UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Adéquation des groupes sanguins entre donneurs et patients genevois

Perelli, Ivana

How to cite

PERELLI, Ivana. Adéquation des groupes sanguins entre donneurs et patients genevois. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:141186

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:141186
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:141186

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique
Département de médecine
Unité d'hématologie transfusionnelle

Thèse préparée sous la direction du Professeur Thomas Lecompte et la co-direction de la Doctoresse Sophie Waldvogel Abramowski

Adéquation des groupes sanguins entre donneurs et patients genevois

Thèse
Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
Pour obtenir le grade de Docteur en médecine
Par

Ivana PERELLI
De
Le Locle (NE)

Thèse n°

Genève
2019

Table des matières

1. Introduction générale 8
1.1. Contexte 8
1.2. Groupes sanguins 11
1.2.1. Historique 11
1.3. Systèmes de groupes sanguins : 13
1.3.1. Le système ABO (ISBT 001) 13
1.3.2. Le système RH (RH) (ISBT 004) 15
1.3.3. Anticorps anti-RH 16
1.3.4. Le système Kell (KEL) (ISBT 006) 17
1.3.5. Système Lewis (LE) (ISBT 007) 19
1.3.6. Le système Duffy (FY) (ISBT 008) 20
1.3.7. Le système Kidd (JK) (ISBT 009) 22
1.3.8. Le système MNS (ISBT 002) 23
1.4. Règles d'immunogénicité 25
1.5. Allo-immunisation anti-érythrocytaire 26
1.6. Les phénotypes érythrocytaires rares 28

2. Méthode 30
2.1. Donneurs 30
2.2. Prélèvements 30
2.3. Patients 31
2.4. Distribution 31

3. Résultats 33
3.1. Donneurs et groupes sanguins ABO et Rhésus D de 2011 à 2015 33
3.2. Nombre de prélèvements par groupes sanguins ABO et Rhésus D de 2011 à 2015 34
3.2.1. Provenance des CE selon les groupes sanguins ABO et Rhésus D 35
3.3. Patients et groupes sanguins ABO et Rhésus D 37
3.4. Distribution des CE par groupes sanguins ABO et Rhésus D 38
3.5. Dépistage d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers chez les patients 42

4. Discussion 42
4.1. Limites et faiblesses 52
4.2. Conclusion 53

5. Annexes 57

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition des donneurs selon leurs groupes sanguins ABO et Rhésus D (+/-) de 2011-2015 33
Figure 2 : Répartition des donneurs selon l'antigène Rhésus D 33
Figure 3 : Répartition des prélèvements par groupes ABO et Rhésus D de 2011-2015 34
Figure 4 : Evolution du nombre de prélèvements de CE entre 2011-2015 35
Figure 5 : Pourcentages de CE O Rhésus D positif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses 35
Figure 6 : Pourcentages de CE O Rhésus D négatif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses 36
Figure 7 : Pourcentages de CE A Rhésus D positif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses 36
Figure 8: Pourcentages de CE A Rhésus D négatif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses 36
Figure 9: Pourcentages des groupes sanguins et Rhésus D des patients 37
Figure 10 : Distribution du groupe O Rhésus D positif 38
Figure 11 : Distribution du groupe O Rhésus D négatif 38
Figure 12: Distribution du groupe A Rhésus D positif 39
Figure 13: Distribution du groupe A Rhésus D négatif 39
Figure 14 : Distribution du groupe B Rhésus D positif 40
Figure 15 : Distribution du groupe B Rhésus D négatif 40
Figure 16 : Distribution des CE du groupe AB Rhésus D positif 41
Figure 17 : Distribution du groupe AB Rhésus D négatif 41
Figure 18 : Evolution du nombre d'anticorps irréguliers dépistés et identifiés de 2011 à 2015 42
Figure 19 : Types et nombre d'anticorps irréguliers identifiés de 2011 à 2015 41

Index des tableaux

Tableau 1 : Principaux phénotypes et génotypes MNS 23

Abréviations

CE : concentré érythrocytaire
CP : concentré plaquettaire
DUV : dépôt d'urgence vitale
PSL : produit sanguin labile
GR : globule rouge
CTS HUG : centre de transfusion sanguine des Hôpitaux Universitaires de Genève
LIHT : laboratoire d'immuno-hématologie transfusionnelle
MHNN : maladie hémolytique du nouveau-né
ISBT: International Society of Blood Transfusion
T-CH : Transfusion CRS Suisse

Remerciements

Je souhaite remercier mon directeur de thèse, le Professeur Thomas Lecompte, pour son aide, pour sa relecture critique et attentive ainsi que sa grande disponibilité.

