

# **Prise en charge d'un patient porteur d'un « sang rare »**

**Rencontre TACT  
Arles  
21 mars 2024**

*Professeur Jacques Chiaroni*

# La sécurité immunologique des transfusions

## Les GS s'opposent à la TS incompatible

### La compatibilité des GS

- Éviter le **conflit** en cas d'anticorps chez TOUS les patient (inefficacité / décès)
- Éviter l'**allo immunisation** chez certains patients

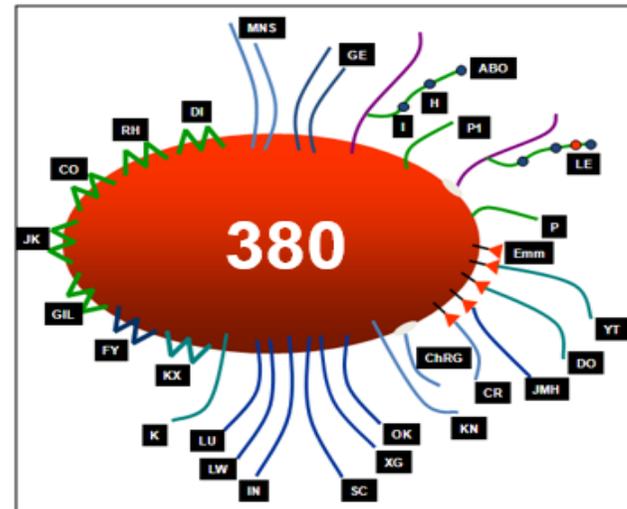
Très grande majorité des cas on dispose de la poche compatible

3 à 4 receveurs /10 000 plus difficile (#150/300 – 30% drépanocytaires → S-s-) → Sang de **Groupe sanguin rare**

## Les groupes sanguins rares

<4/1000 Population générale

- Au-delà des GS ABO/RH
- 390 antigènes / 45 systèmes
- 250 rares et d'intérêt TS
- 1 million d'individus potentiels



### CNRGS :

- 120 spécificités rares,
- 14 000 personnes (donneurs + receveurs) répertoriées,
- 6500 unités congelées

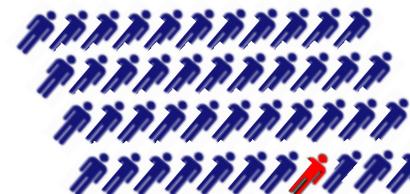
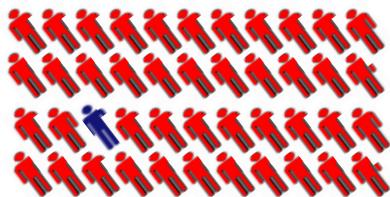
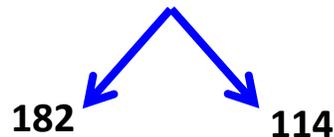
## 2 types de groupe sanguin rare

- Rare dans **toutes** les populations
- Rare dans **certaines** et fréquent dans **d'autres** : **Géographie des GS**

85 antigènes présentent une fréquence équilibrée  
Ils oscillent entre deux extrêmes

Les antigènes très fréquents « Publics »  
Présents chez plus de 99% des individus

Les antigènes très rares « Privés »  
Présents chez moins de 1% des individus



Enfin un GS RARE ?

Rareté en France  
4/1000

C'est **NE PAS AVOIR** un antigène  
Que tous les autres ont

C'est **AVOIR** un antigène  
Que tous les autres n'ont pas

**TRANSFUSION !!!!!!!**

**IFM !!!!!!!**

**Public Négatif**

- Homozygote antithétique rare : Js(a+b-)
- Absence d'un HFA : RH:-34
- Phénotype nul : FY nul (FY:-3), GYPB nul (U)

**Absence simultanée d'antigènes courants**

- Même système : r'r', r''r'', RZRZ, ryry ...
- Plusieurs systèmes : O, C-, E-, Fy(a-), Jk(b-), S- (8% AF, 0.2% EU)

