

La sécurité transfusionnelle et obstétricale des sujets présentant un groupe sanguin érythrocytaire rare

Transfusion

Transfusion and obstetrical safety of people with a rare blood group

Thierry Peyrard^{1,2}
Philippe Rouger^{1,2}

¹ Institut national de la transfusion sanguine, Paris

² Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS), Paris
<tpeyrard@ints.fr>

Résumé. Plus de 700 000 personnes présentent un groupe sanguin rare en France. Un groupe sanguin rare est habituellement défini par l'absence d'expression d'un antigène de fréquence élevée ou par l'absence de plusieurs antigènes au sein d'un même système de groupe, dès lors que la prévalence du phénotype dans la population générale est inférieure à 4/1 000 selon la réglementation française. La plupart des cas sont découverts lors d'un bilan prétransfusionnel ou de suivi de grossesse, lorsque les sujets présentent le/les anticorps correspondant à leur spécificité rare, ou lors d'un bilan de qualification biologique du don. Le Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS) et la Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR) représentent en France les deux structures essentielles permettant d'assurer la sécurité transfusionnelle et obstétricale des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare. À ce jour, 121 phénotypes érythrocytaires rares et 44 génotypes rares sont répertoriés au CNRGS. Le fichier national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare, géré par le CNRGS, compte actuellement plus de 10 200 individus, incités à donner régulièrement leur sang pour cryopréservation à long terme au sein de la BNSPR. Au cours des quinze dernières années, 40 % des unités de sang rare ont été délivrées à des patients drépanocytaires. L'apport des nouvelles technologies de type génotypage à haut débit représentera certainement, à court ou moyen terme, une révolution dans le cadre du recrutement des donneurs et de la prise en charge des patients présentant un groupe sanguin rare.

Mots clés : immuno-hématologie, transfusion, groupe sanguin rare, génotype érythrocytaire rare, drépanocytose

Abstract. More than 700 000 people carry a rare blood group in France. Rare blood is usually defined as the absence of a high prevalence antigen, or the absence of several antigens within a single blood group system, if its prevalence in most populations is 4/1 000 or less, according to the French regulation. Most rare blood groups are discovered when performing a systematic pre-transfusion testing, pregnancy follow-up or blood donor testing. In France, the National Reference Laboratory for Blood Groups (CNRGS) and National Rare Blood Bank (BNSPR) are the two major facilities involved in the transfusion and obstetrical safety of people carrying a rare blood group. To date, 121 rare phenotypes and 44 rare genotypes are defined at the CNRGS. The French national registry of people with a rare blood phenotype/genotype, operated by the CNRGS, currently includes more than 10 200 people, who are urged to frequently give blood

Tirés à part :
T. Peyrard

for long term cryopreservation at the BNSPR. During the past 15 years, 40 % of the rare blood units have been delivered for patients suffering from sickle cell disease. New DNA-based technologies, such as high-throughput red blood cell genotyping platforms, will certainly be a short/mid-term revolution regarding blood donor recruitment and management of patients with a rare blood group.

Key words: *immuno-haematology, transfusion, rare blood group, rare blood genotype, sickle cell disease*

L'un des nombreux défis de la médecine transfusionnelle consiste en la prise en charge des patients présentant un groupe sanguin rare (ou « phénotype érythrocytaire rare »). La notion de groupe sanguin rare demeure cependant mal connue par une partie du corps médical et paramédical. Certains évoquent spontanément le groupe O Rh négatif, du fait de son caractère réputé de « donneur universel », d'autres citent le groupe AB. Ces deux phénotypes, certes peu fréquents et très recherchés, respectivement pour le don de globules rouges et de plasma, ne sont toutefois pas considérés comme rares à proprement parler. Le groupe O Rh négatif est retrouvé dans environ 7 % de la population générale d'origine caucasienne, *versus* 3 % pour le groupe AB. La valeur seuil définissant la rareté d'un groupe sanguin est cependant beaucoup plus basse. Quand la question de la proposition d'exemples de groupes sanguins rares est posée par des personnes non sensibilisées à cette problématique, les esprits sont alors frappés d'apprendre qu'il existe des sujets qui ne sont ni A, ni B, ni AB, ni O, et d'autres qui ne sont ni Rh positif, ni Rh négatif. Ces deux groupes sanguins rares correspondent respectivement au phénotype O_h , plus connu sous le nom de « groupe Bombay », et au phénotype Rh_{null} . Mais ce ne sont là que deux exemples parmi d'autres. En effet, il existe actuellement 165 groupes sanguins rares différents répertoriés au Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS). Il est vraisemblable que tout laboratoire d'immuno-hématologie sera un jour confronté à une situation impliquant un patient ou un donneur présentant un groupe rare. Le recours à des circuits spécifiques est alors nécessaire pour la réalisation d'un bilan immuno-hématologique complet, pour un enregistrement au sein du fichier national des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare et pour l'éventuelle délivrance d'unités de globules rouges cryopréservés. Seul l'ensemble de ces mesures permet d'assurer une sécurité transfusionnelle et/ou obstétricale optimale chez toute personne concernée par un groupe sanguin rare.

Les antigènes de groupes sanguins

Les antigènes de groupes sanguins se répartissent en quatre grandes familles : les systèmes ; les collections ; la série 700 ; la série 901.

Les systèmes

Trente systèmes de groupes sanguins érythrocytaires sont actuellement décrits, incluant 270 antigènes [1, 2]. Un système de groupe sanguin correspond à un ou plusieurs antigènes allotypiques génétiquement induits par un locus chromosomique, ou plus rarement par plusieurs loci homologues et étroitement liés avec une très faible probabilité de recombinaison entre eux. Les systèmes de groupes sanguins sont caractérisés par leur indépendance génétique.

Les collections

Six collections sont actuellement décrites, chacune incluant un antigène ou groupe d'antigènes possédant des liens sérologiques et/ou biochimiques et/ou génétiques clairement établis, mais sans que l'on puisse encore formellement les considérer comme des systèmes de groupes. À ce jour, douze antigènes sont rattachés aux collections de groupes sanguins.

La série 700

Cette série comprend 18 antigènes érythrocytaires de faible fréquence (< 1 %) dans la plupart des populations étudiées, encore non rattachés à ce jour à une collection ou un système de groupe sanguin.

La série 901

Cette série comprend huit antigènes érythrocytaires de fréquence > 90 % dans la plupart des populations étudiées, encore non rattachés à ce jour à une collection ou un système de groupe sanguin.

Cela représente au total une « matrice antigénique » complexe de 308 antigènes de groupes sanguins érythrocytaires [2]. Parmi ces antigènes, 39 % sont de faible fréquence (prévalence inférieure à 1 % dans la population générale) et 40 % sont de fréquence élevée (prévalence supérieure à 99 % dans la population générale) [2].

Les antigènes de groupes sanguins et les phénotypes érythrocytaires seront dans cet article dénommés en première intention conformément aux exigences de la nomenclature internationale de l'International Society of Blood Transfusion (ISBT) [2].

Qu'appelle-t-on un groupe sanguin rare ?

Dans un souci de précision, un groupe sanguin rare est plus communément dénommé « phénotype érythrocytaire rare » par les immuno-hématologistes. Ceci permet d'éviter la confusion avec les groupes rares concernant d'autres cellules sanguines, tout particulièrement les groupes plaquettaires. Plusieurs contextes différents permettent de définir un phénotype érythrocytaire rare : l'absence d'expression d'un antigène érythrocytaire de fréquence élevée ; l'absence d'expression de plusieurs antigènes au sein d'un même système de groupe sanguin ; l'absence d'expression d'antigènes de fréquence équilibrée au sein de plusieurs systèmes de groupes sanguins. Se surajoute depuis quelques années l'importante notion de génotype érythrocytaire rare.

