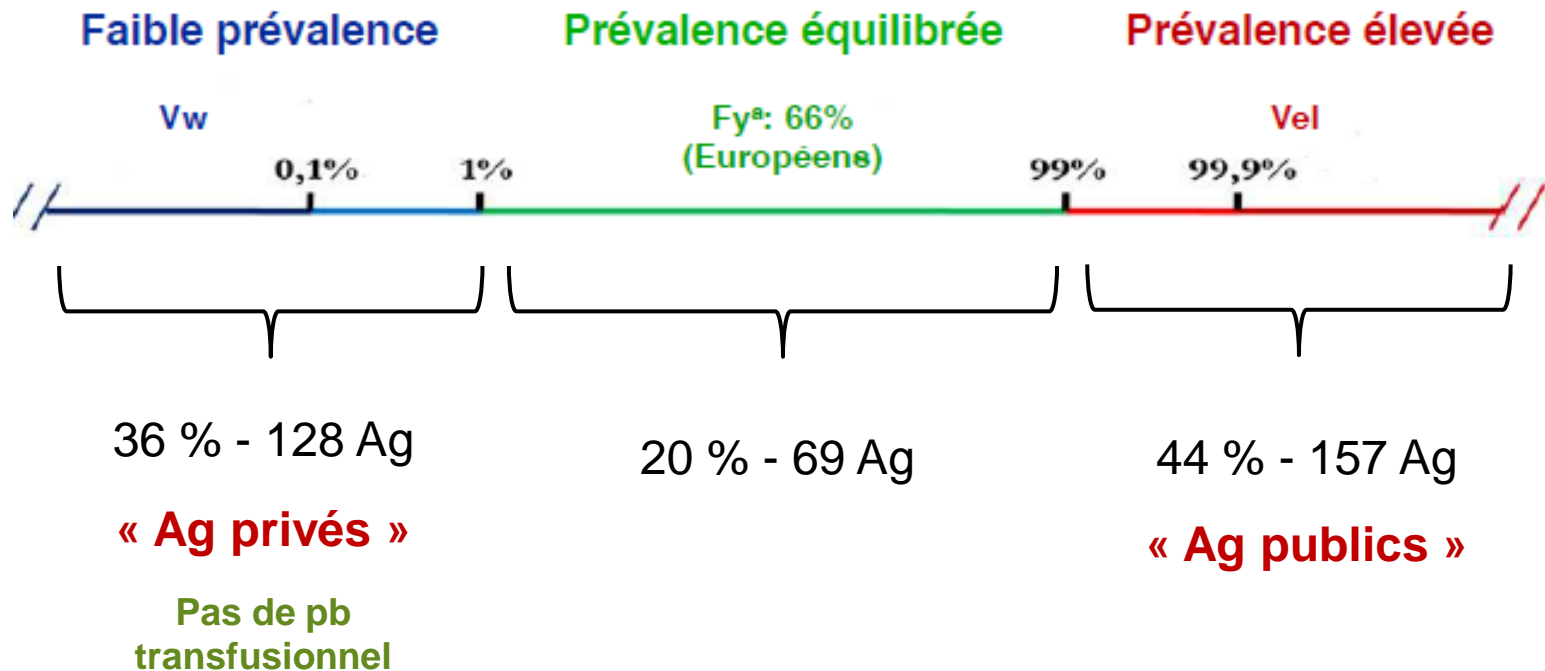


PHENOTYPES ERYTHROCYTAIRES RARES

Problématique et Prise en charge
transfusionnelle en France

➤ Antigènes et systèmes de groupes sanguins en 2017

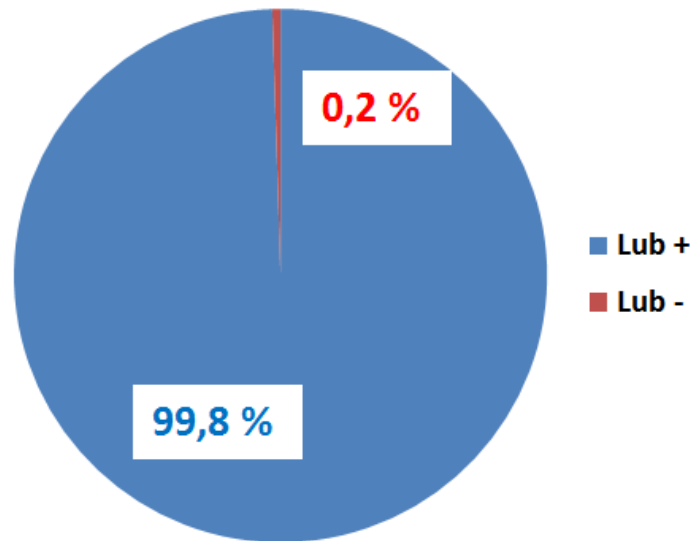
- 36 systèmes de groupes sanguins
- 354 antigènes érythrocytaires