- Europe : Wr<sup>a</sup>, Vw, Cw
- Asie Est et Amérindiens : Dia
- Sud Est Asiatique : Mia, Mur

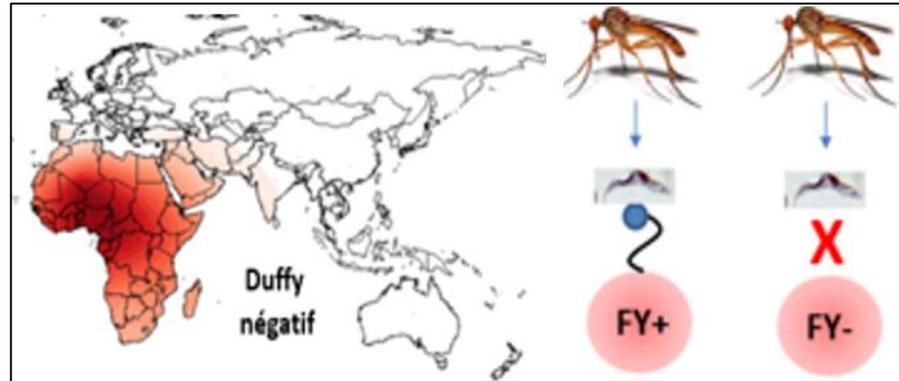
# Origine de la géographie des GS

Forces évolutive façonnent la diversité génétique humaine

- Sélection
- Histoire du peuplement

Les GS n'échappent à cette règle

- Reflets interaction « Homme-Milieu »  
*La quasi fixation du Duffy nul en Afrique*



- D'autres : reflets l'histoire du peuplement  
*La double histoire du « Diego a »*



# Les conséquences transfusionnelles de la géographie des groupes sanguins

## Risque de blocage transfusionnel

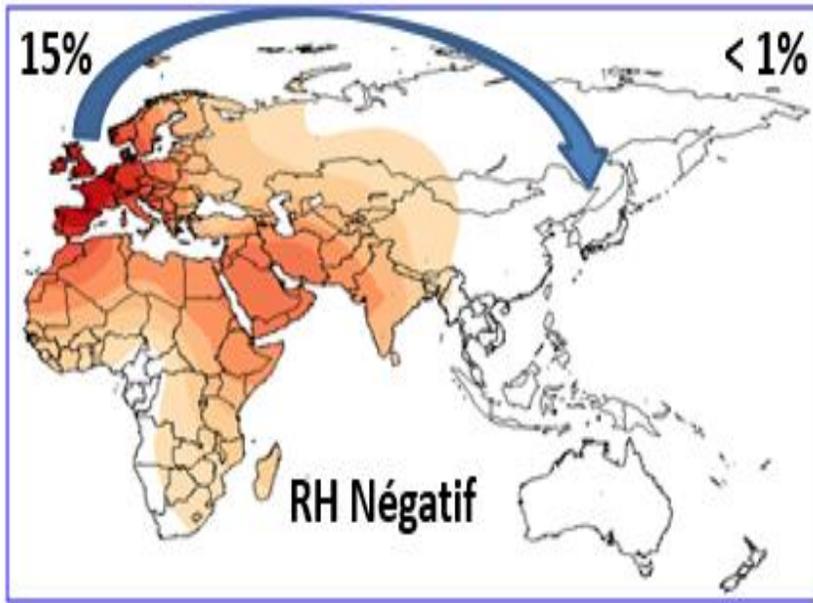
### Une population

- Qui possède des groupes sanguins « **particuliers** » (**plus fréquents ou exclusifs**)
- Qui est en **mouvement** ou qui change de lieu de vie
- Qui **ne donne pas** de sang (information, culture, crainte ....)