Les phénotypes érythrocytaires rares caractérisés par l'absence d'expression d'un antigène de fréquence élevée dans la population générale

Il s'agit de la définition la plus courante d'un phénotype érythrocytaire rare. L'expression « phénotype public négatif » est couramment utilisée. Ce type de groupe sanguin rare peut se définir simplement par l'absence chez un individu d'un antigène érythrocytaire qui serait présent dans la quasi-totalité de la population générale. En France, un tel phénotype érythrocytaire est considéré comme rare de manière réglementaire si sa prévalence dans la population générale est inférieure à 4 pour 1 000 [3, 4], soit $< 1/250$. L'anticorps correspondant à l'antigène de fréquence élevée dont le sujet est dépourvu (anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée ou « anti-public ») est le plus souvent d'origine immune, mais il peut également être naturel. Citons le phénotype érythrocytaire rare O_h (H:-1 ou « Bombay »), particulièrement retrouvé en Inde et dans l'Île de la Réunion. De tels sujets présentent un déficit majeur de l'antigène de fréquence élevée H1 [H] et possèdent un alloanticorps naturel régulier anti-H1. Cet anticorps est capable de provoquer une réaction hémolytique post-transfusionnelle aiguë sévère en cas de transfusion d'unités de sang ne présentant pas le même phénotype rare. Chez de tels sujets, la transfusion d'unités de globules rouges de groupe O, très riches en antigène H1, pourrait avoir des conséquences fatales.

Le *tableau 1* fournit plusieurs exemples de phénotypes rares correspondant à l'absence d'un antigène érythrocytaire de fréquence élevée [3, 5-7].

Il importe de préciser que le concept de phénotype érythrocytaire rare ne concerne que les situations où la disponibilité de produits sanguins érythrocytaires s'avère difficile. Ainsi, les phénotypes variants dans le système ABO (A_x par exemple) ou concernés par un antigène érythrocytaire de faible fréquence (antigène « privé »), dont la prévalence dans la population générale peut toutefois être inférieure à

4/1 000, ne sont pas considérés comme rares à proprement parler. Ces phénotypes ne posent en effet aucune difficulté en termes de recherche de produits sanguins érythrocytaires compatibles.

Les phénotypes érythrocytaires rares caractérisés par l'absence d'expression de plusieurs antigènes au sein d'un même système de groupe sanguin

Cela concerne les systèmes de groupes sanguins codés par plusieurs gènes et dont la transmission se fait quasi systématiquement par haplotype (transmission « en bloc » lors de la méiose). La valeur seuil de prévalence définissant la rareté de tels phénotypes est de 4/1 000. Le groupe sanguin RH:1,2,3,-4,-5 (D+C+E+c-e- ou DCCEE) représente un exemple caractéristique. Il combine deux haplotypes rares *DCE*, et correspond ainsi à un génotype *DCE/DCE* également dénommé $R^Z R^Z$. Un génotype *DCE/dCE* ($R^Z r$) est également possible, mais il est encore plus rare. La prévalence du phénotype RH:-4 (c-) est de 20 % dans la population caucasienne, celle du phénotype RH:-5 [e-] de l'ordre de 2 %. Mais la combinaison des phénotypes RH:-4 et RH:-5 chez un même individu s'avère exceptionnelle ; seules 83 personnes sont actuellement répertoriées en France (*tableau 2*). Ces sujets ne peuvent en aucun cas être transfusés avec des unités Rh négatif classiques. En effet, la quasi-totalité (99,7 %) des individus Rh négatif classiques présente à la fois les antigènes RH4 et RH5 [3, 6].

Les phénotypes érythrocytaires rares caractérisés par l'absence d'expression d'antigènes de fréquence équilibrée au sein de plusieurs systèmes de groupes sanguins

Cela concerne, en France, les phénotypes érythrocytaires dont la prévalence est inférieure à 4/100 000 [8]. Si un patient s'immunise progressivement contre la plupart des antigènes dont il est dépourvu, il développera un mélange complexe d'anticorps anti-érythrocytaires. Cette situation compliquera alors fortement la prise en charge transfusionnelle. Citons le cas d'un patient de groupe O, RH:-5; KEL:-1 [K-]; LE:-2 [Le(b-)] ; FY:-2 [Fy(b-)] ; JK:-2 [Jk(b-)] ; MNS:-4 [s-] qui serait sujet à une immunisation complexe impliquant un mélange d'anticorps anti-érythrocytaires de spécificités anti-RH5, anti-KEL1, anti-LE2, anti-FY2, anti-JK2 et anti-MNS4. Chacun des phénotypes pris individuellement au sein de chaque système de groupe est relativement courant, mais la combinaison requise pour le respect dans son ensemble du phénotype ABO, RH, KEL, LE, FY, JK et MNS n'est retrouvée que chez 1 individu sur 100 000 au sein d'une population d'origine caucasienne. Les expressions « combinaison antigénique rare » ou « combinaison phénotypique rare » sont également utilisées pour décrire de tels phénotypes.

Tableau 1
Les principaux phénotypes érythrocytaires rares en France (d'après [3, 5-7])

Nomenclature internationale	Ancienne dénomination	Prévalence estimée en France	Anticorps potentiellement produit(s) correspondant à la spécificité rare	Immunisation naturelle
RH:-1,-2,-3,-4,5	D-C+E-c-e+ (r'r')	4/10 000	Anti-RH1,-RH3,-RH4	Non
RH:-1,-2,3,4,-5	D-C-E+c+e- (r''r'')	1/10 000	Anti-RH1,-RH2,-RH5	Non
RH:1,2,3,-4,-5	D+C+E+c-e- (R _Z R _Z)	< 1/10 000	Anti-RH4,-RH5	Non
RH:-1,2,3,-4,-5	D-C+E+c-e- (r _y r _y)	Exceptionnel	Anti-RH1,-RH4,-RH5	Non
RH:1,-2,-3,-4,-5	D--	Exceptionnel	Anti-RH17	Non
RH:-1,-2,-3,-4,-5	Rh ^{null}	Exceptionnel	Anti-RH29	Non
RH:-18	Hr ^S - ou Hr-	Sujets d'origine afro-antillaise : prévalence non estimée en France	Anti-RH18	Non
RH:-34	Hr ^B -	Sujets d'origine afro-antillaise : prévalence non estimée en France	Anti-RH34	Non
RH:-46	Sec-	Sujets d'origine afro-antillaise : prévalence non estimée en France	Anti-RH46	Non
KEL:-2	k- (Cellano-)	2/1 000	Anti-KEL2	Non
KEL:-4	Kp(b-)	4/10 000	Anti-KEL4	Non
KEL:-5	K ₀	< 5/100 000 (Île de la Réunion)	Anti-KEL5	Non
KEL:-7	Js(b-)	Sujets d'origine afro-antillaise : 1/100	Anti-KEL7	Non
FY:-1,-2	Fy(a-b-)	Sujets d'origine afro-antillaise : 70 %	Anti-FY3 ou anti-FY5	Non
JK:-1,-2	Jk(a-b-)	Exceptionnel (Mélansie)	Anti-JK3	Non
MNS:-5	U-	Sujets d'origine afro-antillaise : 15/1 000	Anti-MNS5	Non
LU:-2	Lu(b-)	2/1 000	Anti-LU2	Non
YT:-1	Yt(a-)	2/1 000	Anti-YT1	Non
H:-1 et H:W1	O _h ou Bombay	Exceptionnel (Île de la Réunion)	Anti-H1 ou anti-H111	Oui
GE:-2,3	Ge2-	2/10 000 (sujets originaires du pourtour méditerranéen)	Anti-GE2	Parfois
GLOB:-1,-2	Ti(a-)	Exceptionnel	Anti-GLOB1,-GLOB2,-P1	Oui
I:-1	I-	< 1/10 000	Anti-I1	Oui
CO:-1	Co(a-)	2/1 000	Anti-CO1	Non
VEL:-1	Vel-	4/10 000	Anti-VEL1	Non
Jr(a-)		Exceptionnel (« gens du voyage », sujets d'origine japonaise)	Anti-Jr ^a	Non
CO:-1,-2	Co(a-b-)	Exceptionnel	Anti-CO3	Non

Un nouveau concept d'importance : les génotypes érythrocytaires rares

Au cours des dernières années est apparue une nouvelle base de classification des groupes sanguins rares, ne se basant plus sur le phénotype, mais sur le génotype. Cette nouvelle approche permet non seulement de mieux catégoriser certains phénotypes rares, mais aussi d'affiner la compatibilité au niveau moléculaire lors du recours à des unités de sang rare en cas de besoin transfusionnel. La valeur seuil de prévalence définissant la rareté d'un génotype érythrocytaire est de 4/1 000. Trois principales raisons expliquent la valeur ajoutée du génotype érythrocytaire rare par rapport au phénotype érythrocytaire rare.