➤ **Définition des phénotypes érythrocytaires rares**

- Absence d'expression d'antigènes de fréquence élevée entraînant une prévalence d'individus compatibles inférieure à **4/1000** (1/250 - 0,4 %) sur le territoire français

➤ **Difficultés pour la transfusion de CGR compatibles**



Exemple de la fréquence de l'Ag Lutheran b (Lu^b, LU2) en France

➤ **Définition des phénotypes érythrocytaires rares**

- Absence d'expression d'antigènes de fréquence élevée entraînant une prévalence d'individus compatibles inférieure à 4/1000 (1/250 - 0,4 %) sur le territoire français

➤ **3 mécanismes**

- Absence d'un Ag de fréquence élevée (> 99,6 %)
- Absence de plusieurs Ag au sein d'un système
- Absence de plusieurs Ag au sein de plusieurs systèmes

» « **Public négatif** »

➤ Définition des phénotypes érythrocytaires rares

- Absence d'expression d'antigènes de fréquence élevée entraînant une prévalence d'individus compatibles inférieure à 4/1000 (1/250 - 0,4 %) sur le territoire français

➤ 3 mécanismes

- Absence d'un Ag de fréquence élevée (> 99,5 %)
- Absence de plusieurs Ag au sein d'un système
- Absence de plusieurs Ag au sein de plusieurs systèmes

» « **Public négatif** »

➤ Problématique globale

- **700 000 individus en France**, ayant un groupe rare, sont susceptibles de s'immuniser par transfusion ou grossesse
- Parmi eux, **Phénotypes Afro-antillais spécifiques** => **Drépanocytaires** très concernés car très transfusés
- Production d' **Ac anti-public** et/ou d' **Immunsation complexe**

⇒ **Problème de disponibilité en CGR compatibles !**

➤ **Circonstances de découverte**

Contexte transfusionnel ou obstétrical

- **Groupage et phénotypage pré transfusionnel**
- **Recherche d'anticorps irréguliers**
 - ⇒ **Ac anti-public**
 - ⇒ **Mélange complexe d'anticorps**

Les Phénotypes Public Négatif

1. Absence d'un Ag public

- **k**, **Lu^b**, **Yt^a**, **Co^a**, **Kp^b**, **Vel**, **U**, ... --> **Ac immun** - Hémolyse retardée intra-tissulaire principalement, ± sévère
- **H** (Bombay), **Tja**, ... --> **Ac naturel** dangereux - Hémolyse aiguë intra-vasculaire

Antigène	Prévalence estimée	Anticorps
k- (KEL:-2)	2/1 000	anti-KEL2
Lu^b- (LU:-2)	2/1 000	anti-LU2
Yt^a- (YT:-1)	2/1 000	anti-YT1
Co^a- (CO:-1)	2/1 000	anti-CO1

Antigène	Prévalence estimée	Anticorps
Kp^b- (KEL:-4)	4/10 000	anti-KEL4
Vel- (VEL:-1)	4/10 000	anti-VEL1
U- (MNS:-5)	Afrique	anti-MNS5
H- (H:-1)	Réunion	anti-H

Caractère récessif - Consanguinité parentale
Seuls les frères et sœurs sont atteints (1 sur 4)