Est exposée à un blocage transfusionnel par **manque de produit sanguin compatible**

# Les conséquences transfusionnelles de la géographie des groupes sanguins

Toutes les populations ont leurs particularités et sont donc exposées à cette problématique



Pourquoi les voyageurs Rh négatif devraient réfléchir avant de venir en Thaïlande

The Telegraph



# Les conséquences transfusionnelles de la géographie des groupes sanguins

Des populations sont plus exposées que les autres : Afrique

Plus de groupes sanguins en Afrique qu'ailleurs

# Les conséquences transfusionnelles de la géographie des groupes sanguins

Des populations sont plus exposées que les autres : Afrique

## Pathologies faisant appel à des TS itératives : drépanocytose

- Pathologies de l'hémoglobine (transport O<sub>2</sub>, couleur rouge)
- Maladie génétique la plus fréquente en France (500 naissances / an)
- Fréquente en Afrique A/S → protège contre paludisme
- S/S

• GR fragile



→ anémie



Transfusion

• GR en faucille



→ obstruction



Échange

## La filière « sang rare »

Du donneur au Receveur → disponibilité des produits rares sur tout le territoire

**Détecter et diagnostiquer  
Sang Rare**

**Receveurs**

Sécurité TS  
DDS potentiel (grossesse)  
Fratricité (1/4)

**Donneurs**

Campagne générale  
Dépistage Ciblé  
(Ancestralité AF)

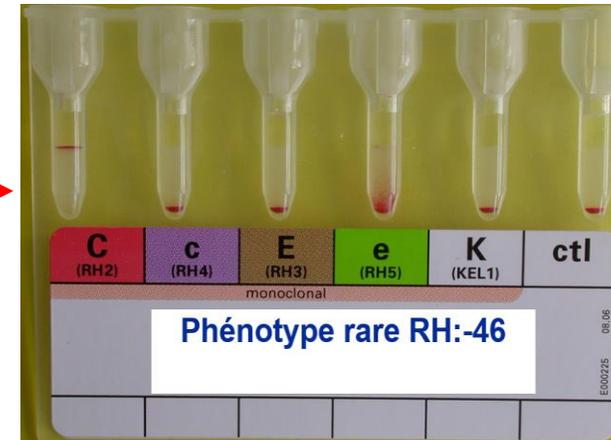
\* RRSR : Référent Régional Sang Rare

## Circonstances de découverte d'un Phénotype Rare

Par hasard lors d'un bilan pré transfusionnel ou suivi grossesse

- Un typage RhD : **affaiblissement** ou **discordance**
- Un phénotype RH-KEL1 : **affaiblissement** ou **discordance** ou **absence de 2 AG antithétiques** ou **rare** d'emblée r<sup>Y</sup>r<sup>Y</sup>...
- Un phénotype **étendu classique** : **absence de 2 AG antithétiques** (Jk (a-b-), S-s- ....)
- Un phénotype **étendu complet** : **absence antigène publique « courant »** Lu(b-), k-, Kp (b-)....
- RAI / **pan agglutination**

ABO	O	Anti-H (Bombay)
	A1 ou B	Anti-HI
Excès Simonin	Par excès	Anti-Vel, anti-P, anti-P <sup>k</sup> , anti-Sd <sup>a</sup>
RH	RHnul	Anti-RH29 – Anti-Fy5
	D--	Anti-RH17
	C↓ et/ou e↓ chez R1R1	Anti-RH46 (R <sup>N</sup> )
	r'r chez africain	Anti-RH34 ((C)ce <sup>s</sup> )
	R1R1 Cw+ chez Européen	Anti-RH51
KEL	K+	Anti-k
	Kp(a+)	Anti-Kp <sup>b</sup>
	k-, Kp(b-)	Anti-KU (K0)
	k↓ et Kpb↓	Anti-Kx, anti-Km (Mac Leod)
FY	Fy(a-b-)	Anti-Fy3 et/ou anti-Fy5 (R papaïne)
JK	Jk(a-b-)	Anti-Jk3
MNS	M-N-	Anti-En <sup>a</sup> et/ou anti-Wr <sup>b</sup>
	S-s-	Anti-U (R papaïne)
	S-s-M+N-	Anti-U ou anti-'N'
	S-s↓	Anti-U like Dantu (s partiel R papaïne)
	S↓ s-	Anti-U Like chez GYPB*NY
LU	Lu(a+)	Anti-Lu <sup>b</sup>
	Lu(a-b-)	Anti-Lu3