– Un même phénotype rare peut être codé par plusieurs génotypes dont les bases moléculaires sont proches. Par exemple, il est établi que le phénotype rare RH:-18 [Hr^S- ou Hr-], retrouvé exclusivement dans la population d'origine afro-antillaise,

peut correspondre à plusieurs altérations du gène *RHCE* au niveau moléculaire. Les génotypes rares *ceAR/ceAR*, *ceEK/ceEK* et *ceBI/ceBI* ont ainsi été décrits, de même que les formes hétérozygotes composites (*ceAR/ceEK* par exemple), tous rapportés comme codant pour le phénotype RH:-18 [9]. L'hétérogénéité moléculaire responsable du phénotype RH:-18 pourrait toutefois être responsable du développement d'un anticorps anti-RH18 de nature différente pour chaque génotype concerné. La transfusion des sujets RH:-18 devrait donc idéalement se faire en respectant le génotype correspondant. De manière analogue, il a récemment été découvert des bases moléculaires différentes pour le phénotype rare RH:-34 [Hr^B-], également retrouvé spécifiquement dans la population d'origine afro-antillaise. Deux haplotypes majeurs différents ont été décrits : *(C)ce^s type 1* et *(C)ce^s type 2* [10]. Le phénotype RH:-34 peut ainsi être codé par les génotypes suivants : *(C)ce^s type 1/(C)ce^s type 1*, *(C)ce^s type 2/(C)ce^s type 2* et *(C)ce^s type 1/(C)ce^s type 2*.

Tableau 2

Nombre d'individus, de donneurs et d'unités congelées répertoriés au sein du fichier national des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare. Bilan chiffré de la fin du premier trimestre 2009 pour les principales spécificités rares

Phénotype érythrocytaire rare	Nombre total de sujets répertoriés au CNRGS	Nombre de donneurs répertoriés au CNRGS	Nombre d'unités congelées	Remarques
FY:-1,-2	4 806	679	1 587	19 donneurs et 50 unités O ; RH:1,-2,-3,4,5,-20 ; KEL:-1,-6 ; JK:-2 ; MNS:-3
KEL:1,-2	2 309	206	904	3 donneurs et 15 unités O ; RH:1,2,-3,-4,5 ; FY:-1 ; JK:-1 ; MNS:-3
MNS:-3,-4,-5	622	144	417	27 donneurs et 51 unités O ; RH:1,-2,-3,4,5 ; KEL:-1 ; JK:-2
RH:-1,2,-3,-4,5	440	87	316	12 donneurs O ; KEL:-1 ; JK:-1
YT:-1,2	346	60	238	2 donneurs et 4 unités O ; RH:-1,-2,-3 ; KEL:-1 ; JK:-1
LU:1,-2	288	85	347	2 donneurs et 12 unités O ; RH:-1,-2,-3 ; KEL:-1 ; JK:-1
VEL:-1	181	46	269	Aucune unité A ou O ; RH:-3,-4 ; JK:-1
RH:-46	168	15	30	9 donneurs et 19 unités O ; KEL:-1
H:-1	131	24	85	8 donneurs et 14 unités RH:1,-2,-3
KEL:-4	123	38	202	6 donneurs et 48 unités O ; RH:-1,-2,-3
RH:-1,-2,3,4,-5	102	59	286	3 donneurs et 18 unités O ; KEL:-1 ; JK:-1
RH:1,2,3,-4,-5	83	30	126	
GLOB:-1,-2	78	24	92	
I:-1	49	3	10	
RH:-34	32	8	25	
KEL:-5	31	7	34	
CO:-1,2	30	11	71	
RH:1,-2,-3,-4,-5	30	8	44	
Jr(α)	30	14	24	
GE:-2,-3	28	9	55	
RH:-18	27	5	17	4 donneurs ceAR/ceAR et 1 donneur ceEK/ceEK
JK:-1,-2	22	11	46	
KEL:-7	20	9	50	
RH:-1,2,3,-4,-5	7	2	3	
CO:-1,-2	5	2	9	
RH:-1,-2,-3,-4,-5	5	2	6	

– Un phénotype rare peut être codé par plusieurs génotypes dont les bases moléculaires sont très différentes. Citons pour exemple un individu présentant un haplotype rare $(C)ce^s$ type 1 et un haplotype rare DCE. Il devra être transfusé soit avec des unités de sang rare présentant le même génotype rare, soit avec des unités de sang rare $(C)ce^s/(C)ce^s$ [RH:-34], idéalement de génotype identique $(C)ce^s$ type 1/ $(C)ce^s$ type 1, soit avec des unités RH:1,2,3,-4,-5 (R_ZR_Z), ou encore tout autre phénotype RH rare compatible (R_{hnull} ou D- -).

– Il existe plusieurs catégories d'antigènes RH5 à caractère partiel potentiellement concernés par une allo-immunisation anti-RH5. Les allèles *RHCE* de type $ce(667)$ (également dénommé *ceMO*) et $ce^s(340)$ représentent deux exemples rencontrés dans la population d'origine afro-antillaise. Les génotypes $ce(667)/ce(667)$ et $ce^s(340)/ce^s(340)$ sont ainsi considérés comme rares.

Données épidémiologiques

La prévalence des phénotypes rares

La valeur seuil de 4/1 000 dans la population générale définit en France la rareté d'un phénotype érythrocytaire caractérisé par l'absence d'expression d'un antigène de fréquence élevée. Cette valeur n'est toutefois pas consensuelle au niveau international. Plusieurs valeurs seuils différentes sont proposées, en particulier aux États-Unis : 1/200 (Centre de transfusion de New York), 1/400 (Croix-Rouge américaine), 1/1 000 selon les critères de l'*American Association of Blood Banking* (AABB) pour un phénotype qualifié d'*inhabituél* et 1/5 000 pour un phénotype qualifié de *rare*. Il importe par ailleurs de mentionner que la valeur définissant le seuil de rareté peut apparaître subjective dans la pratique quotidienne. Disposer rapidement de plusieurs unités de sang RH:-5, dont la prévalence est de 2 % dans la population

générale, représente déjà une situation délicate pour bon nombre d'établissements assurant la distribution de produits sanguins. La perception de la rareté des ressources est ainsi différemment ressentie à l'échelle locale, régionale, nationale et internationale.

La notion de phénotype érythrocytaire rare doit être modulée en fonction de l'origine démographique et ethnique des individus. La prévalence d'un phénotype peut en effet considérablement varier d'un pays, d'une région et d'une population à l'autre. Par exemple, le sang Rh négatif, commun en France (prévalence de 15 % dans la population générale) est considéré comme un phénotype rare en Chine (< 1/1 000). Le phénotype FY:-1,-2 [Fy(a-b)], tout à fait exceptionnel chez les Caucasiens, est toutefois très commun au sein des populations d'origine afro-antillaise (prévalence > 70 %). Il est ainsi essentiel de distinguer la prévalence d'un phénotype érythrocytaire dans une population ciblée de la prévalence dans la population générale. Ainsi, le phénotype FY:-1,-2 ne peut être considéré comme rare dans la population d'origine afro-antillaise, mais si l'on raisonne au niveau du territoire français dans sa globalité, ce phénotype peut dans certaines circonstances être effectivement assimilé à un groupe sanguin rare. Le *tableau 1* liste plusieurs phénotypes rares, leur prévalence estimée en France ainsi que la possibilité ou non d'immunisation naturelle pour chacun d'entre eux.

Pour des raisons historiques, la France présente la particularité d'une population aux multiples origines ethniques, que ce soit dans les départements d'outre-mer (DOM), territoires d'outre-mer (TOM) et collectivités territoriales, ou en métropole. Ceci concerne tout particulièrement les populations migrantes originaires des Antilles, d'Afrique subsaharienne, du Maghreb et d'Asie du Sud-est. La population française (métropole et DOM confondus) comptait 63,2 millions d'habitants en 2006 (source Insee), parmi lesquels environ 1,5 million d'immigrés originaires d'Afrique du Nord et 570 000 d'Afrique subsaharienne [11].