Les Phénotypes Public Négatif

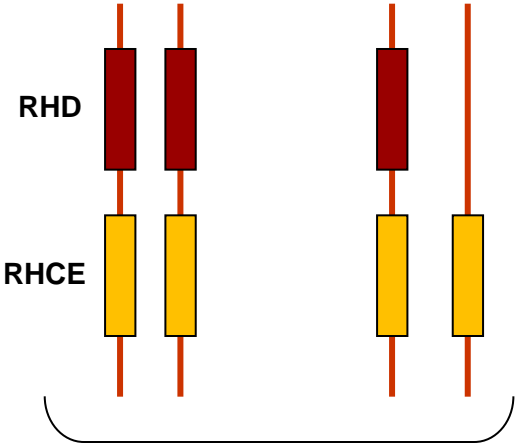
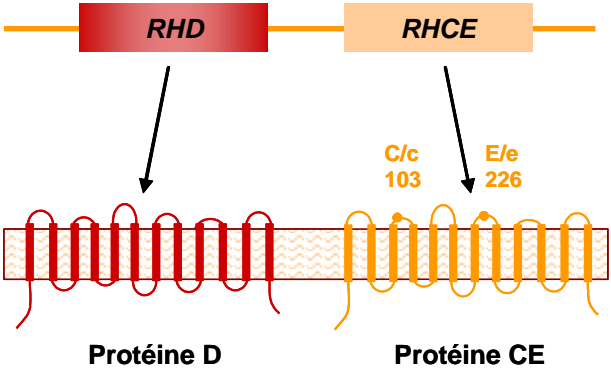
2. Absence de plusieurs Ag au sein d'un système

Concerne les systèmes avec transmission en bloc de plusieurs allèles contigus (haplotype)

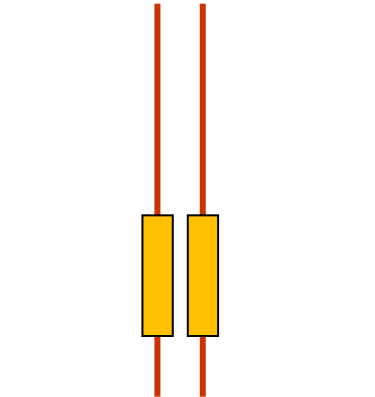
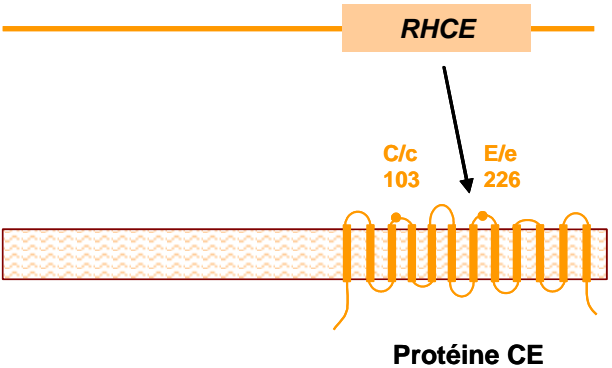
- **Système Rhésus (RH) +++**
- **Système MNS**

Systeme Rhésus (RH)

Haplotype Rh positif



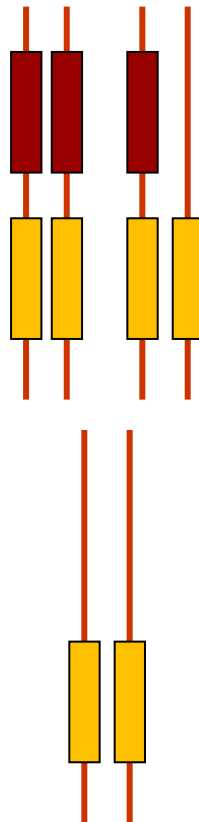
Haplotype Rh négatif



Rhésus positif 85 %

Rhésus négatif 15 %

Systeme Rhésus (RH)



**RH +
85 %**

**RH -
15 %**

Huit haplotypes

Fréquences géniques

Europe **Afrique**

<i>D Ce</i>	<i>R¹</i>	<u>0.420</u>	0.060
<i>D cE</i>	<i>R²</i>	0.141	0.115
<i>D ce</i>	<i>R⁰</i>	0.025	<u>0.590</u>
<i>D CE</i>	<i>R^Z</i>	0.001	0.001
<i>d Ce</i>	<i>r'</i>	0.009	0.031
<i>d cE</i>	<i>r''</i>	0.012	0.001
<i>d ce</i>	<i>r</i>	<u>0.388</u>	<u>0.202</u>
<i>d CE</i>	<i>r^Y</i>	0.001	0.001