J'adresse de chaleureux remerciements à la Doctoresse Sophie Waldvogel Abramowski, co-directrice de thèse, pour son soutien, pour le partage de son expérience et de ses compétences en immuno-hématologie transfusionnelle, son implication et sa généreuse disponibilité tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je tiens à remercier les techniciens en analyses biomédicales du LIHT, pour la transmission de données essentielles à l'élaboration de cette thèse.

Je remercie également chaleureusement mon frère, Yann Perelli, pour sa disponibilité et ses compétences informatiques.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. Contexte

La Suisse dispose de 11 services régionaux de transfusion sanguine responsables de la fabrication des produits sanguins labiles (PSL) (CE, concentrés plaquettaires (CP), plasma). Ces centres travaillent conjointement avec la société de Transfusion Suisse (Transfusion CRS Suisse, T-CH), intégrée au sein de la Croix-Rouge suisse, afin d'assurer un approvisionnement de PSL aux divers centres de soins suisses.

Selon les données issues du Rapport annuel 2017 de T-CH[1], 282 421 dons de sang ont été effectués avec une perte estimée à 1.9% dans le processus de fabrication et 226 276 CE ont été libérés pour les patients. Il faudrait une cadence moyenne d'environ 1200 dons de sang par jours ouvrables pour assurer les besoins des centres de soins en Suisse.

A l'échelle nationale, il est observé une régression relativement homogène des transfusions de CE mais également, dans certaines régions comme Genève, une diminution des dons de sang par manque de donneurs réguliers. Selon T-CH, le nombre de donneurs de sang devrait rester stable en raison des efforts entrepris afin de recruter de jeunes nouveaux donneurs, potentiellement futurs donneurs réguliers.

En Suisse, comme dans de nombreux pays, donner son sang est un acte solidaire, anonyme, volontaire et bénévole. Environ 5% de la population, éligible pour un don, donne son sang de manière régulière.

Le centre de transfusion sanguine des Hôpitaux Universitaires de Genève (CTS HUG) assure l'approvisionnement de PSL dans les divers services de santé du canton.

Concernant les statistiques genevoises 2018, émises par le CTS HUG, 17 391 donneurs se sont présentés pour un don du sang et 13 931 prélèvements de sang total ont été effectués (9092 au CTS HUG et 4839 en collecte extérieure). Le CTS HUG a recensé 12 195 donneurs réguliers actifs et 3 082 nouveaux donneurs se sont présentés pour un éventuel don de sang.

Concernant l'approvisionnement de CE, la Suisse est un pays globalement autosuffisant mais certains cantons, comme celui de Genève, ne fonctionnent pas en autosuffisance et doivent faire appel de manière constante à l'aide des autres cantons du pays, par l'achat de CE, afin de pouvoir répondre aux besoins. Ces derniers sont fluctuants et la planification est difficile. Il faut quotidiennement gérer un équilibre fragile entre les réserves et la demande des PSL et tenir compte de leur durée de conservation limitée (42 jours pour un CE).

A Genève, les HUG pratiquent des activités médicales de pointe telles que des traitements onco-hématologiques aplasiants, la prise en charge de patients présentant une hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémies) avec des immunisations parfois complexes, des chirurgies à haut risque hémorragique ou encore des polytraumatismes.

Selon T-CH, une tendance à la diminution de la consommation des CE dans le monde hospitalier suisse est observée, par la mise en place de stratégies transfusionnelles ou par l'application du « Patient blood Management », mais il est également relevé une légère diminution au niveau des dons de sang. Ces prochaines années, il est à craindre une stabilisation voire même une augmentation de la consommation de CE en raison du vieillissement de la population et donc d'une population plus importante de patients âgés de plus de 65 ans nécessitant davantage de transfusions sanguines. De façon nouvelle, en 2018, à Genève, le nombre de distributions de CE enregistrés est en augmentation par rapport à l'année précédente.