## Circonstances de découverte d'un Phénotype Rare

### Lors d'une recherche ciblée

- Campagne de dépistage de **donneurs tout venant** avec un réactif anti-Public : **ex anti-Vel sur Olympus**
- Dépistage ciblé chez **donneurs ancestralité africaine** : génotypage systématique : **U-, RH:-18, -34, -46 .....**
- Dépistage ciblé de **patients d'ancestralité africaine** pour qui la transfusion en RH-KEL1 est indiquée :
  - **Drépanocytaire, poly TS africain**
  - **Femme africaine avant la ménopause**
  - **Allo immunisation complexe**
- Génotypage **fratrie** d'un individu (donneur ou patient) porteur d'un sang rare (**1 chance / 4**)

## Diagnostic

- Circonstance de découverte
- L'ancestralité
- Les données des typages ABO, D, RHK, Etendu classique et au-delà
- Les données des techniques de RAI
- **Le génotypage**
- **La confrontation à des hématies rares**
- **La confrontation à des anticorps rares**

Signification AC Livre

## Génotypage BIOARRAY

- PUCE Etendue 13 rares dépistés en 1 test
  - U-, U<sup>var</sup>+, RH :-34, Lu(b-), k-, Kp(b-), Js(b-), Di(b-), Sc :-1, Hy-, Jo(a-), Co(a-), LW(a-)
- Puce RHCE 6 rares systématiquement recherchés dans la population africaine :
  - RH: -18,
  - RH: -34,
  - RH: -46,
  - RH: -57 (*ceJAL / ceJAL*),
  - RH: -58 (*ceCF / ceCF*),
  - RH: -61 (*ceMO / ceMO*)

## Notion « allele matching »

A un même phénotype apparent peuvent correspondre **plusieurs génotypes**, dont les produits ne sont **pas toujours compatibles** entre eux au niveau sérologique

Ceci concerne surtout les systèmes :

- **RH** (phénotypes **RH:-18, RH:-34 ...**)
- **MNS** (phénotype **MNS:-3,-4**)
- **Dombrock**

## Notion « allele matching »

### Exemple du phénotype MNS:-3,-4 (S-s-)

Antigènes S/s/U portés par la glycophorine B (GPB), codée par le gène GYPB (6 exons)

3 allèles variants GYPB impliqués dans le phénotype S-s-, pouvant se combiner entre eux :

- **Del GYPB** (Del = délétion complète du gène)
- **GYPB(P2)** (gène présent mais remanié)
- **GYPB(NY)** (gène présent mais remanié)

Les variants : U+<sup>Var</sup>

Cibles du génotypage

Phénotype	Allèle	143	230	270+5	He
S- ou Sw, UP,	GYPB*NY	T	T	G	0
S- ou Sw, UP, He	GYPB*He(NY)	T	T	G	+
S-, UP,	GYPB*P2	T	C	T	0
S-, UP, He	GYPB*He(P2)	T	C	T	+
S-, U-	Del GYPB	0	0	0	
S-, sw <sup>1</sup> , 'N'↑, UP	GYPB* <sup>s</sup> Dantu	C	0	0	

1 : s partiel et résistant à la papaine

## Notion « allele matching »

Les sujets de génotype ***Del GYPB/Del GYPB (U-)***  
peuvent développer un puissant anticorps **anti-U**,  
capable de **reconnaître** les sujets ***GYPB(P2)/GYPB(P2)\****, ***GYPB(P2)/GYPB(NY)\****, et ***GYPB(NY)/GYPB(NY)***,  
porteurs d'une très **faible quantité d'antigène U partiel** (phénotype  $U^{+var}$ , de type P2 ou NY)  
*\* ou hémi zygotes*

Sérologie **incapable de discriminer** les sujets  $U^-$  et  $U^{+var}$

**Question persistante** : Sujets P2 compatibles avec NY et vice-versa ??

# Public négatifs potentiels en France

## Partout

- Ge :-2,-3,-4
- Kn (a-)
- Lu(a-b-)
- Lw(a-b-)