Si l'on considère les neuf principales spécificités rares présentes dans la population d'origine caucasienne et leur prévalence rapportée dans la littérature [5-7], les phénotypes KEL:-2 [k-], YT:-1 [Yt(a-)], LU:-2 [Lu(b-)] et CO:-1 [Co(a-)] représenteraient en France environ 125 000 sujets chacun, les phénotypes RH:-1,2,-3,-4,5 [r'r'], KEL:-4 [Kp(b-)] et VEL:-1 [Vel] environ 25 000 sujets chacun, le phénotype GE:-2,3 environ 12 000 sujets et le phénotype RH:-1,-2,3,4,-5 [r''r''] environ 6000 sujets. Ainsi, nous pouvons estimer que le nombre minimum de sujets d'origine caucasienne présentant un phénotype érythrocytaire rare en France est de 600 000 [3]. En ce qui concerne les personnes immigrées d'origine africaine résidant en France, nous pouvons évaluer le nombre de sujets FY:-1,-2 au sein de cette population à environ 400 000. Si l'on considère parmi ces derniers ceux présentant le phénotype classiquement requis pour la transfusion des patients drépanocytaires, de type RH:-2,-3 [C-E]; KEL:-1; JK:-2; MNS:-3 [S-] et dépourvus des antigènes RH20 [VS] et KEL6 [Js^a] particulièrement fréquents dans cette

population, cela représenterait environ 100 000 sujets. Le nombre de sujets MNS:-5 [U-] et KEL:-7 [Js(b-)] serait estimé respectivement à 9000 et 6000. Ainsi, plus de 700 000 sujets au total présenteraient un phénotype érythrocytaire rare en France, soit plus de 1 % de la population.

Il importe par ailleurs de mentionner l'existence d'exceptionnels individus cumulant plusieurs phénotypes érythrocytaires rares [12]. À ce jour, 17 sujets d'origine caucasienne présentant deux spécificités rares sont répertoriés au CNRGS (exemple d'un sujet Jr(a-); VEL:-1 avec anticorps anti-Jr^a et anti-VEL1).

Quelles sont les circonstances de découverte d'un phénotype érythrocytaire rare au laboratoire d'immuno-hématologie ?

Elles sont variées. Dans tous les cas, la confirmation de la présence d'un phénotype ou génotype érythrocytaire rare est réalisée par le CNRGS, conformément à sa mission nationale réglementaire [13]. Ceci fait régulièrement appel à l'utilisation de réactifs rares d'origine humaine et non commercialisés (anticorps, hématies-tests) ou à des techniques de biologie moléculaire spécialisées.

– Bilan prétransfusionnel de routine ou de suivi de grossesse : la suspicion d'un groupe sanguin rare est évoquée face à la présence d'un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée lors de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires.

– Incident ou accident transfusionnel d'origine immunologique.

– Souffrance fœtale ou néonatale.

– Phénotypage érythrocytaire systématique chez un patient ou un donneur de sang.

Ce phénotypage systématique peut conduire à la découverte : de l'absence d'un antigène de fréquence élevée (exemple du phénotype rare KEL:-2 identifié chez certains sujets KEL:1; d'une combinaison rare dans le système RH (exemple du phénotype rare RH:-1,2,-3,-4,5 [dCCee ou r'r']); d'une expression anormale de certains antigènes (affaiblissement antigénique ou réactivité inconstante en fonction des réactifs utilisés : exemple du phénotype rare RH:-46 [Sec- ou R^N/R^N] avec affaiblissement classique des réactivités RH2 et RH5).

– Étude familiale, classiquement réalisée suite à la découverte d'un phénotype rare chez le propositus. L'étude de la fratrie est particulièrement indiquée, la plupart des groupes sanguins rares correspondant en effet à un caractère récessif.

– Phénotypage érythrocytaire dans le cadre d'exploration de pathologies érythrocytaires : syndrome Rh_{null} et phénotype RH:-1,-2,-3,-4,-5, syndrome McLeod et phénotype XK:-1 [Kx-], phénotype Leach et phénotype GE:-2,-3,-4.

Combien de patients sont transfusés avec des unités de sang rare ?

Entre début 1994 et fin 2008, 2 228 unités de sang rare ont été attribuées pour un nombre total de 339 patients et 939 épisodes transfusionnels. Ceci représente une moyenne,

réalisée sur quinze ans, de 149 unités de sang rare par an (2,4 pour 10⁶ habitants et par an), pour 23 patients et 63 épisodes transfusionnels par an. Sur la période 2001 à 2005, la moyenne d'unités de sang rare délivrées était toutefois plus élevée, se chiffrant à 161 par an [14].

Entre début janvier 1994 et fin août 2009, les 10 spécificités rares les plus demandées concernant les 2 331 unités de sang rare délivrées furent par ordre décroissant : FY:-1,-2 (33,0%), KEL:-2 (17,5%), YT:-1 (11,8%), RH:-1,2,-3,-4,5 (8,2%), MNS:-5 (8,1%), VEL:-1 (5,4%), RH:-1,-2,3,4,-5 (3,5%), LU:-2 (3,0%), RH:1,-2,-3,-4,-5 (0,9%), KEL:-4 [Kp(b)] (0,7 %). Il importe de souligner que ces 10 spécificités rares couvrent 92,0 % des besoins durant la période étudiée.

Le fichier national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare

À la fin du deuxième trimestre 2009, 121 spécificités phénotypiques rares et 44 spécificités génotypiques rares étaient répertoriées au CNRGS, soit un total de 165 spécificités rares, pour un total de 10 200 individus (donneurs et patients) enregistrés dans le fichier national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare. Ce fichier est en constante progression. Il comptait 220 sujets en 1980, 1 085 sujets en 1990 et 4179 sujets en 2000. Au vu du nombre préalablement estimé dans cet article de sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare dans la population française (> 700 000), ce fichier n'en répertorie ainsi qu'une faible partie. Ceci s'explique essentiellement par le mode de recrutement des individus. Deux sources principales permettent d'enrichir ce fichier. La première source correspond aux sujets présentant le/les anticorps correspondant à leur spécificité rare, ce qui nécessite la présence d'un facteur limitant représenté par une allo-immunisation transfusionnelle, obstétricale ou naturelle. La deuxième source correspond aux sujets pour lesquels un phénotypage érythrocytaire systématique a permis la découverte du phénotype rare. Rappelons que seuls les phénotypes ABO, RH (RH1, RH2, RH3, RH4, RH5) et KEL1 sont systématiques en France lors de la réalisation d'un bilan immuno-hématologique pour les patients et les donneurs. Cela compromet le dépistage de spécificités rares en dehors du système RH. Par ailleurs, seule une faible minorité des laboratoires d'immuno-hématologie réalise de manière systématique un phénotypage KEL2 chez les sujets KEL:1. La prévalence citée dans la littérature pour le phénotype rare RH:-1,2,-3,-4,5 (dCCee ou r'r') est de l'ordre de 4/10 000 [5-7]. Ceci représente en France un nombre théorique de sujets d'environ 25 000. Le nombre de sujets RH:-1,2,-3,-4,5 actuellement répertoriés au CNRGS est de 440 (tableau 2). Nous pouvons ainsi estimer que 1,7 % du nombre théorique total des sujets RH:-1,2,-3,-4,5 est répertorié au CNRGS. Cette proportion est moins importante pour des spécificités rares autres que celles du système RH, pour les raisons de biais de

recrutement préalablement abordées. Par exemple, seulement 0,7 % du nombre théorique total des sujets VEL:-1 est répertoriés au CNRGS.

Les individus FY:-1,-2 représentent une part importante (47 %) des sujets inclus dans le fichier national (tableau 2). L'allo-immunisation anti-FY1, anti-FY3 et anti-FY5 (variante de l'anticorps anti-FY3 ne réagissant pas avec les hématies Rh_{null}) est certes rare dans la population d'origine afro-antillaise, mais il importe de rappeler qu'elle existe. À ce jour, 77 sujets FY:-1,-2 sont répertoriés au CNRGS avec un anticorps anti-FY1, 54 avec un anticorps anti-FY3 et 12 avec un anticorps anti-FY5 ; la plupart sont des patients drépanocytaires. L'intégration et le recrutement des phénotypes rares MNS:-5, KEL:-7, RH:-18, RH:-34 et RH:-46, retrouvés exclusivement dans la population d'origine afro-antillaise, est également en partie responsable du nombre important de sujets FY:-1,-2 dans le fichier national.