Le CTS HUG doit faire face à des problèmes ponctuels de recrutement de ses donneurs en raison d'une population de voyageurs temporairement ajournée ou lors de circonstances particulières telles que les vacances scolaires, la canicule, les états grippaux, les pathologies infectieuses ou les contre-indications d'ordre sexuel (ex : changement de partenaire). Les critères de sélection sont de plus en plus nombreux et exigeants, et les ajournements temporaires sont à risque d'un non-retour du donneur frustré. Donner son sang est un geste qui n'est pas considéré comme nuisible à la santé mais qui peut mener à des carences en fer avec ou sans anémie chez les donneurs réguliers.

Le canton de Genève est essentiellement urbain et la disponibilité des donneurs est moins favorable que dans les régions rurales. Pour pallier cette situation, des collectes de sang dans les campagnes ou dans les entreprises genevoises sont effectuées en cours d'année.

Le canton de Genève, par la diversité ethnique de sa population, pourrait être une ressource de donneurs ayant un phénotype érythrocytaire rare. Il pourrait répondre à des demandes particulières de compatibilité et assurer l'aspect qualitatif des CE. Cependant, nous constatons que les donneurs non caucasiens représentent une minorité de donneurs. Des ébauches de campagnes de promotion du don ont été menées, par exemple au sein des populations africaines, afin de pouvoir répondre aux besoins de produits sanguins phéno-compatibles nécessaires pour les transfusions chroniques voire pour les échanges érythrocytaires des patients présentant une hémoglobinopathie. Ces potentiels donneurs sont également de potentiels patients qui pourraient un jour nécessiter un acte transfusionnel avec la nécessité de fournir un produit sanguin de qualité particulière afin d'éviter l'immunisation. Il existe également dans la population caucasienne des donneurs qui présentent une faible diversité d'antigènes d'importance transfusionnelle, comme typiquement les phénotypes O et/ou Rhésus D négatif mais également les phénotypes homozygotes d'un groupe donné d'antigènes antithétiques. Ils représentent classiquement moins de 50% de la population et sont particulièrement intéressants car ils diminuent les risques d'immunisation et sont compatibles pour certains anticorps irréguliers.

Ainsi, cette étude a pour but de mettre en avant, au niveau cantonal, la répartition des groupes sanguins ABO/Rhésus D des donneurs de sang et des patients ainsi que de connaître les anticorps irréguliers des patients afin de s'assurer qu'un approvisionnement optimal en CE est réalisable d'un point de vue quantitatif et qualitatif.

1.2. Groupes sanguins

1.2.1. Historique

En 1901, Karl Landsteiner, médecin et biologiste autrichien, identifie le premier groupe sanguin : le système ABO, pour lequel il reçoit en 1930 le prix Nobel de médecine. Ses recherches mènent à la conclusion qu'un mélange de globules rouges (GR) avec du plasma de sujets de la même espèce peut produire une agglutination. Il utilise les trois premières lettres de l'alphabet A, B, C pour nommer les trois profils sérologiques obtenus avec les anticorps anti-A et anti-B et la lettre C pour l'absence de réaction avec les deux anticorps. La découverte du groupe AB a lieu en 1902 par Alfred Decastello von Rechtwehr et Adriano Sturli. En 1911, le terme O apparaît pour décrire les GR qui ne réagissent ni avec l'anti-A ni avec l'anti-B[2].

D'autres nomenclatures ont été utilisées, comme par exemple celle du tchèque Jansky qui utilise les chiffres romains I, II, III, IV pour nommer respectivement O, A, B, AB.

L'autre grande découverte de Landsteiner est le système Rhésus dont le premier antigène D a été suspecté en 1939 par Levine et Stetson suite à la première description d'une maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) par incompatibilité foeto-maternelle. En 1940, Landsteiner et Wiener effectuent des hétéro-immunisations de lapins avec des GR de *Macacus rhésus* et constatent l'apparition d'un anticorps qui semble être le même que celui décrit par Levine et Stetson et le nomment Rhésus. Cependant, cet anticorps est différent et reconnaît un autre antigène porté par la plupart des individus et est appelé LW en l'honneur de ces deux scientifiques [2]. Le système Rhésus est de transmission génétique mendélienne et d'autres antigènes ont été mis en évidence, mais l'antigène D reste le plus important par sa forte immunogénicité.

Depuis ces découvertes majeures, d'autres groupes sanguins ont été décrits. Ceux-ci portent le nom de patients transfusés (Kidd, Duffy), de femmes enceintes comme Mme Kelleher pour le système Kell, ou encore de donneurs de sang (système Lutheran).