## MO (Israel)

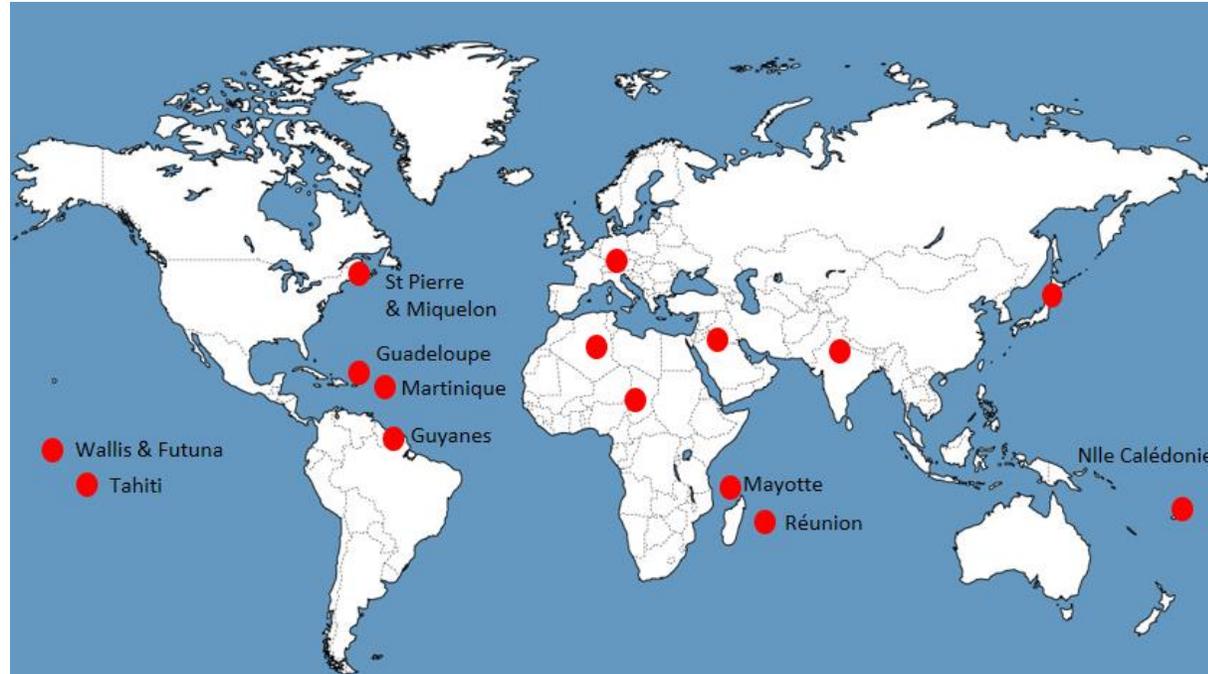
- AnWj-
- In(b-)
- Yt(a-)
- MNS:-39
- LU:-6
- LU:-20
- LU:-21
- KEL:-22
- GE:-2,3
- CROM:-5

## AFN et MO

- Tj(a-)
- GE:-2,3
- Yt(a-)

## Afrique subsaharienne

- FY:-3,-5
- U-/U<sup>VAR</sup>
- MNS:-30
- Js(b-) (KEL:-7)
- Hr<sup>S</sup>- (RH:-18)
- Hr<sup>B</sup>- (RH:-34)
- RH:-46 (RN/RN)
- RH:-57 (ce<sup>S</sup>(340) / ce<sup>S</sup>(340))
- RH:-58 (ceCF / ceCF)
- RH:-59 (ceAG / ceAG)
- RH:-61 (ceMO / ceMO)
- Hy- (DO:-4)
- Jo(a-) (DO:-5)
- Cr(a-) (CROM:-1)
- Tc(a-b+c-) (CROM:-2)
- SI(a-) (KN:-4)
- At(a-) (AUG)
- LU:-16



