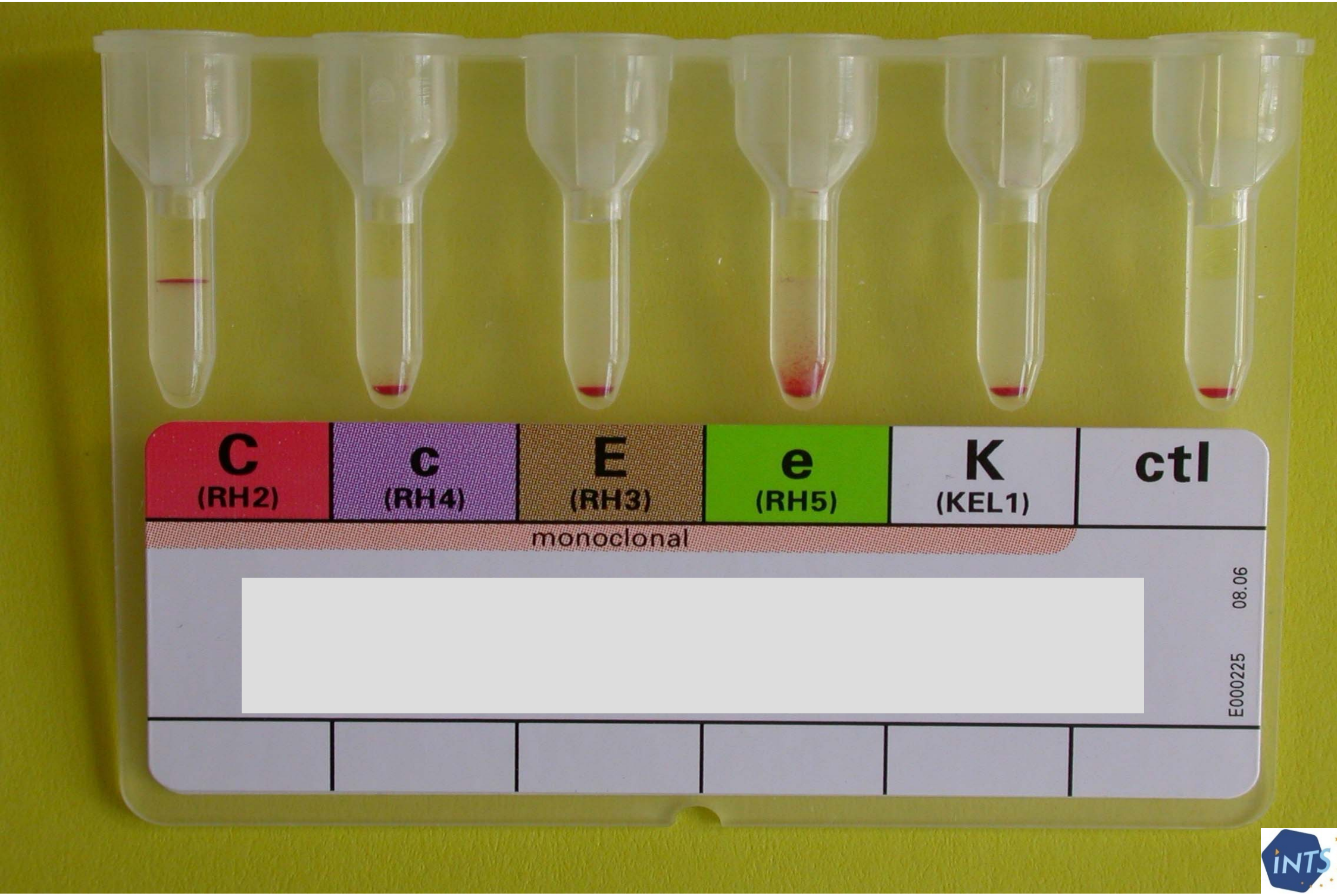
- **De donner régulièrement votre sang (merci de bien vouloir présenter à chacune de ces occasions cette lettre et le document personnel joint).**
- De **prévenir votre médecin traitant,** et **en cas d'hospitalisation ou de grossesse, le personnel médical** susceptible de vous prendre en charge (**médecin anesthésiste** en particulier) **en présentant ces documents.**
- De faire rechercher (sous réserve de votre accord) ce même groupe sanguin rare chez vos frères et sœurs. Nous pouvons vous orienter le cas échéant vers des laboratoires en mesure de réaliser ce type d'examen de biologie spécialisée.
- De nous communiquer tout changement de coordonnées : adresse postale, adresse de courriel, numéro de téléphone (domicile, portable, professionnel).