La Banque nationale de sang de phénotype rare

La Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR) est gérée par l'Établissement français du sang (EFS) Île-de-France, site Henri-Mondor (Créteil). Fin mars 2009, elle comptait 5364 unités de sang congelées à -80° C pour un total de 1543 donneurs (sujets dont au moins un don était en cours de stockage). Les unités sont congelées selon la méthode de Valeri (glycérol 40 % poids/volume) et conservées à -80 °C [15-17]. Elles sont utilisables après décongélation pendant vingt-quatre heures, voire sept jours pour les unités les plus récentes congelées/décongelées en circuit clos [15-17]. Le tableau 2 montre, pour les principaux phénotypes rares, le nombre actuel de sujets, de donneurs et d'unités congelées répertoriés au sein du fichier national des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare. Les critères de congélation sont revus chaque année entre le CNRGS, la BNSPR et les référents sang rare régionaux de l'EFS, afin d'optimiser l'adéquation entre l'activité de congélation et les besoins transfusionnels. Ainsi, seuls certains sujets de groupe rare seront éligibles pour une orientation de leurs dons vers la BNSPR. Cela est particulièrement vrai pour les spécificités dont la prévalence dans la population générale est proche de 4/1 000, telles que FY:-1,-2, KEL:-2, LU:-2 et YT:-1. Par exemple, depuis 2007, les sujets KEL:-2 sont éligibles au don de sang rare uniquement s'ils remplissent l'ensemble des trois critères suivants : groupe O ou A ; phénotype RH:1,2,-3,-4,5 ou RH:-1,-2,-3,4,5 ou RH:1,-2,3,4,-5 ; trois expressions homozygotes pour les phénotypes FY1/FY2, JK1/JK2, MNS3/MNS4. De telles mesures ont permis de faire chuter de manière importante le niveau de congélation des unités KEL:-2 au cours des dernières années (-52 % entre 2006 et 2007). Pour les sujets FY:-1,-2 présentant le phénotype O ; RH:1,-2,-3,4,5 ; KEL:-1, JK:-2 ; MNS:-3 classiquement rencontré dans la population d'origine afro-antillaise, seuls sont

aujourd'hui concernés par la congélation d'unités de sang rare les donneurs réguliers et de phénotype complémentaire réalisé au CNRGS de type RH:-20 et KEL:-6. Cela s'explique par le fait que les antigènes RH20 et KEL6, exceptionnels dans la population caucasienne, montrent une prévalence de l'ordre de 20 à 40 % dans la population d'origine afro-antillaise, et que les anticorps correspondants, anti-RH20 et anti-KEL6, présentent un intérêt aussi bien transfusionnel qu'obstétrical [6].

Approche transfusionnelle et obstétricale des phénotypes érythrocytaires rares

Lorsqu'un sujet présentant un phénotype érythrocytaire rare possède le ou les anticorps correspondant à sa spécificité rare et que le ou les anticorps sont considérés comme potentiellement dangereux, deux situations sont particulièrement à risque : la grossesse et la transfusion de globules rouges.

La grossesse

Le contexte obstétrical impose une surveillance spécifique dans le cadre de l'éventuelle apparition d'une maladie hémolytique fœtale et/ou du nouveau-né. Contrairement à une situation d'incompatibilité immuno-hématologique classique, le procréateur est, dans ce cas de figure, quasi systématiquement incompatible (porteur de l'anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée). On peut manquer toutefois de recul pour anticiper la toxicité fœtale de l'anticorps, le nombre de cas rapportés dans la littérature pouvant être très faible pour certaines spécificités rares. Citons pour exemple l'anticorps anti-Jr^a, considéré comme sans intérêt obstétrical significatif jusqu'en 2008, avant que ne soient publiés plusieurs cas de maladies hémolytiques du nouveau-né graves, voire fatales [18, 19].

La transfusion de globules rouges

Compte tenu de la rareté des unités de sang disponibles, toute indication transfusionnelle chez un sujet présentant un phénotype érythrocytaire rare doit être discutée au cas par cas avec le CNRGS. L'équipe médicale en charge du patient doit par ailleurs être consciente que la thérapeutique transfusionnelle de ces sujets ne peut s'entendre de manière identique à celle d'un patient présentant un phénotype érythrocytaire commun. Cela est particulièrement vrai pour les situations d'urgence transfusionnelle, du fait de l'absence de disponibilité immédiate d'unités de sang phéno-compatibles. Un délai incompressible est nécessaire pour l'approvisionnement des unités de globules rouges, d'abord, d'une part, à la procédure de décongélation et, aux lavages permettant l'élimination du glycérol (durée d'environ deux heures pour deux concentrés de globules rouges) et, d'autre part, à leur acheminement à destination, par voie terrestre (véhicule, train) ou aérienne.

La prise en charge transfusionnelle des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare présente deux aspects particuliers : le risque de « blocage transfusionnel » et la possible présence dans le sérum du sujet d'un ou plusieurs allo-anticorps d'intérêt transfusionnel masqués par le ou les anticorps correspondant à la spécificité rare.

- Le « blocage transfusionnel » correspond à une situation où le CNRGS et la BNSPR ne sont potentiellement plus à même de répondre au besoin transfusionnel exprimé, compte tenu du très faible nombre, voire de l'inexistence, d'unités disponibles. Ceci peut se rencontrer dans plusieurs situations :

- phénotypes exceptionnels : exemple du phénotype RH:-1,-2,-3,-4,-5 (Rh_{null}), avec cinq individus répertoriés en France et un seul donneur actif (de groupe A) ;

- phénotypes rares associés à un phénotype RH restreignant de manière importante la disponibilité des unités : exemple des sujets de phénotype MNS:-5 présentant également un phénotype RH:-1 (7 donneurs répertoriés en France) ou RH:-5 (2 donneurs répertoriés) ;

- phénotypes rares présentant une allo-immunisation au sein de plusieurs systèmes de groupes courants. Si nous prenons l'exemple d'un sujet KEL:-2 avec anticorps anti-RH3, anti-RH4, anti-FY2 et anti-JK2, seuls 2 donneurs phéno-compatibles et 4 unités de globules rouges cryopréservées sont actuellement répertoriés en France. Afin de prévenir ce type de situation, le CNRGS tente, dans la mesure du possible, de respecter systématiquement le phénotype JK1, JK2, FY1, FY2, MNS3 et MNS4 pour tout receveur d'unités de sang rare. Début 2009, 98,8 % des donneurs d'unités de sang rare étaient phénotypés pour l'ensemble de ces six antigènes érythrocytaires majeurs.

Le recours à l'aide internationale pour certains phénotypes exceptionnels est également possible, dans la mesure où le délai d'acheminement des produits intégrant les contraintes techniques et administratives (douanes) s'avère compatible avec le degré d'urgence transfusionnelle.

- Présence dans le sérum du sujet d'un ou plusieurs allo-anticorps d'intérêt transfusionnel masqués par le ou les anticorps correspondant à la spécificité rare : l'identification de la spécificité de l'anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée constitue une première étape nécessaire mais non suffisante. En effet, il importe ensuite de s'assurer que cet anticorps reconnaissant l'ensemble des hématies du panel d'identification (pan-agglutination) ne masque pas d'alloanticorps courants d'intérêt transfusionnel, en particulier dans les systèmes FY, JK et MNS. Il est alors idéalement nécessaire de disposer d'un panel de cellules dépourvues de l'antigène de fréquence élevée incriminé et présentant un nombre suffisant de cellules informatives pour les antigènes d'intérêt transfusionnel et obstétrical. La disponibilité, au CNRGS, de plus de 500 000 paillettes d'hématies rares congelées en azote liquide, correspondant à 9 300 sujets différents, permet de résoudre ce type de problématique dans la grande majorité des situations.

Approche socio-économique des phénotypes érythrocytaires rares

Plusieurs aspects d'ordre socio-économique relatifs à la prise en charge des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare méritent d'être soulignés : l'enjeu de santé publique, la gestion de la rareté des ressources et les aspects éthiques sous-jacents.

Un enjeu de santé publique

Présenter un phénotype érythrocytaire rare constitue une situation très particulière. Cette particularité phénotypique et génétique n'est, à juste titre, pas considérée comme une maladie, mais le pronostic vital peut à tout moment et immédiatement être mis en jeu en cas de besoin transfusionnel. Le nombre de spécificités différentes de phénotypes érythrocytaires rares est tel que, même si chacune d'entre elles touche un nombre relativement restreint d'individus, l'ensemble de la population concernée s'avère quantitativement important (analogie avec les maladies orphelines). L'estimation de plus de 700 000 individus présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare en France, soit plus de 1 % de la population, fait de la prise en charge et du suivi de ces sujets un véritable enjeu de santé publique.