## Caraïbes

### Afrique

- FY:-3,-5
- U-/U<sup>VAR</sup>
- Js(b-) (KEL:-7)
- Hr<sup>S</sup>- (RH:-18)
- Hr<sup>B</sup>- (RH:-34)

### Amérindiens

- Di(b-)
- D-- / DCCw-
- RZRZ / ryry
- MNS:-42
- KEL:-26
- KEL:-32
- CROM:-6

## Océan indien

- FY:-3,-5
- U-/U<sup>VAR</sup>
- Dantu (S-s<sup>weak</sup> U<sup>weak</sup>)
- Hr<sup>S</sup>- (RH:-18)
- Hr<sup>B</sup>- (RH:-34)
- RH:-61 (ceMO / ceMO)

- H01.N
- H01.W
- K0

## Polynésie

- Sc null
- GE : -2,-3
- JK:-1,-2

## Gens du voyage

- Jr(a-)
- CO:-3

## Inde

- H01.N
- In(b-)
- MER2- (juif)

## Europe

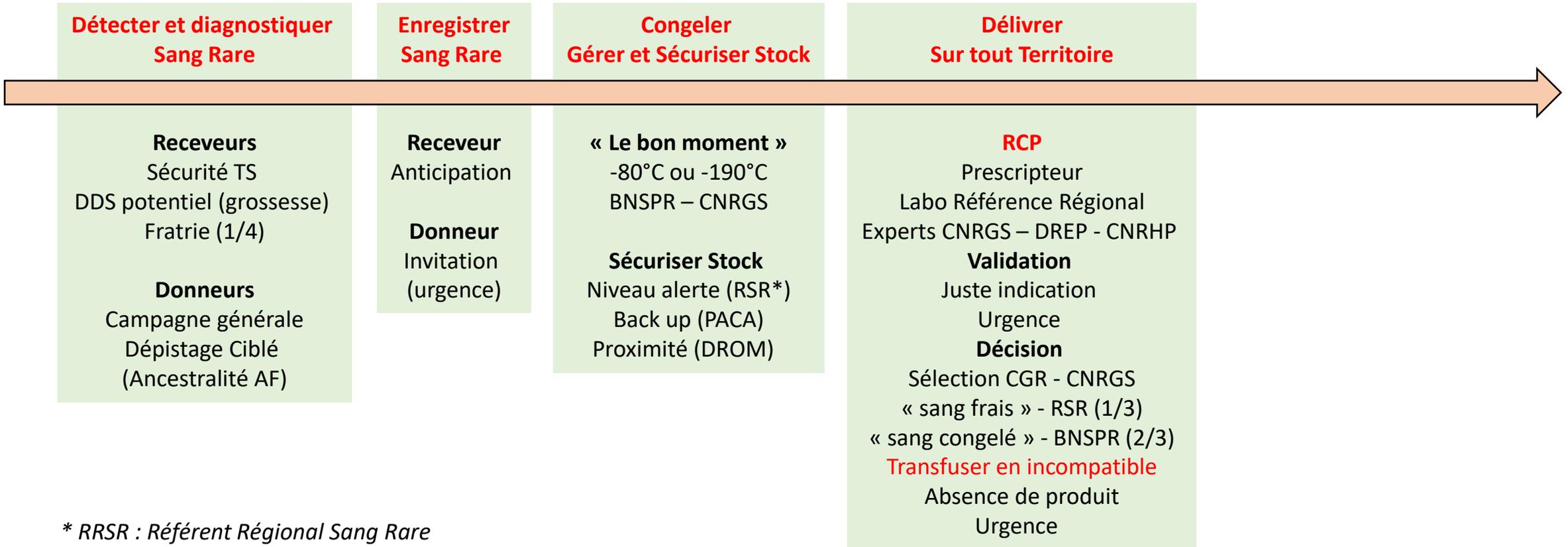
- k-
- KEL:-12
- KEL:-14 (Cajuns)
- KEL:-30
- KEL:-33
- KEL:-36
- Co(a-)
- CO:-3
- En(a-) Finn
- MNS:-40
- MNS:-44
- Lu(b-)
- LU:-8
- LU:-17
- Kp(b-)
- Vel-
- D--
- RH:-51
- Lw(a-) balte
- P- Finnois
- JK:-1,-2 Finn
- Gy(a-) (EU.Est)
- Kn(a-)
- DI:-22
- Lan-
- Tj(a-)
- Yk(a-) (KN)
- WES(b-) (CROM)
- CROM:-20
- GIL:-1
- VER-
- PEL- (Quebec)