Systeme Rhésus (RH) - Fréquences phénotypiques en France

Phénotypes
fréquents
95 %

D	C	E	c	e	Fréquence en France	Génotype probable
+	+	-	+	+	34.4 %	DcE/dce
+	+	-	-	+	19.6 %	DcE/DcE
-	-	-	+	+	15.4 %	dce/dce
+	+	+	+	+	12.7 %	DcE/DcE
+	-	+	+	+	12.2 %	DcE/dce
+	-	-	+	+	2 %	Dce/Dce
-	+	-	+	+	2 %	dCe/dce
+	-	+	+	-	2 %	DcE/DcE
-	-	+	+	+	4/1 000	dcE/dce
-	+	-	-	+	4/10 000	dCe/dCe
-	-	+	+	-	1/10 000	dcE/dcE
+	+	+	-	-	/	DCE/DCE
-	+	+	-	-	/	dCE/dCE
-	+	+	-	+	/	dCe/dCE
-	+	+	+	-	/	dcE/dCE

Rhésus négatif
« classique »

Europe

D Ce 0.420

D cE 0.141

D ce 0.025

D CE 0.001

d Ce 0.009

d cE 0.012

d ce 0.388

d CE 0.001

Systeme Rhésus (RH) - Fréquences phénotypiques en France

Phénotypes fréquents
95 %

D	C	E	c	e	Fréquence en France	Génotype probable
+	+	-	+	+	34.4 %	DcE/dce
+	+	-	-	+	19.6 %	DcE/DcE
-	-	-	+	+	15.4 %	dce/dce
+	+	+	+	+	12.7 %	DcE/DcE
+	-	+	+	+	12.2 %	DcE/dce
+	-	-	+	+	2 %	Dce/Dce
-	+	-	+	+	2 %	dCe/dce
+	-	+	+	-	2 %	DcE/DcE
-	-	+	+	+	4/1 000	dcE/dce
-	+	-	-	+	4/10 000	dCe/dCe
-	-	+	+	-	1/10 000	dcE/dcE
+	+	+	-	-	/	DCE/DCE
-	+	+	-	-	/	dCE/dCE
-	+	+	-	+	/	dCe/dCE
-	+	+	+	-	/	dcE/dCE

Rhésus négatif
« classique »

Phénotypes rares
d'importance transfusionnelle

Europe

D Ce	0.420
D cE	0.141
D ce	0.025
D CE	0.001
d Ce	0.009
d cE	0.012
d ce	0.388
d CE	0.001

Systeme Rhésus (RH) - Fréquences phénotypiques en France

D	C	E	c	e	Fréquence en France	Génotype probable
+	+	-	+	+	34.4 %	DCe/dce
+	+	-	-	+	19.6 %	DCe/DCe
-	-	-	+	+	15.4 %	dce/dce
+	+	+	+	+	12.7 %	DCe/DcE
+	-	+	+	+	12.2 %	DcE/dce
+	-	-	+	+	2 %	Dce/Dce
-	+	-	+	+	2 %	dCe/dce
+	-	+	+	-	2 %	DcE/DcE
-	-	+	+	+	4/1 000	dcE/dce
-	+	-	-	+	4/10 000	dCe/dCe
-	-	+	+	-	1/10 000	dcE/dcE
+	+	+	-	-	/	DCE/DCE
-	+	+	-	-	/	dCE/dCE *
-	+	+	-	+	/	dCe/dCE *
-	+	+	+	-	/	dcE/dCE *

Phénotype problématique

Rhésus négatif « classique »