En 1980, la Société internationale de transfusion sanguine (International Society of Blood Transfusion (ISBT)) a établi une nomenclature alphanumérique uniforme tenant compte des bases génétiques des groupes sanguins. Cette dernière est maintenant utilisée d'une façon internationale dans le domaine de la transfusion et dans les laboratoires d'immuno-hématologie transfusionnelle.

En 2019, 39 systèmes de groupes sanguins érythrocytaires génétiquement indépendants les uns des autres ont été identifiés. Chaque système comprend son propre numéro selon l'ordre chronologique de sa découverte.

Aux 330 antigènes de systèmes s'ajoutent d'autres antigènes répartis en trois catégories distinctes de groupes sanguins nommées collections, la série 700 (fréquence <1%) et la série 901 (fréquence >90%). Ainsi, 367 antigènes sont répertoriés.

Par définition, les collections comprennent un antigène ou un groupe d'antigènes ayant des liens sérologiques, biochimiques et/ou génétiques bien établis sans avoir les critères des systèmes de groupes sanguins.

1.3. Systèmes de groupes sanguins :

Dans ce chapitre, seuls les phénotypes érythrocytaires courants d'importance transfusionnelle ou obstétricale sont évoqués selon la littérature consultée [3-6]. La réalisation d'un phénotype étendu, au-delà des antigènes ABO, RH D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4), e (RH5) et K (KEL1), est pratiquée chez des patients connus pour plusieurs anticorps irréguliers, chez des patients chroniquement transfusés, susceptibles de développer des anticorps irréguliers, et chez certains donneurs de sang, généralement de groupe O ou A.

1.3.1. Le système ABO (ISBT 001)

Les antigènes A, B et AB du système ABO se trouvent à la surface des GR, des plaquettes et des globules blancs. Ces antigènes sont également trouvés au niveau d'autres cellules et molécules plasmatiques, de bactéries saprophytes intestinales, et même au niveau de cellules végétales et animales.

Ce système fait partie des groupes sanguins glucidiques ; ainsi, l'antigène est un oligosaccharide obtenu par un ajout séquentiel d'unités glucidiques et n'est donc pas le produit direct d'un gène. Les antigènes A et B sont produits à partir d'enzymes : les glycosyltransférases A et B. La formation des antigènes A et B nécessite la présence de l'antigène H.

Au niveau génétique, le locus ABO se situe sur le bras long du chromosome 9 et comporte principalement quatre allèles : A^1, A^2, B et O.

Les allèles A^1 et A^2 codent pour la N-acétylgalatosamine-transférase. Chez les individus exprimant le phénotype A_2, l'antigène H à la surface de la cellule est détectable. Au contraire, chez ceux exprimant le phénotype A_1, la forte activité de l'enzyme fait que l'antigène H est masqué.

L'allèle B mène à la production d'une galactose-transférase et l'ajout d'un résidu galactose produit la formation de l'antigène B avec la présence indispensable de l'antigène H.

Quant à l'allèle O, il est non fonctionnel par la délétion de la séquence codante et par l'inactivité de l'enzyme. Les personnes ayant un groupe sanguin O expriment une grande quantité d'antigènes H sur les GR.

La fréquence des quatre principaux phénotypes ABO varie selon les populations. Le phénotype A est présent chez environ 45% de la population caucasienne et seulement présent chez 30% de la population africaine ou asiatique. Le phénotype O montre également une fréquence d'environ 42% au sein des diverses populations. Quant au phénotype B, il est présent chez seulement environ 9% de la population caucasienne et exprimé chez environ 25% de la population africaine. Le phénotype AB est exprimé plus rarement ; en effet, environ 3 à 4 % au sein de la population générale [5].

1.3.1.1. Sous-groupes

Pour les trois antigènes courants A, B et AB, il existe des sous-groupes identifiables par une moindre agglutination avec un antiserum et la présence variable d'iso-agglutinines.

<u>Sous-groupes de A</u>

Dès 1911, le groupe A est subdivisé en A1 et A2 et 80 % des personnes du groupe A sont A1 et 20% sont A2. Le groupe A réagissant avec anti-A et un anti-A1 donne le sous-groupe A1 et le groupe A agglutinant avec un anti-A et n'agglutinant pas avec un anti-A1 ou la *lectine Dolichos biflorus* donne le sous-groupe A2. Entre les deux sous-groupes, il existe une différence quantitative (le groupe A1 exprime environ 1 à 2 millions de copies de l'antigène A alors que le groupe A2 n'en porte que 500 000) ainsi qu'une différence qualitative tant au niveau de l'activité enzymatique de la glycosyltransférase que pour la nature du substrat (l'antigène A type 3 et type 4 sont presque exclusivement sur le GR de phénotype A1).