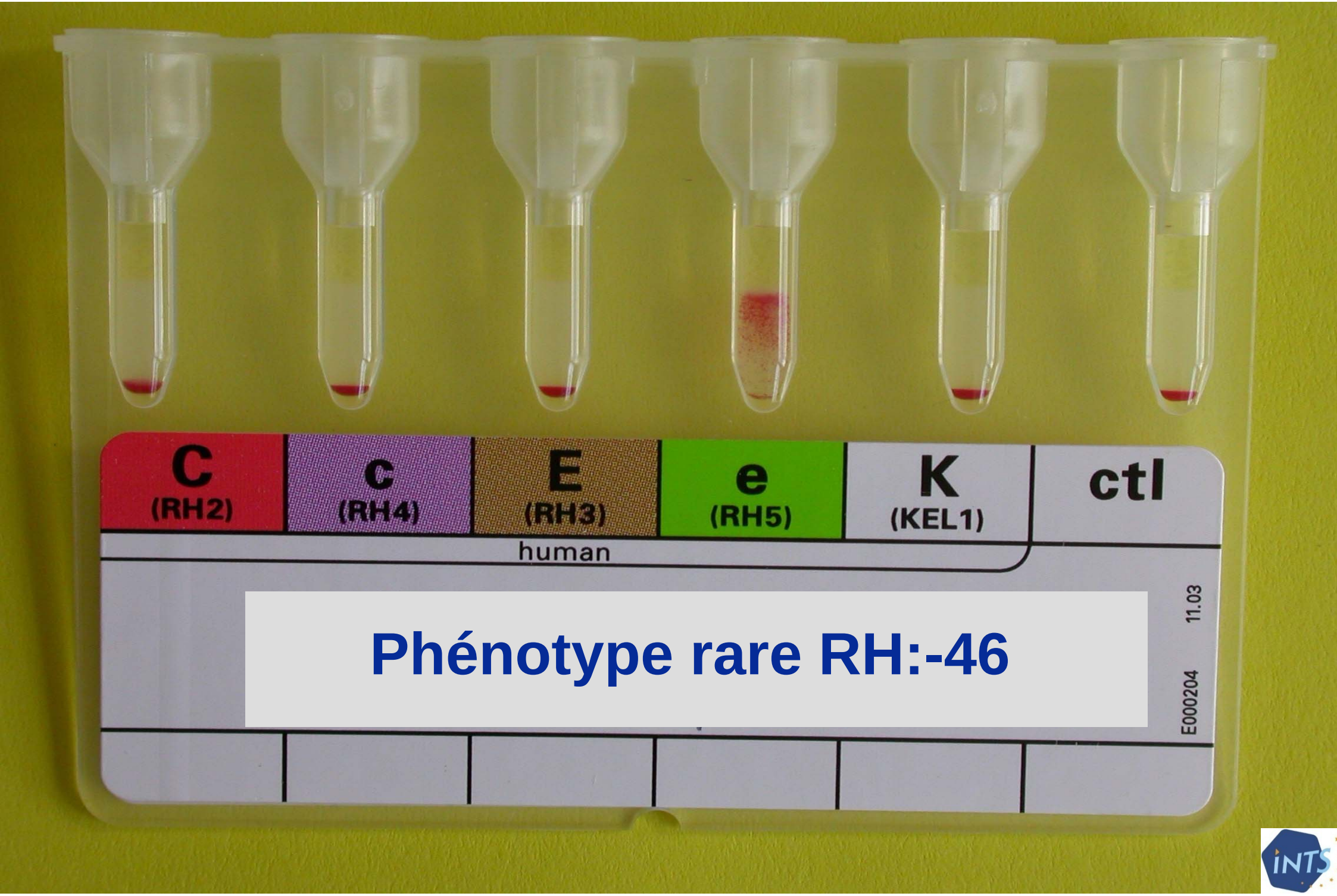
Nous vous joignons un **document personnel** mentionnant les particularités de votre groupe sanguin rare que nous vous conseillons de **conserver sur vous en permanence. Ce document complète mais ne remplace pas l'éventuelle carte de groupe sanguin en votre possession.**
Si vous constatez sur ces documents des éléments qui vous paraissent erronés, nous vous remercions de bien vouloir nous contacter.

Nous sommes à votre disposition pour toute précision ou renseignement complémentaire dont vous souhaiteriez disposer.

ÉTUDE DE CAS N°1

- Patiente âgée de 20 ans
- Bilan pré-chirurgical
- Première détermination de groupe
- Phénotype B, D+
- Phénotype Rh-K considéré comme anormal par l’automate


C
(RH2)
c
(RH4)
E
(RH3)
e
(RH5)
K
(KEL1)
ctl
monoclonal
E000225
08.06



Phénotype rare RH:-46

ÉTUDE DE CAS N°1

- Phénotype Fy(a-b-), Jk(a+b-), S-s+
- Origine Sénégalaise
- Groupe sanguin rare RH:-46 également dénommé R^N/R^N ou Rh:32,-46
- Risque de développer un anticorps anti-RH46 par grossesse ou transfusion

ÉTUDE DE CAS N°2

Qu’en pensez-vous ?

ÉTUDE DE CAS N°2

- Phénotype exceptionnel !
- Dépend du statut D
  - Si D+ : phénotype D – –
  - Si D- : phénotype Rh_{null}

ÉTUDE DE CAS N°3

- Patient d’origine Martiniquaise
- Bilan pré-chirurgical
- Groupe O, D-C+E-c+e+, K-
- Réactivité C : 3+
- Quelle est votre attitude ?