Afrique Antilles
50 à 75 %

Europe

D Ce 0.420

D cE 0.141

D ce 0.025

D CE 0.001

d Ce 0.009

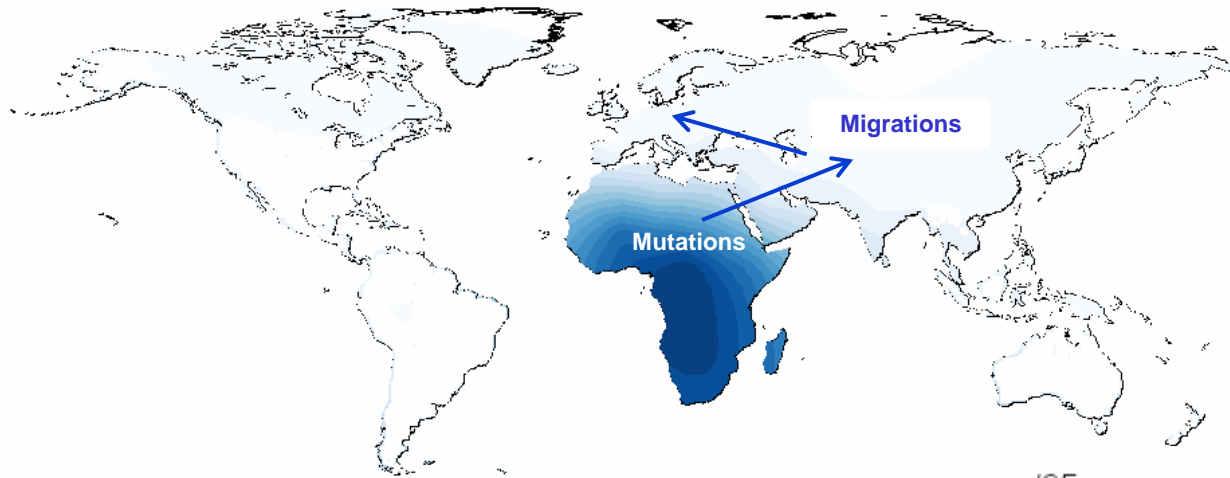
d cE 0.012

d ce 0.388

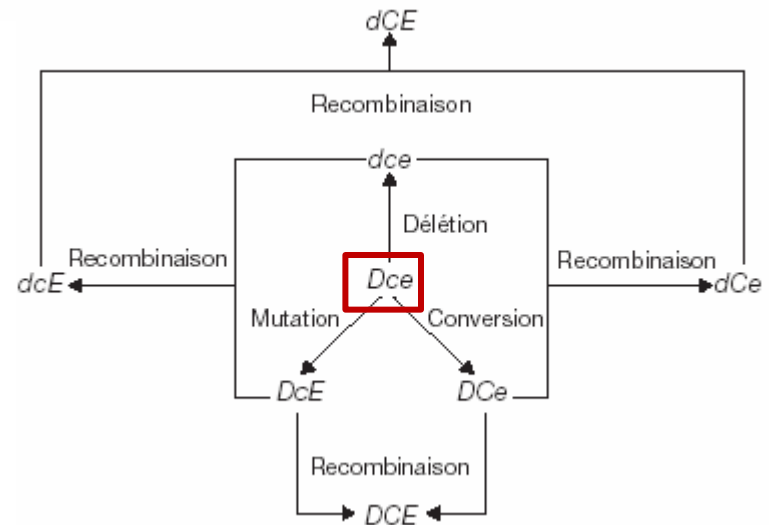
d CE 0.001

Polymorphisme mondial

Le phénotype ancestral africain : D+ C- E- c+ e+ (Dce/Dce)

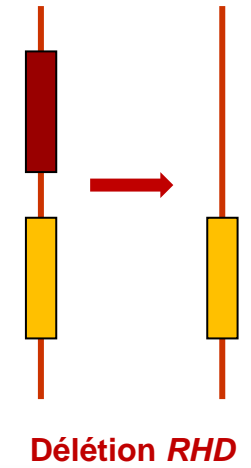
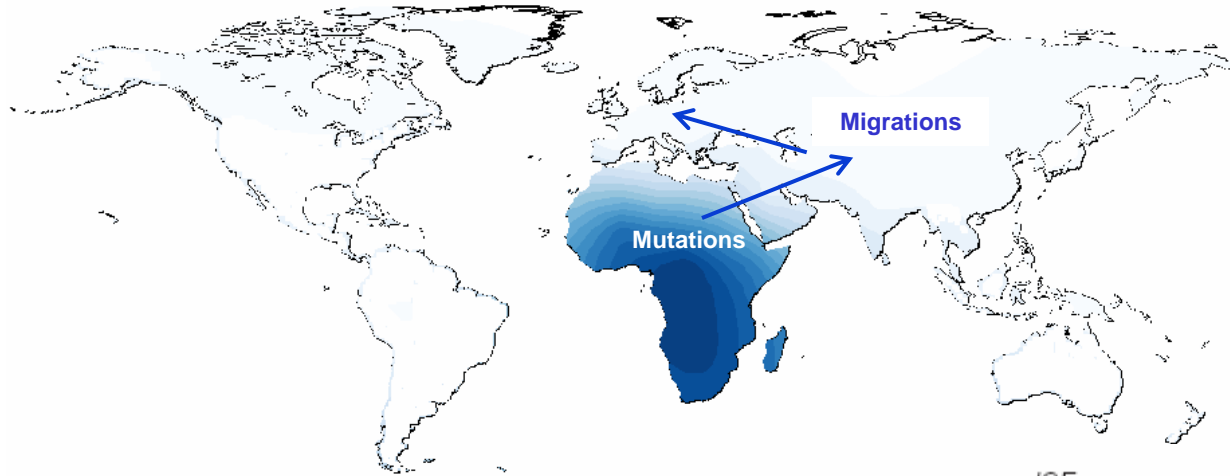