L'anti-A1 est un anticorps rarement impliqué en clinique transfusionnelle car, en général, il est inactif à 37°C.

1.3.1.2. Anticorps du système ABO

Les anticorps du système ABO sont considérés comme naturels (apparaissent de manière spontanée chez le nourrisson sans exposition préalable à des GR incompatibles) et sont également considérés comme réguliers (sauf l'anticorps anti-A1 qui est irrégulier).

Les anticorps ABO sont, en général, de type IgM. Leur optimum thermique se situe à 4°C.

D'autres types d'anticorps anti-A et anti-B peuvent se développer suite à une stimulation immune telle qu'une grossesse, une transfusion incompatible, une infection, une vaccination, une sérothérapie. Ces anticorps sont de types IgG et IgA et sont actifs à 37°C.
Quant aux anticorps anti-A, -B, et anti-AB ils sont trouvés chez les personnes de groupe O.

1.3.1.3. Implications cliniques des anticorps du système ABO

Dans le domaine de la transfusion sanguine, il est capital de respecter la compatibilité ABO entre receveur et donneur lors de la transfusion de CE et de plasma. En cas d'incompatibilité, une réaction hémolytique se produit pouvant mener à une coagulation intravasculaire disséminée et le décès du receveur. Les anticorps anti-A et anti-B peuvent parfois provoquer une MHNN modérée, en général peu sévère.
Pour la transfusion de CP, la compatibilité ABO n'est pas capitale, car la solution de conservation occupe 60% du volume extracellulaire. L'incompatibilité n'a comme répercussion qu'un éventuel rendement transfusionnel réduit ou peut se manifester en présence d'un taux élevé d'issoagglutinines du receveur ou du donneur, respectivement.

1.3.1.4. Règles classiques de compatibilité ABO pour la transfusion de GR

En règle générale, les receveurs sont transfusés avec des CE isogroupes. Les donneurs du groupe sanguin O (absence d'antigène A, B et AB sur les GR) sont considérés comme « donneurs universels ». Les personnes du groupe AB (qui n'ont pas d'anticorps naturels) peuvent recevoir des CE de tous les groupes sanguins et sont considérés comme des « receveurs universels ».

1.3.2. Le système RH (RH) (ISBT 004)

Au niveau génétique, deux gènes *RHD* et *RHCE*, situés sur le chromosome 1, codent la protéine RhD qui forme l'antigène RhD et la protéine RhCE qui expose, selon les allèles, les antigènes RhC ou Rhc et RhE ou Rhe. Les protéines RhD et RhCE traversent la membrane du GR et sont fixées sur une autre protéine RhAG codée par le chromosome 6. Cette dernière stabilise les protéines Rh (mais aussi LW et le système MNS) et permet l'expression des antigènes Rh.
Les sujets Rhésus D positif ont un ou deux gènes *RHD* fonctionnels et l'absence de gène *RHD* fonctionnel définit les personnes Rhésus D négatif. Ce phénotype, minoritaire, est plus souvent présent chez les individus caucasiens (15%) que chez les personnes originaires d'Afrique (3-5%) ou d'Asie (<1%).

Les antigènes C/c et E/e sont antithétiques c'est-à-dire que tout GR C ou E négatif est obligatoirement c ou e positif et inversement.

Depuis la première description de ce système, le nombre d'antigènes a augmenté (plus de 60 antigènes polymorphes, publics ou privés documentés par la nomenclature ISBT) au fur et à mesure de la découverte des anticorps correspondants. Il y a un certain nombre de variants des gènes *RHD* et *RHCE* qui ne sont pas pris en considération dans la nomenclature par leur absence d'anticorps spécifiques et sont nommés variants (faibles ou partiels). Leur identification s'effectue par biologie moléculaire.

Le variant RhD faible s'explique par une diminution de l'expression de l'antigène D secondaire à des modifications touchant la partie transmembranaire ou la partie intracellulaire de la molécule RhD. Plus de 147 variants faibles sont répertoriés sur une banque de données (http :www.rhesusbase.info/). Plus de 95% de la population caucasienne présente des phénotypes D faibles de type 1, 2, 3 et ces individus peuvent sans risque être transfusés avec des CE Rhésus D positif.

