



INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

Thierry PEYRARD – Biologiste médical

Directeur délégué médical et scientifique de
l'Institut National de la Transfusion Sanguine

Responsable du Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins
UMR_S1134 Inserm/Université de Paris
Laboratoire d'Excellence LABEX GR-Ex

Les groupes sanguins érythrocytaires rares Contexte, enjeux et perspectives



Séance académique - 15 mai 2019

LES GROUPE SANGUINS

1^{ère} détermination le 14/05/2019

A Rh Positif D+C+E-c+e+, K- (RH:1,2,-3,4,5; KEL:-1)

2^{ème} détermination le 15/05/2019

A Rh Positif D+C+E-c+e+, K- (RH:1,2,-3,4,5; KEL:-1)

Groupage de routine (ABO/Rh/K)

**8 marqueurs testés A, B, D, C, E, c, e, K,
répartis dans 3 systèmes
(ABO, Rh, Kell)**

**Phénotypage étendu : 6 marqueurs
supplémentaires chez les patients transfusés
chroniques et/ou allo-immunisés
Fy^a/Fy^b, Jk^a/Jk^b, S/s, répartis dans 3 systèmes
(Duffy, Kidd, MNS)**



LES ANTIGÈNES ET SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

Congrès ISBT 2018, Toronto, Canada

- **36 systèmes de groupes sanguins**

 - 322 antigènes

 - 40 gènes

- **Autres familles d'antigènes**

 - 14 antigènes de « collections »