## Japon

- Jr(a-)
- Di(b-)
- Lan-
- Ok(a-)
- p-
- Cr nul (Inab)

## La filière « sang rare »

Du donneur au Receveur → disponibilité des produits rares sur tout le territoire



\* RRSR : Référent Régional Sang Rare

Atteintes organiques connues : **NON**

Traitement de fond : **HU...28 mg/kg**

ATCD TS : **21 CGR** entre septembre 2016 et mai 2020

ATCD DHTR : **non**

A RH:1,**P2**,-3,4,5 ; KEL:-1 ; **FY:-1,-2** ; JK:1,-2 ; MNS:1,-2,3,4 ; DO:-1,2 ; RH:-10,20 ; KEL:-6

Génotypage : allèle **(C)ce<sup>s</sup>** hétérozygote

RAI connue : **anti-E, anti-Fy<sup>a</sup>**

RAI du Jour : **négative**

Bilan hématologique de base : Hb = **9 g/dl** / Réticulocytes = **96 G/L**

Bilan du jour : Hb = **9.4 g/dl** / Réticulocytes = **64 G/L** / leucocytes 4 G/l, plaquettes 236 G/l / LDH **320 unités/l** / Ferritine **523 µg/l**

**Validation** des échanges TS

**Pas besoin de transfuser en C-** malgré le fait que le C est partiel car elle a reçu >20 CGR C+,

**Transfuser phéno compatible C+ Fya- S- Jkb-** (mais suivre les premières transfusions en C+ en technique papaïne, pour s'assurer que un anti-C n'est pas produit, dans ce cas, repasser en C négatif

Réinterroger la patiente pour **rechercher un épisode de DHTR**, si pas d'ATCD de DHTR pas besoin de Rituximab

**suivre le rendement** post-transfusionnel à 15j et à 1 mois

**Garder les tubulures** des poches délivrées

## Décision d'une Transfusion en incompatible avec l'anticorps

### CASE REPORT

#### Prevention of hemolytic transfusion reactions with intravenous immunoglobulin prophylaxis in U- patients with anti-U

*Nay Win,<sup>1</sup> Muhsin Almusawy,<sup>2</sup> Loraine Fitzgerald,<sup>3</sup> Guy Hannah,<sup>3</sup> and Tom Bullock<sup>4</sup>*

Transfusion, 2019

### En contexte d'urgence (délai d'obtention du produit incompatible avec l'état du malade)

- Décision de transfuser en incompatible malgré la présence de l'anticorps
- Sélection des unités **les moins incompatibles** en EDCL
  - **Consentement** éclairé signé (patient, praticiens)
  - Au plus tôt (**en même temps que TS**) : **Immunoglobulines polyvalentes 1 g/kg en IVL (4H) + corticoïdes 500 mg IVL ou Perf**
  - Hospitalisation en **soins intensifs**, **Hydratation : 3l/24h**, **Surveillance : diurèse, NF, bilan d'hémolyse, urée, créatinémie**
  - Idem le lendemain