Concernant le variant RhD partiel, l'antigène RhD comporte un ensemble d'épitopes, tous présents chez les personnes RhD positives et tous absents chez les personnes RhD négatives. Par conséquent, les individus ne présentant pas certains épitopes sont considérés comme RhD partiel et peuvent développer des anticorps contre des épitopes qu'ils ne possèdent pas dans la situation où ils sont exposés à la protéine RhD complète par une transfusion ou une grossesse. Il existe donc un risque d'allo-immunisation de ces personnes dans des situations de transfusion de CE Rhésus D positif.

Plus de 105 antigènes D partiels ont été répertoriés par biologie moléculaire (http :www.rhesusbase.info/).

Ainsi, les cinq antigènes les plus importants, ayant un intérêt clinique en médecine transfusionnelle, sont les antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) avec une fréquence respectivement pour les antigènes C (RH2), c (RH4), E (RH3), e (RH5) de 68%, 81%, 29%, 98%.

1.3.3. Anticorps anti-RH

A la différence des anticorps anti-A ou anti-B du système ABO, les anticorps produits contre les antigènes du système Rhésus ne sont pas « naturels » mais résultent d'une réponse immunitaire suite à une grossesse ou une transfusion sanguine non compatible, i.e. présence

de GR portant l'antigène dans le sang d'une personne dont les GR n'expriment pas cet antigène. Ces anticorps sont principalement des IgG (plus rarement des IgM ou IgA) et les sous-classes les plus fréquentes sont les IgG1 et IgG3.

Il s'agit d'alloanticorps pouvant être responsables de réactions hémolytiques post-transfusionnelles et de MHNN.

Le système Rhésus est le système le plus immunogène et le degré d'immunogénicité des antigènes, pour les cinq principaux antigènes, peut être représenté comme D>c>E>C>e.

L'anticorps anti-c (RH4) est l'anticorps, après l'anticorps anti-D (RH1), le plus dangereux au niveau clinique et est trouvé dans des cas sévères de MHNN se manifestant chez des femmes qui se sont immunisées suite à une transfusion.

Concernant les anticorps anti-C (RH2), anti-E (RH3) et anti-e (RH5), ils sont moins dangereux et donc plus rarement la cause de cas importants de MHNN.

1.3.4. Le système Kell (KEL) (ISBT 006)

L'expression des antigènes Kell à la surface des GR résulte de l'association de deux systèmes de groupes sanguins : les systèmes Kell et Kx (ne possédant qu'un seul antigène XK1). Toute modification de l'un de ces systèmes altère l'expression antigénique de l'autre.

Au niveau génétique, le locus Kell se trouve sur le bras long du chromosome 7. Il code pour une glycoprotéine comportant les particularités du système Kell, composée de 732 acides aminés et traversant en un endroit la membrane du GR.

Le système Kell comporte plus d'une trentaine d'antigènes dans la classification de l'ISBT. Les antigènes antithétiques sont les suivants : K (KEL 1), k (KEL 2) ; Kp^a (KEL 3), Kp^b (KEL 4) ; Js^a (KEL 6), Js^b (KEL 7) ; K11 (KEL 11), K17 (KEL 17) ; K14 (KEL 14), K24 (KEL 24).

Les rares sont K (KEL1), Kp^a (KEL3), Js^a (KEL6) et K17 et les plus fréquents sont k (KEL2), Kp^b (KEL4), Js^b (KEL7) et KEL 11.

L'antigène K (KEL1) est présent chez environ 8 à 9% de la population caucasienne et seulement chez moins de 2% dans la population africaine et extrêmement faible auprès de la population asiatique. Un faible pourcentage (0.2%) de la population caucasienne ne présente pas d'antigène k (KEL2) (Cellano).

Concernant l'antigène Kp^a (KEL3), sa fréquence est d'environ 2% dans la population caucasienne et sa présence est rare au sein de la population africaine. Par contre, l'antigène Kp^b (KEL4) est trouvé de manière très fréquente dans la population caucasienne.

L'antigène Js^a (KEL5) est rarissime dans la population caucasienne et d'une prévalence d'environ 20% dans la population africaine. Quant à l'antigène antithétique Js^b (KEL6), il est trouvé chez environ 99% des individus.

1.3.4.1. Anticorps du système Kell

Les anticorps du système Kell sont, en général, développés suite à une allo-immunisation.