La gestion de la rareté des ressources

Il incombe de gérer le bien collectif singulier et précieux que représente le sang de phénotype rare, de manière optimale et rationnelle, en autorisant ou non la décongélation des unités de sang rare. Les critères décisionnels de délivrance ou de non-délivrance de ces produits par le CNRGS sont parfois délicats à établir. Ils intègrent en particulier la nature du phénotype rare, la maladie, l'âge et le sexe du patient, son espérance de vie, le stock d'unités disponible, le caractère ponctuel de la transfusion, la toxicité de l'anticorps selon les données de la littérature et l'expérience du CNRGS [3]. Il existe par ailleurs une certaine pression et parfois une réelle incompréhension des prescripteurs de produits sanguins vis-à-vis du contexte de pénurie liée à la rareté. Il importe de rappeler que les unités de sang rare congelées sont le plus souvent disponibles en quantité très réduite pour l'ensemble du territoire national (tableau 2). Début 2009, seules 26 spécificités phénotypiques rares sur les 121 décrites au CNRGS correspondaient à un stock d'unités congelées supérieur ou égal à 30. Un tel contexte de pénurie lié à la rareté des ressources peut générer des problèmes d'ordre éthique, nécessitant une collaboration étroite et suivie entre le clinicien en charge du patient, le CNRGS, l'EFS, le patient lui-même et parfois sa famille.

La situation est particulièrement délicate à gérer lorsque des unités de sang de phénotype exceptionnel ont pu uniquement être prélevées chez des sujets présentant un contexte de contre-indication médicale et/ou biologique au don de sang, telle que la présence de marqueurs biologiques pour

les agents pathogènes transmissibles par voie sanguine [17]. Dans le cadre d'un contexte de blocage transfusionnel avéré et d'urgence documentée, il existe un système de dérogation officielle pour le prélèvement en cas de contre-indication médicale et/ou biologique au don [20, 21], à l'exception de la présence de marqueurs biologiques du VIH [8]. Une telle situation nécessite en tout état de cause le consentement éclairé du patient et à défaut de sa famille [8]. Ces dispositions dérogatoires prévoient également la possibilité d'un don intrafamilial dirigé.

La problématique de la conservation des unités de sang cryopréservées au long cours

La conservation au long cours des unités de sang congelées, théoriquement possible pendant plusieurs dizaines d'années (pas de limite réglementaire en France), pose certains problèmes qui n'existent pas dans le cadre de la conservation classique d'unités de sang en phase liquide, d'une durée de vie maximale de 42 jours [3, 15]. Il existe, par exemple, un certain nombre de sujets ayant effectué dans le passé des dons destinés à la BNSPR, mais n'ayant pas donné leur sang depuis l'instauration de nouveaux tests réglementairement obligatoires (exemple du dépistage génomique viral pour les virus VIH et VHC introduit en France le 1^{er} juillet 2001). Par ailleurs, quel devrait être le devenir d'unités congelées présentant un phénotype exceptionnel prélevées chez des sujets dont on apprend des mois ou des années plus tard qu'ils présentent une contre-indication médicale et/ou biologique au don de sang ? Le principe de précaution voudrait que ce type de produit soit systématiquement détruit, mais une telle décision ne serait pourtant pas sans causer des problèmes d'ordre éthique [15].

La drépanocytose : l'une des plus fortes demande d'unités de sang rare en France

Il importe de mentionner l'existence d'une dissociation importante pour certains phénotypes rares entre la disponibilité d'unités congelées et une demande régulièrement croissante, en particulier pour les phénotypes retrouvés dans la population d'origine afro-antillaise. Ceci est d'autant plus marqué pour les pathologies nécessitant le recours à des transfusions itératives telles que la drépanocytose. Près de 6 000 patients drépanocytaires seraient actuellement traités en France, dont plus de la moitié en Île-de-France. Ce nombre devrait tripler d'ici une dizaine d'années. Les problèmes de disponibilité d'unités de sang rare dans ce contexte concernent tout particulièrement le phénotype MNS:-5, présent chez environ 1 % des sujets d'origine afro-antillaise [6, 7]. Il importe de noter que le nombre de sujets MNS:-5 répertoriés au CNRGS a augmenté de 20 % au cours des deux dernières années. Le profil phénotypique entre les populations d'origine caucasienne

et afro-antillaise vis-à-vis des antigènes érythrocytaires communs est également très différent : l'antigène FY1 est, par exemple, absent chez plus de 90 % des sujets d'origine afro-antillaise, mais présent chez plus de 60 % des sujets d'origine caucasienne. Le phénotype classique d'un sujet d'origine afro-antillaise est de type RH:1,-2,-3,4,5; KEL:-1; FY:-1,-2; JK:-2; MNS:-3. Si l'on exclut le caractère FY:-2 (les sujets FY:-1,-2 d'origine afro-antillaise sont FY:2 au niveau tissulaire), le pourcentage de donneurs phéno-compatibles d'origine caucasienne pour un tel phénotype est restreint à 0,7 %. Un tel écart de profil phénotypique peut engendrer des problèmes de disponibilité d'unités de sang classiques en phase liquide pour la transfusion d'un sujet d'origine afro-antillaise concerné par une allo-immunisation complexe et/ou à une allo-immunisation anti-FY3/anti-FY5.

Entre 2001 et 2005, 33 % des unités de sang rare ont été délivrées à des sujets drépanocytaires [14]. Ce chiffre s'élève à 40 % pour la période 1994-2007 [3]. Le recours à la Banque nationale de sang de phénotype rare pour la transfusion de sujets drépanocytaires se fait le plus souvent pour cause d'allo-immunisation anti-FY3, anti-FY5 ou anti-MNS5.

Modalités de prise en charge des sujets présentant un phénotype érythrocytaire rare à l'échelle française et internationale

La politique de prise en charge transfusionnelle des patients présentant un phénotype érythrocytaire rare s'appuie essentiellement fondée dans les pays industrialisés, sur le principe de la transfusion homologue [22-27]. La transfusion autologue classique (unités en phase de liquide) ne peut en effet répondre qu'à un nombre très limité d'indications et uniquement en situation élective. Le relais immédiat par la transfusion homologue en cas de pertes sanguines plus importantes que prévu ne serait alors pas envisageable. Par ailleurs, la conservation et la réservation au long cours d'unités autologues congelées selon un mode nominatif exclusif poseraient, outre un coût prohibitif, un problème éthique majeur. De tels produits auraient en effet peu de chance d'être restitués un jour à leur « propriétaire », alors que des patients de même phénotype potentiellement en situation de blocage transfusionnel ne pourraient pas en bénéficier.

À l'échelle européenne, en dehors des pays ne présentant aucun système de prise en charge spécifique, deux dispositifs sont rencontrés et parfois superposés : les fichiers d'individus et les banques de sang rare congelé.

Les fichiers d'individus

Fichier national d'individus présentant un phénotype érythrocytaire rare

Un certain nombre de pays possèdent un fichier informatisé centralisé répertoriant les donneurs de sang présentant un

phénotype érythrocytaire rare. La France est probablement l'un des seuls pays au monde possédant un fichier regroupant à la fois les patients et les donneurs présentant un phénotype érythrocytaire rare [14, 15, 22]. La motivation historique de ce choix résidait dans le fait que tout donneur deviendrait un jour inévitablement un patient, et que certains patients pouvaient devenir des donneurs potentiels. Ce fichier national est géré par l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS/CNRGS), avec le soutien de dix-huit « référents sang rare » régionaux de l'Établissement Français du Sang (EFS). Le CNRGS fait adresser pour chaque individu nouvellement répertorié (patient ou donneur), par l'intermédiaire du prescripteur, un document personnel attestant la présence d'un phénotype et/ou d'un génotype érythrocytaire rare. Une lettre explicative intégrant plusieurs recommandations est également jointe à l'envoi. Il est en particulier suggéré au sujet de présenter les documents du CNRGS à son médecin traitant et systématiquement avant toute hospitalisation.

Fichier international de donneurs présentant un phénotype érythrocytaire rare

L'exemple type de fichier international de donneurs de sang rare est représenté par le fichier *International Rare Donor Panel* (IDP), géré par l'*International Blood Group Reference Laboratory* (IBGRL) de Bristol (Royaume-Uni), sous l'égide de l'*International Society of Blood Transfusion* (ISBT) [25, 26]. Ce fichier est accessible aux professionnels sur l'Internet, moyennant un code d'accès personnel. Il intègre des donneurs de nombreux pays, dont le Royaume-Uni, les États-Unis, le Japon, la Nouvelle-Zélande et l'Australie. Il a pour but la localisation rapide de donneurs phéno-compatibles en cas de besoin, mais au prix d'un délai de disponibilité des produits relativement important (deux à trois jours en moyenne). Il existe parfois dans ce contexte international des difficultés d'ordre médico-légal, les critères réglementaires de qualification biologique du don pouvant être variables d'un pays à l'autre.