Origine commune africaine de l'homme moderne

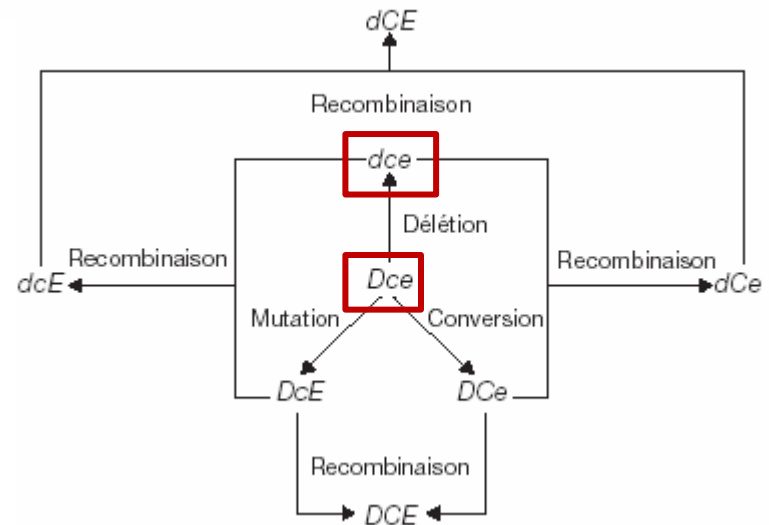


Polymorphisme mondial

Le phénotype ancestral a muté : **D- C- E- c+ e+ (dce/dce)**
Le Rhésus négatif est né ...



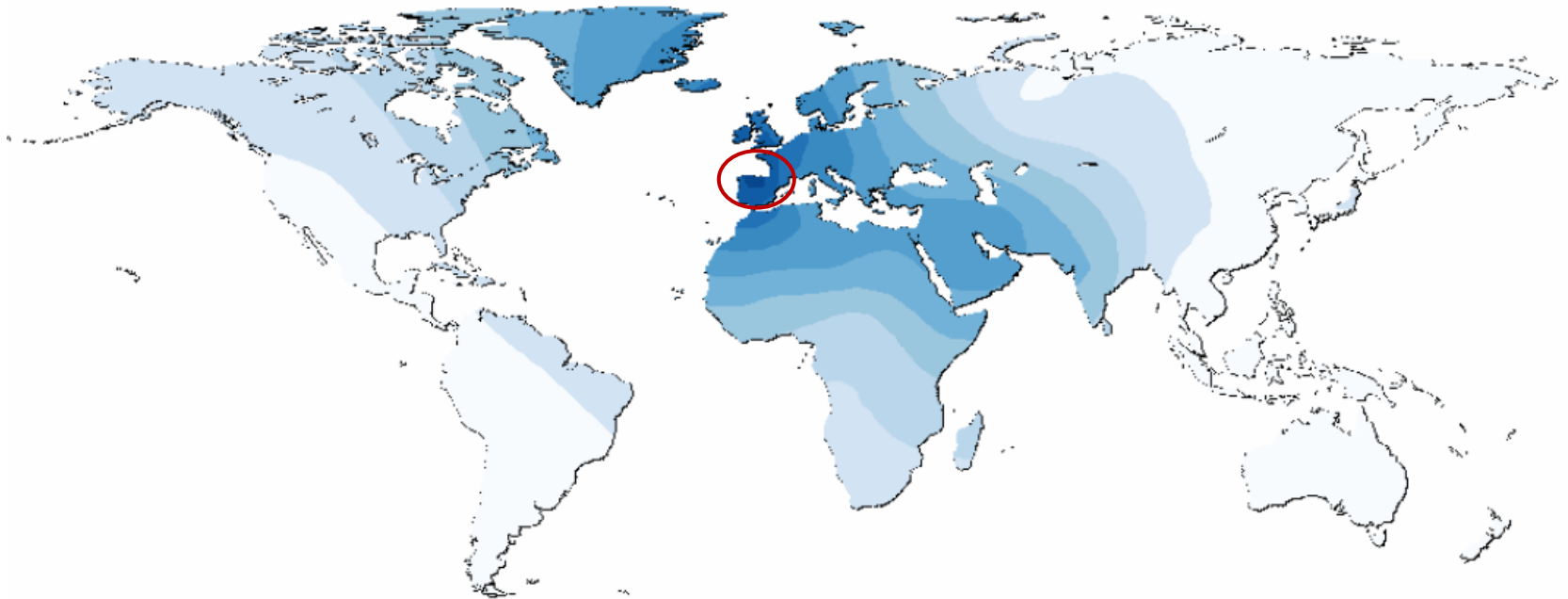
Origine commune africaine de l'homme moderne