 - 17 antigènes de la série 700

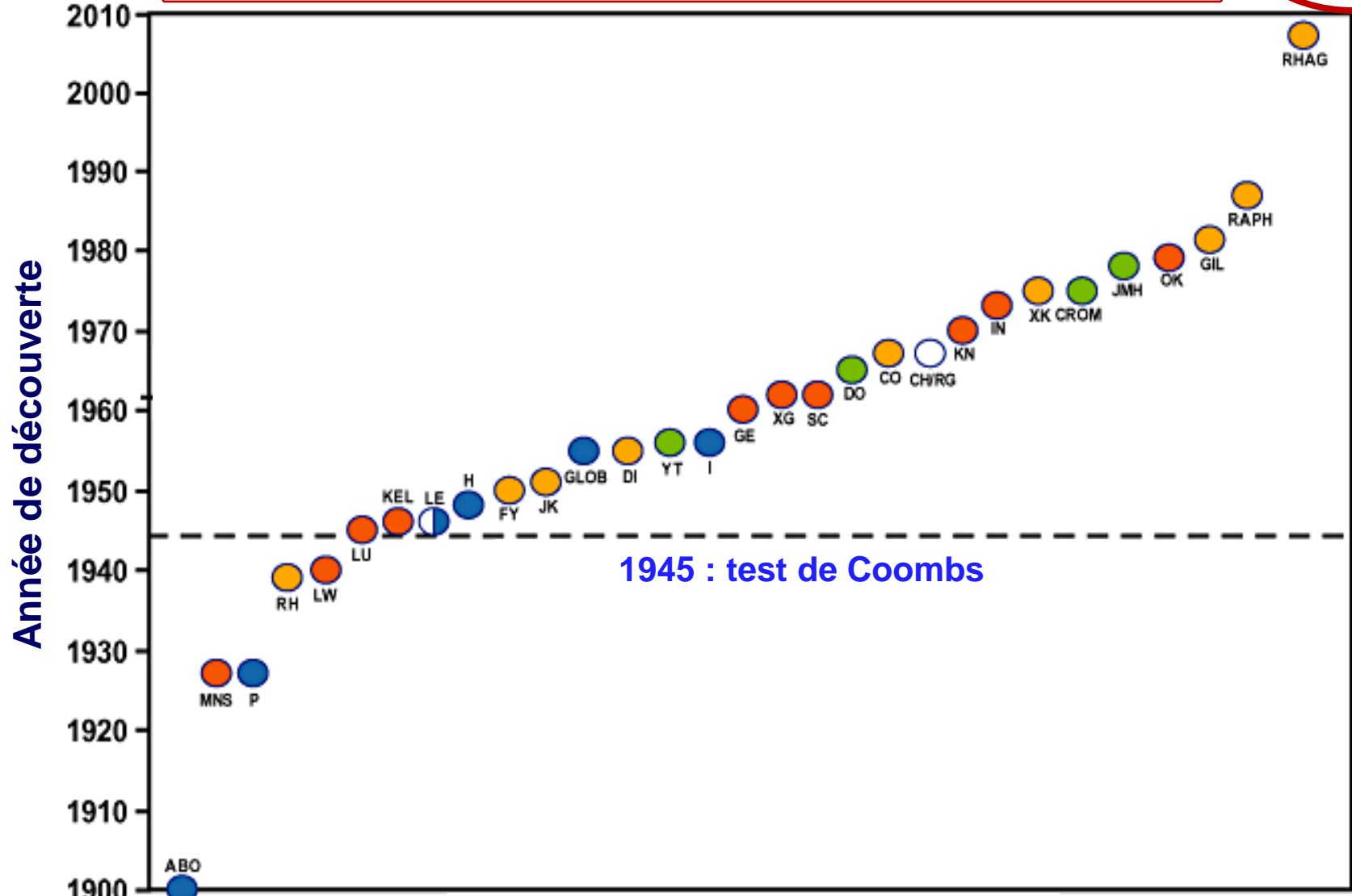
 - 7 antigènes de la série 901

38 antigènes de base
moléculaire inconnue

⇒ **Total de 360 antigènes érythrocytaires chez l'homme**

2015
2013
2012

Parmi les 6 derniers systèmes de groupes sanguins,
4 ont été mis en évidence à l'INTS/CNRGS :
JR, LAN, VEL et AUG