Les banques de sang rare cryopréservé

Banques de sang rare nationales

Citons la BNSPR, qui représente l'une des banques de sang rare les plus importantes au monde en termes de stock d'unités congelées et de diversité phénotypique. Sur autorisation du CNRGS, la BNSPR peut parfois subvenir à des demandes au niveau international. Entre début 2001 et fin 2005, 7 % des unités ont été délivrées à l'étranger (Canada, Belgique, Allemagne, Pays-Bas) [14].

Banques de sang rare internationales

Citons la banque de sang rare européenne basée à Amsterdam (financée par le Conseil de l'Europe), comptant quelques centaines d'unités congelées en azote liquide.

Une étude publiée en 2003 a montré que la sécurité transfusionnelle des patients présentant un phénotype érythrocytaire rare était régulièrement mise à défaut dans plusieurs pays européens ne possédant aucun système de prise en charge spécifique [28].

Le rôle des sociétés savantes internationales

Il importe de souligner l'existence d'un groupe de travail international au sein de l'*International Society of Blood Transfusion* (ISBT), dénommé *ISBT working party on rare donors*. Ce groupe, créé en 1984, auquel participe le CNRGS, a pour but de promouvoir la collaboration internationale à l'égard de l'approvisionnement en unités de sang rare. Il se focalise en particulier sur le développement du fichier international de donneurs de sang rare « IDP » et sur les aspects logistiques et économiques relatifs à l'exportation des unités de sang rare [26, 29].

Perspectives

Le génotypage érythrocytaire à haut débit

L'une des principales difficultés inhérente à la prise en charge des sujets présentant un groupe sanguin rare consiste à disposer de réactifs de laboratoire permettant aussi bien de contrôler le phénotype du patient que de rechercher des donneurs compatibles. Les réactifs humains polyclonaux permettant de rechercher la présence d'un groupe sanguin rare sont le plus souvent disponibles en quantité extrêmement limitée, et leur usage est habituellement réservé aux seuls laboratoires de référence. Quelques réactifs commerciaux sont toutefois disponibles (exemples des réactifs anti-MNS5, anti-KEL2, anti-LU2 et anti-VEL1), mais leur coût est prohibitif et les ruptures de stock sont possibles. Les tests de biologie moléculaire permettant de déduire le phénotype à partir du génotype érythrocytaire sont en plein essor depuis le début des années 2000 [30]. La plupart des techniques correspondent à la recherche, après amplification génique spécifique, d'un polymorphisme de type « simple substitution nucléotidique » ou SNP (*single nucleotide polymorphism*), phénomène à l'origine de la très grande majorité des allèles antithétiques de groupes sanguins [30]. Il a été rapidement décrit l'intérêt majeur de ce type d'approche pour dépister des donneurs de sang rare, dans le cas où les réactifs sont en quantité très limitée, voire indisponibles [31-34]. Les techniques classiques de biologie moléculaire sont aujourd'hui utilisées par de nombreux laboratoires d'immuno-hématologie de référence dans le cadre du génotypage érythrocytaire des principaux systèmes de groupes sanguins immunogènes : PCR (*polymerase chain reaction*) en temps réel (sondes d'hydrolyse ou d'hybridation), PCR-RFLP (*restriction length polymorphism*), PCR-ASP (allèle spécifique), etc. [35]. Mais ces tests demeurent lourds et ne permettent de réaliser qu'un nombre limité de recherche de SNPs par patient. Le développement de techniques standardisées de génotypage à haut débit a vu le jour en 2005, permettant la recherche simultanée d'un grand nombre de SNPs dans plusieurs systèmes de groupes sanguins [36, 37]. La technologie BeadChip™, par exemple, permet en routine la détection simultanée de 24 polymorphismes correspondant à 34 antigènes de groupe sanguin sur une seule puce ADN

[38]. Elle autorise la recherche simultanée de 12 phénotypes rares en dehors du système RH : KEL:-2, KEL:-4, KEL:-7, FY:-3, LU:-2, DI:-2, CO:-1, DO:-4, DO:-5, SC:-1, MNS:-5 et LW:-5. Il est possible de génotyper jusqu'à 95 sujets simultanément. Une future puce spécifiquement mise au point pour la recherche de variants du gène *RHCE* permettra quant à elle la recherche simultanée de 33 polymorphismes correspondant à 26 phénotypes, dont 7 allèles rares spécifiquement rencontrés chez les sujets d'origine afro-antillaise : *ceAR*, *ceEK*, *ceBI*, *ceMO*, (*C*)*ce^s* et *ce^s(340)* [39]. La technologie BeadChip™ est actuellement en cours d'évaluation au CNRGS [38]. Le déploiement progressif de plateformes de génotypage à haut débit permettra sans doute à court ou moyen terme de révolutionner le recrutement de nouveaux donneurs et la prise en charge des patients présentant un groupe sanguin rare. La transfusion de globules rouges ne se fondera alors plus uniquement sur la notion exclusive de phénocompatibilité, mais également sur la génocompatibilité entre donneur et receveur. Ce nouveau concept devrait aboutir à une nouvelle classification clinique des phénotypes érythrocytaires rares.

La modification de la membrane érythrocytaire des concentrés de globules rouges

La première approche consiste à convertir par voie enzymatique les unités de globules rouges de groupe A, B ou AB en groupe O [40]. Des résultats prometteurs ont été obtenus, en particulier avec l'alpha-galactosidase extraite du grain de café, permettant une conversion de type B vers O. Ce type de traitement, également connu sous le nom d'ECO (« enzyme conversion to O »), permettrait alors de transformer, avant même le processus de congélation, les unités de sang rare A, B et AB en groupe O. Ceci permettrait leur utilisation pour des patients de groupe ABO indifférent. Les essais cliniques de phase I et II se sont révélés concluants à ce jour pour la technologie ECO de type B vers O. Les essais cliniques de phase I sont en cours pour la conversion de type A vers O.

La seconde approche consiste au masquage de l'ensemble des antigènes érythrocytaires par un polymère anionique : le polyéthylène glycol (PEG) [41]. Cette approche permettrait en théorie de transfuser n'importe quelle unité de globule rouge à n'importe quel patient, y compris ceux présentant un phénotype rare. Hormis le problème du masquage parfois incomplet des antigènes A et B, les résultats d'études *in vitro* furent prometteurs au début des années 2000, avec le recours à des molécules PEG modifiées de deuxième génération. Mais des études ultérieures ont mis en évidence le problème de l'immunogénicité du PEG et la présence d'anticorps anti-PEG à l'état naturel chez 3,3 % des sujets à terrain allergique et 0,2 % des donneurs de sang [41]. En dehors de l'hypothétique développement de molécules PEG de troisième génération moins immunogènes, la piste du camouflage des antigènes érythrocytaires en vue de rendre les globules rouges de groupe « universel » semble difficile à concrétiser à l'avenir.

Conclusion

La prise en charge globale et individuelle des individus présentant un phénotype érythrocytaire rare, concernant plus de 700 000 personnes en France, soit plus de 1 % de la population, représente un défi permanent en médecine transfusionnelle et un véritable enjeu de santé publique. Elle nécessite une collaboration étroite entre le CNRGS, la BNSPR, l'EFS, les responsables de laboratoires d'immuno-hématologie, l'équipe médicale en charge du patient et, plus généralement, de l'ensemble des acteurs de la chaîne transfusionnelle. Le suivi des patients implique par ailleurs une gestion au quotidien de la rareté des ressources et des délicats aspects éthiques et socio-économiques sous-jacents. Les patients drépanocytaires représentent depuis une quinzaine d'années une proportion très importante (environ 40 %) et sans cesse croissante des demandes d'unités de sang rare formulées auprès du CNRGS. Au vu des projections relatives à la hausse importante de prévalence de la drépanocytose en France dans les dix années à venir, il sera indispensable de prendre en considération la problématique des groupes sanguins rares dans le cadre du programme de prise en charge thérapeutique globale de ces patients. Enfin, l'apport de la technologie de génotypage à haut débit (puces à ADN), actuellement en cours d'évaluation au CNRGS, représentera

Points forts

- Plus de 700 000 personnes en France présentent un groupe sanguin rare, soit plus de 1 % de la population.
- Un groupe sanguin rare correspond habituellement à un phénotype érythrocytaire dont la prévalence est inférieure à 4/1 000 dans la population générale.
- Un phénotype rare donné peut parfois être codé par plusieurs génotypes dont les bases moléculaires sont proches ou très différentes, ce qui définit le concept de génotype érythrocytaire rare.
- Le Centre national de référence pour les groupes sanguins (CNRGS) et la Banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR) représentent les deux structures au cœur du circuit relatif au sang rare en France.
- Tous les individus présentant un groupe sanguin rare sont enregistrés par le CNRGS au sein du fichier national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare, mais cela ne signifie pas pour autant une éligibilité systématique pour un don de sang destiné à être cryopréservé à la BNSPR.
- Au cours des quinze dernières années, 40 % des unités de sang rare ont été attribuées à des patients drépanocytaires.
- Les nouvelles technologies de type génotypage érythrocytaire à haut débit représenteront à court ou moyen termes une révolution au niveau du recrutement de nouveaux donneurs et de la prise en charge des patients présentant un groupe sanguin rare.