Polymorphisme mondial

Le nouveau phénotype Rh négatif s'est répandu ... et concentré

La notion de groupe rare est très relative en fonction des populations.



Combinaisons Antigéniques Rares

3. Absence de plusieurs Ag au sein de différents systèmes

Exemple de combinaison rare

O	e-	K-	Fyb-	Jka-	S-
43 %	2 %	90 %	37 %	25 %	35 %
Fréquence des antigènes					

- Le patient, polytransfusé, s'immunise progressivement : **anti-e, -K, -Jka**
- Chaque phénotype est relativement fréquent, mais chaque nouvelle immunisation complique la disponibilité en **CGR compatibles**.
- Dans ce cas, leur fréquence n'est plus que de $0,43 \times 0,02 \times 0,9 \times 0,25 =$

0,2 % !

Population concernée en France

- **Seuil à 4/1 000** : définition adaptée au territoire français, relativement aux produits disponibles

- **Population multi-ethnique** (prendre en compte DOM, TOM et Métropole pour la disponibilité des PSL)

--> Afrique subsaharienne, Antilles, Magrehb, Asie du sud-est

- **Fréquences phénotypiques très variables pour plusieurs systèmes**
 - **Fy(a-) (FY:-1)** : France 35 % - Afro-antillais 90 %

 - **D+ C- E- c+ e+** : France 2 % - Afro-antillais 45 %

 - **Rh négatif (RH:-1)** : France 15 % - Chine < 1/1 000

Population concernée en France

➤ Caucasiens : 9 spécificités rares

- k-, Lu(b-), Yt(a-), Co(a-), Kp(b-), Vel-, Ge2-, D-C+E-c-e+, D-C-E+c+e-

--> au moins **600 000 individus** en France

➤ Afro-antillais

- Phénotype classique : D+ C- E- c+ e+; K-; Fy(a-b-); Jk(b-); S-

- 0,7 % en France

- Phénotype U- (MNS:-5) fréquent

--> au moins **100 000 individus** en France

→ environ **6000 drépanocytaires** avec transfusions itératives et immunisations complexes

⇒ **Ecart de + en + important entre la demande et la disponibilité des produits**

Prise en charge des groupes rares

- **Inscription au fichier national du CNRGS**
--> 10 000 individus dans la banque en 2010
- **Recherche de phénotypes identiques dans la fratrie**
- **Solicitation pour Don de Sang et congélation à la BNSPR**
EFS Henri Mondor Créteil - Congélation en glycérol à -80°C
- **Décongélation de sang rare**
Délais incompressibles : décongélation et acheminement
- **Information du patient et de l'équipe médicale**
Discussion de l'indication de transfusion avec EFS (urgence, semi-urgence, programmée)
Contact CNRGS si nécessaire
- **Grossesse à risque hémorragique et/ou anémie foetale**
Transfusion autologue (42 j avant terme) - Fer IV + EPO

Situations cliniques

- **Homme 70 ans** - Prothèse genou - O+ C- E+ c+ e- K-
Pas de pathologie grave - Pas d'ATCD transfusionnels
RAI négative
Prescription de 2 CGR

Situations cliniques

➤ **Homme 70 ans** - Prothèse genou - O+ C- E+ c+ e- K-

Pas de pathologie grave - Pas d'ATCD transfusionnels

RAI négative

Prescription de 2 CGR

⇒ **Transfusion en « non phénotypé »**

O+ C- E+ c+ e+ K-

- Immunisation éventuelle, rare, sans conséquences

- On conserve ce phénotype relativement rare pour les patients qui en ont réellement besoin

Situations cliniques

➤ Femme 18 ans - Chirurgie du rachis

Phénotype **O-** **C+** **E-** **c-** **K-**

RAI négative

Prescription de 2 CGR en pré opératoire

Situations cliniques

➤ **Femme 18 ans** - Chirurgie du rachis

Phénotype **O- C+ E- c- K-**

RAI négative

Prescription de 2 CGR en pré opératoire

- Disponibilité 4 / 10 000

- Risque important d'allo-immunisation !