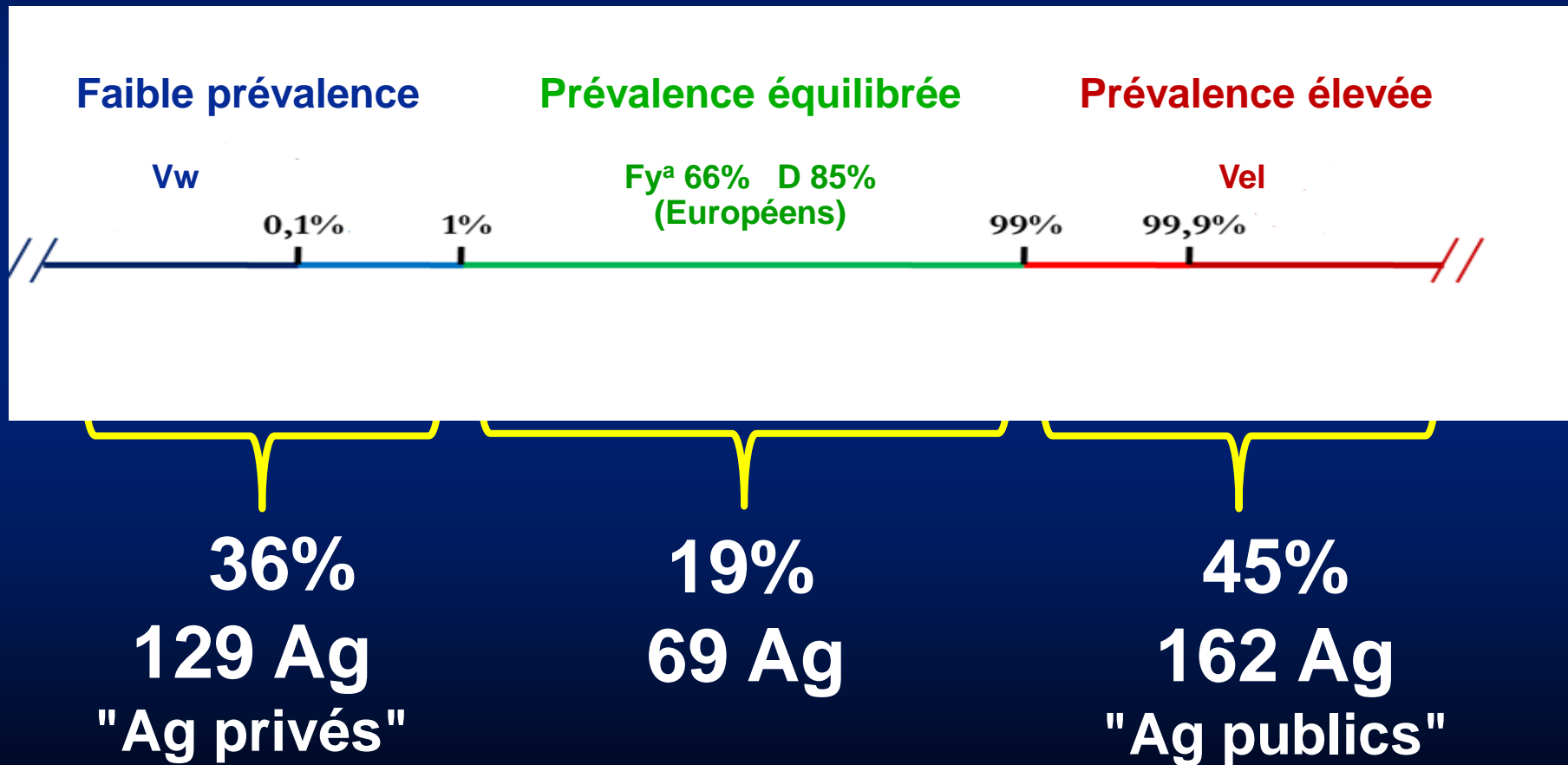


Systèmes de groupe sanguin

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

PRÉVALENCE DES ANTIGÈNES

360 antigènes érythrocytaires connus à ce jour



QU'APPELLE T'ON UN GROUPE SANGUIN RARE ?

Un phénotype érythrocytaire est considéré comme rare s'il existe une *difficulté d'approvisionnement en produits compatibles pour la transfusion*

Définition médico-légale en France

Prévalence <4/1000 dans la population générale
(Arrêté 28 décembre 1995 – Article D666-4-2 du CSP)

TROIS CONTEXTES

1. Absence d'un antigène de **prévalence élevée** : exemple du groupe Vel-

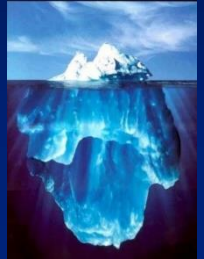
2. Absence de plusieurs antigènes de **prévalence équilibrée dans un même système** de groupe sanguin : exemple du groupe **D-C+E-c-e+**

~ 170 groupes
rares
différents

3. Absence de plusieurs antigènes de **prévalence équilibrée dans plusieurs systèmes** de groupes sanguins : exemple O, e-, Fy(b-), Jk(b-), s-, Do(a-)

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

- ~800 000 sujets en France présentent un groupe sanguin rare Peyrard T & al. *Hématologie* 2010
- ~ 15 000 personnes (donneurs/receveurs) répertoriées au sein du registre national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare
- Groupes rares les plus "communs"
 - k-, Co(a-), Lu(b-), Yt(a-) chez Européens
 - U-, Js(b-), RH:-18, RH:-34, RH:-46 chez Africains
- Groupes sanguins exceptionnels : Rh_{null}, Bombay



APPROCHE TRANSFUSIONNELLE

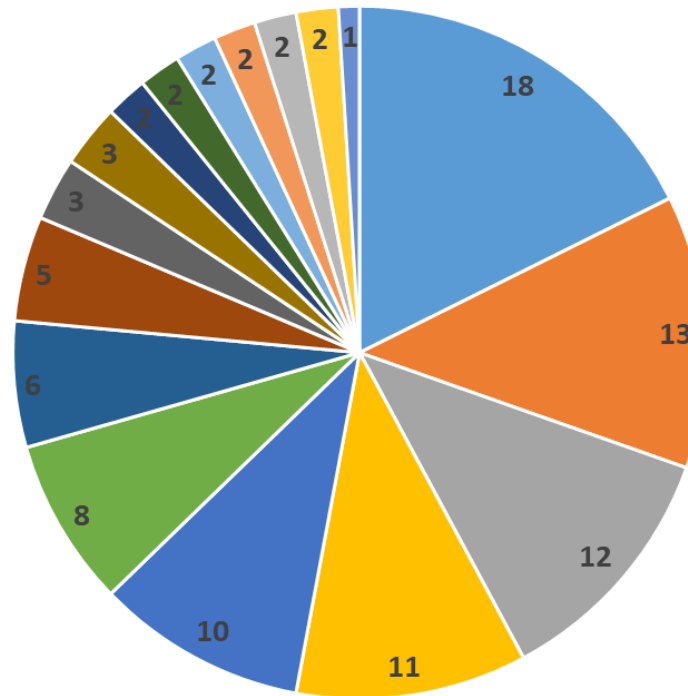
- 7 500 unités de sang rares congelées à -80°C à la Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare