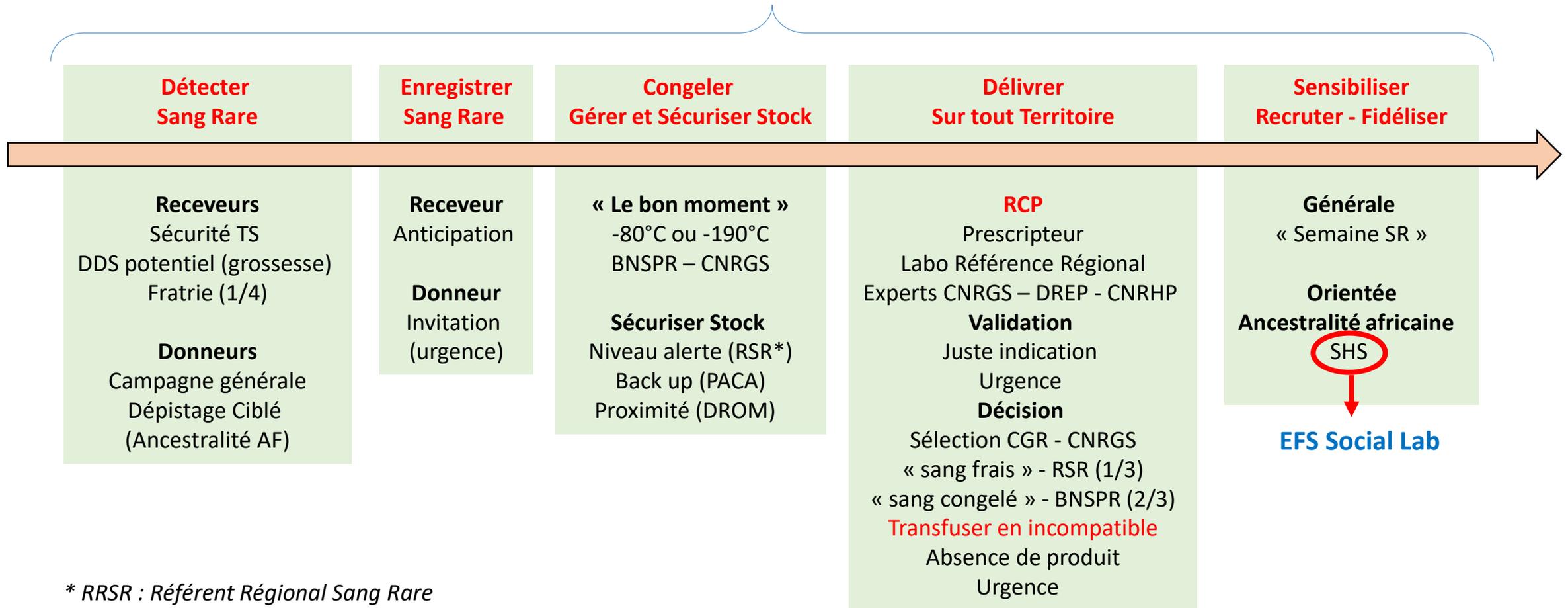
### Indisponibilité du produit en dehors d'un contexte d'urgence

- **Immunoglobuline polyvalente 0.5 g/kg/J pendant 4 jours** avant la transfusion ce qui permet d'améliorer la tolérance tout en respectant la dose cumulée immun modulatrice
- **Puis transfusion**

# La filière « sang rare »

Du donneur au Receveur → disponibilité des produits rares sur tout le territoire

Médecin responsable de la filière  
Comité pilotage

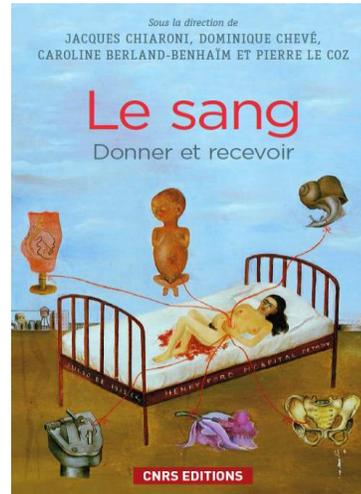


\* RRSR : Référent Régional Sang Rare

# La population africaine est une cible prioritaire pour le don de sang

## Obstacles

Pays d'origine  
Religion  
Confiance  
Ajournement



## Leviers

Intégration  
Citoyenneté  
Chefs religieux  
Valeurs

## Des ambivalences

### La rareté

Fierté, anxiété, stigmatisation, récupération

### La drépanocytose

besoin tangible en sang  
Risque de stigmatisation