- Retarder l'intervention

- En fonction du contexte : auto-transfusion, recherche fratrie, contact CNRGS pour décongélation, Fer + EPO

Situations cliniques

- **Femme 25 ans** - Comorienne - G3P3 - 34 SA -
Phénotype **Fy (a-b-) MNS (S-, s-, U-)**
RAI positive : **anti-U**
Placenta praevia

Situations cliniques

➤ **Femme 25 ans** - Comorienne - G3P3 - 34 SA -

Phénotype Fy (a-b-) MNS (S-, s-, U-)

RAI positive : **anti-U**

Placenta praevia

- Envisager le risque d'hémorragie du post-partum et le risque foetal

- Info équipe maternité +++

- Optimiser l'hémoglobine : Fer IV + EPO

- Recherche compatibilité dans la fratrie

- Programme d'auto-tranfusion pour 2 CGR autologues (42 jours - disponibles pour la mère et pour l'enfant si compatibilité ABO)

- Relais par banque de sang rare si nécessaire

Situations cliniques

➤ **Femme 30 ans** - Polytraumatisée - Hb 40 g/L - Saigne ++

Phénotype **O- C+ E- c- K-**

4 CGR en urgence vitale

Situations cliniques

➤ **Femme 30 ans** - Polytraumatisée - Hb 40 g/L - Saigne ++

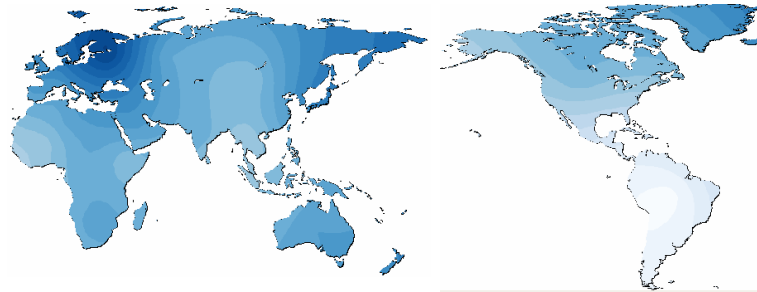
Phénotype **O- C+ E- c- K-**

4 CGR en urgence vitale

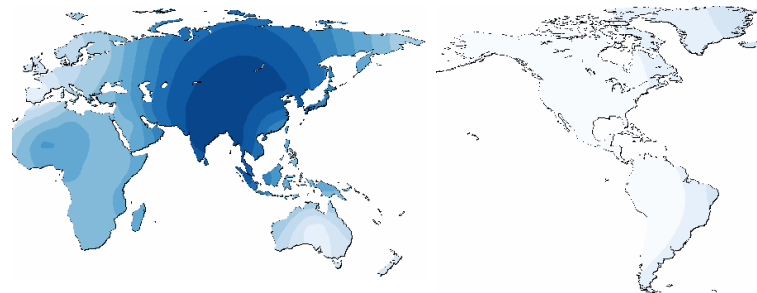
- La transfusion va lui sauver la vie,
- Elle a quelques chances de s'immuniser et des risques d'anémie fœtale grave en cas de grossesse

La relativité des groupes rares - Le système ABO

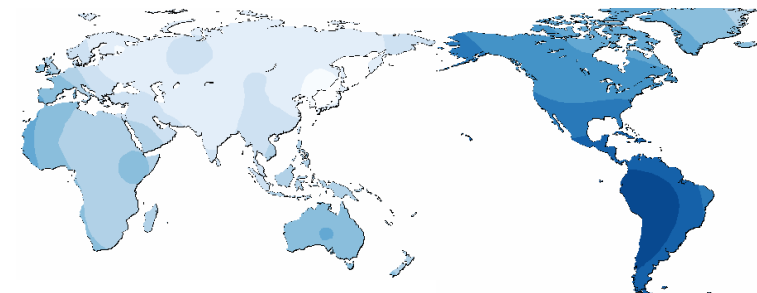
Groupe A



Groupe B



Groupe O



Merci de votre attention !