- Environ 300 CGR délivrés/an (~100 patients)
- ~30% pour patients atteints de drépanocytose

2013-2018 : 88 CGR EXPÉDIÉS A L'ÉTRANGER

Export de sang rare depuis la France
2013 - 2018



- | | | | | | |
|------------|-----------|---------------|--------------|-------------|------------|
| ■ Suisse | ■ Japon | ■ Italie | ■ Luxembourg | ■ Allemagne | ■ USA |
| ■ Belgique | ■ Suède | ■ Royaume-Uni | ■ Islande | ■ Australie | ■ Pays-Bas |
| ■ Espagne | ■ Croatie | ■ Autriche | ■ Finlande | ■ Portugal | |

PERSPECTIVES

LES GLOBULES ROUGES DE CULTURE

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

Thierry Peyrard, Laurent Bardiaux, Claire Krause, Ladan Kobari, H el ene Lapillonne, Georges Andreu, and Luc Douay

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

Production *in vitro* de globules rouges de groupe rare   partir de cellules souches pluripotentes (h ematopo ese *in vitro*)

APPLICATION AUX PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES DE GROUPE RARE

De 1996 à 2011 en France, un seul donneur aurait théoriquement permis d'assurer 73% des besoins pour les patients drépanocytaires de groupe rare

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

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

Un individu avec ce phénotype a été identifié en 2016 en région parisienne



Modalités de production à grande échelle en cours de développement (Luc Douay, Paris) => les groupes sanguins rares représentent la cible majeure en termes de modèle médico-économique



APPROCHE DIAGNOSTIQUE

- **Apport essentiel de la génomique**

- Génotypage de groupes sanguins
- *Whole exome sequencing*
- *Targeted exome sequencing*

=> Développement d'une **politique de médecine de précision** via le concept de "génocompatibilité érythrocytaire" ou "*allele matching*", en particulier pour les systèmes Rh et MNS

PUCES À ADN (BEADARRAY)

Systeme	Phenotype	Systeme	Phenotype
MNS	U-	DI	Di(b-)
	U+ ^{var}	SC	Sc:-1
RH	RH:-34	DO	Hy-
LU	Lu(b-)		Jo(a-)
KEL	k-	CO	Co(a-)
	Kp(b-)		LW(a-)
	Js(b-)	LW	

**13 groupes rares simultanément dépistés en un seul test
(BeadChip HEA v1.2)**

RÉCENTE APPLICATION PRATIQUE D'UNE ÉTUDE D'EXOME AU CNRGS

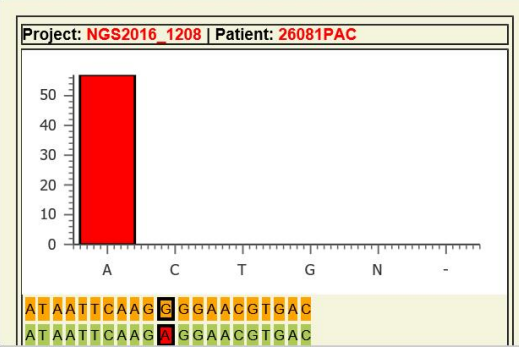
	RH						KEL				FY		JK		LE		MNS				P	LU		TIA	TIA Papaine	
	D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	M	N	S	s	P1	Lu ^a	Lu ^b			
1	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	4+	4+	
2	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	4+	4+
3	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	4+	4+
4	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4+	4+
5	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	4+	4+
6	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+	4+	4+
7	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	4+	4+
8	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	4+	4+
9	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	4+	4+
10	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	4+	4+
11	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	4+	4+
12	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	4+	4+
13	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+	4+	4+
14	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	4+	4+
15	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	4+	4+
Témoins autologues																					0	0				