Les anticorps anti-K (KEL1) sont les plus fréquents alors que les anticorps anti-k (KEL2) (anti-Cellano) sont assez rares (0.2% de la population). L'anticorps anti-K (KEL 1) est considéré comme le deuxième anticorps le plus représenté après l'anticorps anti-D (RH1) et est associé à un plus fort pouvoir immunogène que son anticorps antithétique anti-k (KEL 2). Les anticorps anti-K (KEL 1) de type IgM ou IgG peuvent se présenter de manière naturelle suite à une infection.

Les anticorps anti-Kp^a (KEL3), anti-Kp^b (KEL4), anti-Js^a (KEL6), anti-Js^b (KEL7) sont observés plus rarement. Cependant, le pourcentage est souvent lié à l'appartenance ethnique, ainsi, les anticorps anti- Js^a (KEL6) et anti-Js^b (KEL7) sont principalement trouvés chez des individus d'origine afro-antillaise. Quant à l'anticorps anti-Kp^a (KEL 3), il peut se manifester de manière naturelle suite à une infection bactérienne.

Il est essentiel de prendre en compte, dans le domaine de la transfusion ou de l'obstétrique, le système Kell car il est, après le système Rhésus, le système le plus immunogène au niveau des différents groupes sanguins. Le développement des anticorps de ce système peut provoquer des réactions transfusionnelles modérées (anticorps anti-Kp^a (KEL3), anti-Js^a (KEL6), anti-Js^b (KEL7)) ou plus sévères avec une hémolyse (anticorps anti-K (KEL1), anti-k (KEL2), anti-Kp^b (KEL4)). Ces anticorps peuvent être responsables d'une MHNN modérée à sévère.

1.3.5. Système Lewis (LE) (ISBT 007)

Le gène FUT3 (LE), se trouvant sur le bras court du chromosome 19, code pour une alpha (1,3/4-L) fucosyltransférase (FUT3) et mène à l'expression de l'antigène Le^{ab} (LE3).

Les cinq autres antigènes émanant de ce système, tels que Le^{a} (LE1), Le^{b} (LE2), Le^{bH} (LE4), Ale^{b} (LE5) et BLe^{b} (LE6) sont produits par l'association des antigènes du système ABO et SE à l'antigène Le^{ab} (LE3).

Ces antigènes ne sont pas produits par l'érythroblaste mais proviennent d'une synthèse extrahématopoïétique. En effet, les antigènes sont de manière secondaire diffusés dans le plasma et absorbés à la surface du GR.

1.3.5.1. Les anticorps du système Lewis

Les anticorps anti-Le^{a} (LE1) et anti-Le^{b} (LE2) sont les anticorps le plus souvent trouvés. Ils sont fréquemment présents de manière naturelle, sont toujours de type IgM et ne traversent pas la barrière placentaire. Ces anticorps ne mènent donc jamais à une MHNN.

Au niveau transfusionnel, les anticorps anti-Lewis sont en général sans grande conséquence mais parfois quelques anticorps anti-Lewis peuvent produire des accidents hémolytiques sévères quand ils sont actifs à 37° C et de titre élevé.

1.3.6. Le système Duffy (FY) (ISBT 008)

Ce système a été mis en évidence en 1950 suite à la découverte, dans le sérum d'un patient hémophile polytransfusé (Monsieur Duffy), d'un nouvel anticorps qui reconnaît un grand nombre de GR au sein de la population caucasienne. L'antigène est nommé Fy^a (Fy1) et une année plus tard, l'antigène antithétique Fy^b (Fy2) est découvert.

Cinq antigènes constituent le système Duffy : Fy^a (Fy1), Fy^b (FY2), Fy3, Fy5, Fy6.

Au niveau génétique, le gène *FY* se trouve sur le bras long du chromosome 1 et code pour les antigènes FY. Ces derniers sont exprimés sur la glycoprotéine DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines). Les antigènes du système Duffy ne se trouvent pas strictement sur les GR, ils sont également présents dans certains tissus tels que l'endothélium, les cellules rénales ou au niveau du côlon.

De manière générale, quatre phénotypes sont décrits à partir des deux antigènes courants :

- Fy (a-,b+)
- Fy (a+,b+)
- Fy (a+,b-)
- Fy (a-,b-)

La fréquence de ces combinaisons dépend de l'origine des individus. Le phénotype Fy (a+,b+) est fréquent dans la population caucasienne et le phénotype Fy (a-,b-) est davantage exprimé dans la population africaine, rare dans la population caucasienne et inexistant chez les japonais.