à court ou moyen terme, une aide considérable pour le dépistage de nouveaux donneurs et la sélection d'unités phéno-compatibles, voire géno-compatibles, en vue d'optimiser la sécurité transfusionnelle et obstétricale des patients présentant un groupe sanguin rare. Ce nouveau concept de « géno-compatibilité » conduira alors certainement à une nouvelle classification clinique des phénotypes érythrocytaires rares. ■

Conflit d'intérêts : aucun.

RÉFÉRENCES

1. Daniels G, Castilho L, Flegel WA, *et al.* International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens: Macao report. *Vox Sang* 2009 ; 96 : 153-6.
2. Peyrard T, Pham BN, Rouger P. Les nomenclatures de groupes sanguins érythrocytaires. *Transf Clin Biol* 2009 ; 16 : 388-99.
3. Peyrard T, Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique. *Transf Clin Biol* 2008 ; 15 : 109-19.
4. 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. Publié au *Journal Officiel* de la République Française le 13 janvier 1996.
5. Daniels G. Human Blood Groups. 2nd edition. Oxford : Blackwell Science, 2002.
6. Reid M, Lomas-Francis C. The blood group antigen FactsBook. 2nd edition. London : Elsevier Academic Press, 2004.
7. Reid M, Lomas-Francis C. Blood group antigens & antibodies. New York : SBB Books, 2007.
8. Circulaire DGS/DH/AFS n° 97/57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie. Parue au *Bulletin Officiel Santé* du 23 mars 1997.
9. Noizat-Pirenne F, Lee K, Le Pennec PY, *et al.* Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety. *Blood* 2002 ; 100 : 4223-31.
10. Pham BN, Peyrard T, Juszcak G, *et al.* Heterogeneous molecular background of the weak C, VS+, hr B-, Hr B- phenotype in black persons. *Transfusion* 2009 ; 49 : 495-504.
11. *Les immigrés en France*. Insee Collection Références Édition 2005.
12. Peyrard T, Fialaire-Legendre A, Noizat-Pirenne F, *et al.* Exceptional phenotypes in a national file of individuals presenting a rare blood group. *Transfusion* 2006 ; 46 (Suppl.) : 133A.
13. Arrêté du 20 juin 1985 relatif au Centre national de référence pour les groupes sanguins et les produits utilisés en Immunohématologie et transfusion sanguine. Publié au *Journal Officiel* de la République Française le 26 juin 1985.
14. Peyrard T, Fialaire-Legendre A, Noizat-Pirenne F, *et al.* A national file of individuals presenting a rare blood phenotype and a national blood bank for rare blood units: a five-year experience. *Transfusion* 2006 ; 46 (Suppl.) : 132A.
15. Peyrard T, Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Transfusion of rare cryopreserved red blood cell units stored at -80 °C: the French experience. *Immunohematology* 2009 ; 25 : 17-21.

16. Fialaire-Legendre A, Fourcelot S, Duffy V, *et al.* Cryopréservation des concentrés de globules rouges (CGR) en système clos (SC) et ouvert (SO): bilan de deux années d'expérience à l'unité de cryobiologie d'Henri Mondor. *Transf Clin Biol* 2005 ; 12 (Suppl. 1):S85.
17. Fialaire-Legendre A, Bissam C, Peyrard T, *et al.* The organization of the National Rare Blood Bank for rare blood units in France. *Blood* 2008 ; 112 (Suppl.): (abstract 3039).
18. Peyrard T, Pham BN, Arnaud L, *et al.* Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn associated with anti-Jr^a. *Transfusion* 2008 ; 48 : 1906-11.
19. Peyrard T, Pham BN, Arnaud L, *et al.* Obstetric significance of anti-Jr^a: study of twenty pregnancy outcomes showing three cases of severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion* 2008 ; 48 (Suppl.): 14A.
20. Reesink HW, Engelfriet CP, Schennach H, *et al.* Donors with a rare pheno (geno) type. *Vox Sang* 2008 ; 95 : 236-53.
21. Arrêté du 12 janvier fixant les critères de sélection des donneurs de sang. Publié au *Journal Officiel* de la République française le 18 janvier 2009.
22. Le Pennec PY, Noizat-Pirenne F, Ansart-Pirenne H, Rouger P. A national file for individuals (patients and donors) presenting a rare blood group. *Vox Sang* 2002 ; 83 (Suppl. 2): 10-1.
23. Woodfield G, Novaretti M. Rare blood, an international survey. *Transf Today* 2001 ; 48 : 6-7.
24. Anstee D, Levene C, Mallory D, *et al.* Rare blood. *Vox Sang* 1999 ; 77 : 58-62.
25. Woodfield G. Rare blood donors: the past and the future. *Vox Sang* 2002 ; 83 (Suppl. 1) : 93-7.
26. Woodfield G. A review of the ISBT rare blood donor program. *Immunohematology* 2004 ; 20 : 244-8.
27. Poole J. The screening, identification and use of rare blood. *Vox Sang* 2002 ; 83 (Suppl. 1) : 99-100.
28. Seltsam A, Wagner FF, Salama A, Flegel W. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. *Transfusion* 2003 ; 43 : 1563-6.
29. ISBT working party on rare donors. *Transf Today* 2007 ; 71 : 15.
30. Hillyer CD, Shaz BH, Winkler AM, Reid ME. Integrating molecular technologies for red blood cell typing and compatibility testing into blood centers and transfusion services. *Transf Med Rev* 2008 ; 22 : 117-32.
31. Reid ME. DNA analysis to find rare blood donors when anti-sera is not available. *Vox Sang* 2002 ; 83 (Suppl. 1) : 91-3.
32. Vege S, Westhoff CM. Molecular characterization of GYPB and RH in donors in the American Rare Donor Program. *Immunohematology* 2006 ; 22 : 143-7.
33. Jungbauer C. Molecular bases and genotyping for rare blood types. *Transf Med Hemother* 2009 ; 36 : 213-8.
34. Wagner FF. Screening donors for rare antigen constellations. *Transf Med Hemother* 2009 ; 36 : 199-203.
35. Pham BN, Peyrard T, Ripaux M, *et al.* Génotypage des systèmes de groupe sanguin d'intérêt transfusionnel au CNRGS. I : les systèmes FY, JK, MNS. *Transf Clin Biol* 2009 ; 16 : 159-63.
36. Hashmi G, Shariff T, Seul M, *et al.* A flexible array format for large-scale, rapid blood group DNA typing. *Transfusion* 2005 ; 45 : 680-8.
37. Hashmi G, Shariff T, Zhang Y, *et al.* Determination of 24 minor red blood cell antigens for more than 2,000 blood donors by high-throughput DNA analysis. *Transfusion* 2007 ; 47 : 736-47.
38. Kappler-Gratias S, Peyrard T, Dubeaux I, *et al.* Panel national de référence: apport du génotypage à haut débit sur puces à ADN (BeadChipTM). *Transf Clin Biol* 2009 ; 16 (Suppl.): 267.
39. Mezokh N, Vege S, Westhoff CM, Moulds JM, Hashmi GP. Determination of Clinically Significant RhCE Variant Antigens by BeadChipTM Analysis. *Transfusion* 2007 ; 47 (Suppl.): 154A-155A.
40. Olsson ML, Clausen H. Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. *Br J Haematol* 2008 ; 140 : 3-12.
41. Garratty G. Modulating the red cell membrane to produce universal/stealth donor red cells suitable for transfusion. *Vox Sang* 2008 ; 94 : 87-95.