Image d'anticorps anti-public. Tests pratiqués afin de déterminer la spécificité de l'anticorps non concluants => **impasse transfusionnelle**

Row	Name	Type	DejaVu	Allele	Ho/He	Chr	Position	Patients	Consequence	Gene	Polypeptide status	Sift status	Cadd score	DB Freq	Is Clinical
0	1_207504501_G_A	snp	-	G/A	both	1	207504501	2	Missense	CD55			5.4	0.00000%	No

36886PAC	36886PAC	A	he	58	50	uni
26081PAC	26081PAC	A	ho	0	70	uni

Identification d'une mutation homozygote dans le gène CD55 (Cromer, DAF) => des investigations complémentaires ont montré que la patiente était dépourvue d'un antigène public alors inconnu du système Cromer



Nouvel antigène de fréquence élevée CROM20

Vrignaud et al. *Vox Sang* 2018(Suppl, abstract)

APPROCHE FONDAMENTALE

- Récente découverte par nos équipes de plusieurs **nouveaux systèmes de groupes sanguins** avec des **phénotypes de type "null"** (absence d'expression du gène)
- Modèles de **"knock-out" humains** => fort intérêt pour la recherche

EXEMPLE DU GROUPE RARE Jr(a-)

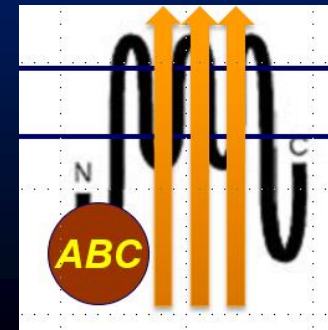
- 70 sujets Jr(a-) répertoriés en France (la plupart dans la communauté des gens du voyage)
- Estimation > 100 000 sujets au Japon !
- **Anti-Jr^a** considéré comme cliniquement significatif en transfusion et **parfois très dangereux en obstétrique**

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

Carole Saison¹, Virginie Helias¹, Bryan A Ballif², Thierry Peyrard^{1,3}, Hervé Puy⁴, Toru Miyazaki⁵, Sébastien Perrot⁶, Muriel Vayssier-Taussat⁷, Mauro Waldner⁸, Pierre-Yves Le Pennec^{1,3}, Jean-Pierre Cartron¹ & Lionel Arnaud¹

Les sujets Jr(a-) sont *ABCG2* null

- *ABCG2* : transporteur de type ATP-binding cassette, essentiel dans la détoxification (intestin, foie, placenta...)
- *ABCG2* : ***Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)***
Pompe *in* → *out* avec efflux d'un grand nombre d'anti-cancéreux => résistance au traitement, accrue pour certains variants d'*ABCG2*



ABCG2 ET HYPERURICÉMIE

GENETICS

Common Defects of ABCG2, a High-Capacity Urate Exporter, Cause Gout: A Function-Based Genetic Analysis in a Japanese Population

Sci Transl Med. 2009;1:5ra11

Hiroataka Matsuo,^{1*} Tappei Takada,² Kimiyoshi Ichida,^{3,4} Takahiro Nakamura,^{5,6} Akiyoshi Nakayama,^{1,7} Yuki Ikebuchi,² Kousei Ito,² Yasuyoshi Kusanagi,¹ Toshinori Chiba,¹ Shin Tadokoro,¹ Yuzo Takada,⁸ Yuji Oikawa,⁹ Hiroki Inoue,¹ Koji Suzuki,¹⁰ Rieko Okada,¹¹ Junichiro Nishiyama,¹² Hideharu Domoto,¹³ Satoru Watanabe,¹⁴ Masanori Fujita,¹⁴ Yuji Morimoto,¹ Mariko Naito,¹¹ Kazuko Nishio,¹¹ Asahi Hishida,¹¹ Kenji Wakai,¹¹ Yatami Asai,¹⁵ Kazuki Niwa,⁹ Keiko Kamakura,¹⁶ Shigeaki Nonoyama,¹⁷ Yutaka Sakurai,¹⁸ Tatsuo Hosoya,⁴ Yoshikatsu Kanai,¹⁹ Hiroshi Suzuki,² Nobuyuki Hamajima,¹¹ Nariyoshi Shinomiya¹