ÉTUDE DE CAS N°4

- Jeune patient drépanocytaire
- Groupe O, D+C-E-c+e+, K-
- Réactivité D : 3+
- Dépistage RAI positif (2 cellules/3)
- Identification : anti-e
- Quelle est votre attitude ?

PERSPECTIVES POUR LE SANG RARE

Les globules rouges de culture ?

Banking of Pluripotent Adult Stem Cells as an Unlimited Source for Red Blood Cell Production: Potential Applications for Alloimmunized Patients and Rare Blood Challenges

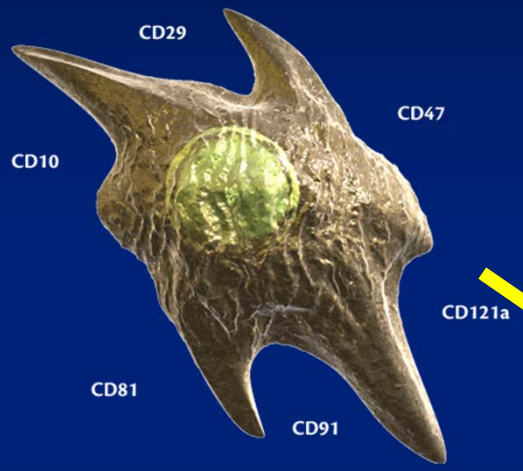
Thierry Peyrard, Laurent Bardiaux, Claire Krause, Ladan Kobari, Hélène Lapillonne, Georges Andreu, and Luc Douay

Transfusion Medicine Reviews, Vol 25, No 3 (July), 2011: pp 206-216

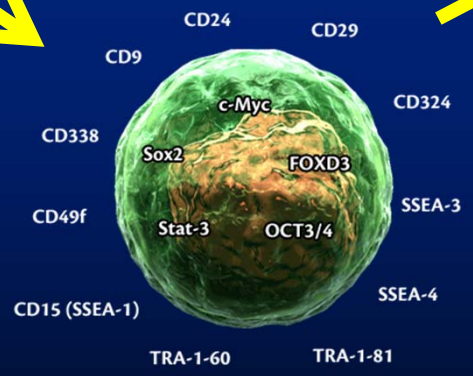
- **Cellules souches CD34+ issues d'aphérèse**
- **Cellules humaines pluripotentes induites**
  Human induced pluripotent stem cells **(hiPSC)**

HUMAN INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (hiPSCs)

Fibroblaste



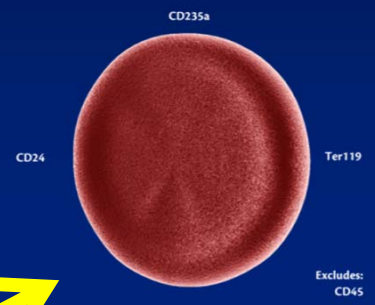
Dédifférenciation



Cellule souche pluripotente

Reprogrammation

GR



PERSPECTIVES

Groupes rares et drépanocytose

Un seul “clone” d’hématies de culture de phénotype O, D-C-E-c+e+, K-, Fy(a-b-), Jk(a+b-), M-N+S-s-U-, VS-, Js(a-), Do(a-), aurait permis de répondre à 73% des besoins en sang rare au cours des 15 dernières années

Phénotypes “null” : très rares mais intérêt +++

Rh_{null} : compatible avec tous les groupes rares Rh

K_o : compatible avec tous les groupes rares Kell

…

mosaic
the science of life

Un seul donneur Rh_{null} (D-C-E-c-e-) actif en France !

© Greg White

The man with the golden blood

Meet the donors, patients, doctors and scientists involved in the complex global network of rare – and very rare – blood. By Penny Bailey.

21 October 2014

PERSPECTIVES

Imaginons pouvoir produire des dizaines voire des centaines de litres de sang Rh_{null}!

Scénario de science fiction ?

Proof of principle for transfusion of in vitro–generated red blood cells

*Marie-Catherine Giarratana,[1,2] *Hélène Rouard,[3,4] Agnès Dumont,[5] Laurent Kiger,[6] Innocent Safeukui,[7] Pierre-Yves Le Pennec,[8] Sabine François,[1,2,9] Germain Trugnan,[10] Thierry Peyrard,[8] Tiffany Marie,[1-3] Séverine Jolly,[1-3] Nicolas Hebert,[1-3] Christelle Mazurier,[1-3] Nathalie Mario,[11] Laurence Harmand,[1-3] Hélène Lapillonne,[1,2,12] Jean-Yves Devaux,[5] and Luc Douay[1-13].

Blood 2011

Hématies de cultures fonctionnelles *in vivo* mais encore produites en faible quantité et coût +++ => nécessité d'un modèle économique rentable => sang rare

LE FUTUR POUR LE SANG RARE ?

L'ÉQUIPE DU CNRGS

Merci
beaucoup
pour le sang