(Published 4 November 2009; Volume 1 Issue 5 5ra11)

Gout based on hyperuricemia is a common disease with a genetic predisposition, which causes acute arthritis. The *ABCG2/BCRP* gene, located in a gout-susceptibility locus on chromosome 4q, has been identified by recent genome-wide association studies of serum uric acid concentrations and gout. Urate transport assays demonstrated that ABCG2 is a high-capacity urate secretion transporter. Sequencing of the *ABCG2* gene in 90 hyperuricemia patients revealed several nonfunctional *ABCG2* mutations, including Q126X. Quantitative trait locus analysis of 739 individuals showed that a common dysfunctional variant of *ABCG2*, Q141K, increases serum uric acid. Q126X is assigned to the different disease haplotype from Q141K and increases gout risk, conferring an odds ratio of 5.97. Furthermore, 10% of gout patients (16 out of 159 cases) had genotype combinations resulting in more than 75% reduction of ABCG2 function (odds ratio, 25.8). Our findings indicate that nonfunctional variants of *ABCG2* essentially block gut and renal urate excretion and cause gout.

Séquençage du gène
ABCG2 chez 90 japonais
avec hyperuricémie

La mutation p.Q141K dans ABCG2 est responsable d'une hyperuricémie au Japon
=> Exemple de protéine mutée de type "gain de fonction"

Il vaut parfois mieux ne pas du tout exprimer une protéine (possible voie de compensation) que de l'exprimer sous une forme altérée !

GROUPE RARE AUG:-1

TRANSFUSION MEDICINE BLOOD, 4 JUNE 2015 • VOLUME 125, NUMBER 23



Lack of the nucleoside transporter ENT1 results in the Augustine-null blood type and ectopic mineralization

Geoff Daniels,¹ Bryan A. Ballif,² Virginie Helias,³ Carole Saison,³ Shane Grimsley,¹ Lucienne Mannessier,⁴ Hein Hustinx,⁵ Edmond Lee,⁶ Jean-Pierre Cartron,³ Thierry Peyrard,⁷ and Lionel Amaud³

¹International Blood Group Reference Laboratory, National Health Service Blood and Transplant, Bristol, United Kingdom; ²Department of Biology, University of Vermont, Burlington, VT; ³Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France; ⁴Centre Régional de Transfusion Sanguine de Lille, Lille, France; ⁵Blood Transfusion Service, Swiss Red Cross, Berne, Switzerland; ⁶Red Cell Immunohaematology Laboratory of Colindale, London, United Kingdom; and ⁷Institut National de la Transfusion Sanguine, Département Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins, Paris, France

ENT1 : transporteur d'adénosine (gène *SLC29A1*)

Trois sujets apparentés ENT1 null décrits dans le monde (France) : pathologie rhumatologique, macrocytose érythrocytaire

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPE SANGUIN EN COURS D'ÉTUDE AU CNRGS

- **SLC44A2** transporteur de choline
 - **Phénotype null** avec troubles de l'audition et fragilité vasculaire (anévrismes cérébraux majeurs et récidivants)
 - Polymorphisme rare identifié dans la population originaire du nord du Maroc
- **ABCC4** *multidrug resistance-associated protein 4* (MRP4)
 - Transporteur impliqué dans la résistance au traitement de certaines leucémies aiguës
 - **Phénotype null** décrit chez sujets Québécois d'origine Française. Pas de phénotype clinique apparent

Cancérologie

Physiologie
Biologie
cellulaire

Pharmacologie
Toxicologie

Groupes
sanguins

Microbiologie

Hématologie
maligne et
non maligne

Génétique
Anthropologie

REMERCIEMENTS



Ensemble du personnel du CNRGS



Inserm

La science pour la santé
From science to health

**Yves Colin
Caroline le Van Kim
Slim Azouzi
Romain Duval
Mahmoud Mikdar
Cédric Vrignaud**



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



**Université
de Paris**