1.3.6.1. Les anticorps du système Duffy

L'immunogénicité des antigènes de ce système est importante et se situe en 3ème position après les antigènes des systèmes Rhésus et Kell.

L'immunisation n'est pas la même selon l'origine ethnique de la population. Les individus d'origine africaine s'immunisent de manière moins importante contre les antigènes Fy^a (Fy1), Fy^b (FY2) et Fy3 que les personnes d'origine caucasienne. Le phénotype Fy (a-,b-) est davantage présent au sein de la population africaine en raison d'une mutation du promoteur érythroïde de l'allèle FYB. Ceci mène à l'absence d'expression des antigènes Fy^b (FY2) à la surface des GR mais ces antigènes sont présents sur d'autres cellules. Ainsi, les individus avec cette particularité ne présentent pas d'anticorps anti-Fy^b (FY2).

L'anticorps anti-Fy^a (FY1) peut être trouvé suite à une transfusion sanguine et plus rarement suite à une grossesse. Une immunisation naturelle est possible mais reste exceptionnelle.

Les anti-Fy^a (FY1) sont, en général, de type IgG et 50% fixent le complément. Ces anticorps peuvent être responsables d'hémolyse transfusionnelle retardée ou intravasculaire ou alors de réactions transfusionnelles raison pour laquelle il est primordial de les prendre en compte lors de leur mise en évidence.

L'anticorps anti-Fy^b (FY2) est trouvé de manière moins fréquente que l'anticorps anti-Fy^a (FY1). Dans la littérature aucun anticorps anti-Fy^b (FY2) n'a été mentionné chez un individu d'origine africaine possédant le phénotype Fy (a-,b-). La raison de cette non allo-immunisation est due à la présence de l'antigène Fy^b (FY2) sur la protéine DARC issue des tissus non érythroïdes.

Ces anticorps peuvent être impliqués dans des réactions transfusionnelles mais rarement trouvés dans des cas de MHNN. Une immunisation naturelle peut survenir mais elle reste une situation exceptionnelle.

L'anticorps anti-Fy3 est souvent en lien avec le phénotype Fy (a-,b-) et son expression est fonction de l'appartenance ethnique. Dans les années septante, cet anticorps est trouvé auprès de personnes ayant un phénotype Fy (a-,b-) d'origine non africaine. Les anticorps anti-Fy3 développés dans la population africaine sont rares et sont souvent trouvés chez des patients drépanocytaires ayant reçu de multiples transfusions pour leur traitement. L'apparition de cette immunisation est rarement trouvée seule mais est souvent liée au développement d'un anticorps anti-Fy^a (FY1) ou d'anticorps appartenant à d'autres systèmes sanguins.

L'anticorps anti-Fy3 n'a pas été décrit dans des cas d'immunisation foeto-maternelle. Ils sont, en général, trouvés suite à une transfusion sanguine.

1.3.7. Le système Kidd (JK) (ISBT 009)

Au niveau génétique, le gène *JK* ou *SLC4A1*, qui code pour la protéine Jk, se trouve sur le chromosome 18. L'expression de ce système se situe sur la glycoprotéine Kidd qui est insérée dans la membrane des GR.

Ce système comprend trois antigènes : Jk^a (JK1), Jk^b (JK2), Jk3. Les deux premiers antigènes sont antithétiques alors que le troisième se présente quand Jk^a (JK1) et/ou Jk^b (JK2) sont exprimés. Ainsi, Jk3 est un antigène non présent auprès des rares personnes Jk (a-,b-).

Quatre phénotypes sont décrits pour le système Kidd : Jk (a+,b+), Jk (a+,b-), Jk (a-,b+) et Jk (a-,b-ou Jk_{nul}). Ce dernier phénotype est rare et s'exprime principalement auprès de la population polynésienne.

1.3.7.1. Les anticorps anti-Kidd

Les anticorps de ce système sont principalement des alloanticorps de nature immune. Ils sont, en général, de type IgG ou d'un mixte d'IgG/IgM mais rarement purement IgM et peuvent fixer le complément. Ces anticorps peuvent être trouvés lors de réactions transfusionnelles et de réactions hémolytiques retardées.

L'anticorps anti-Jk^a (JK1) est trouvé plus fréquemment que l'anticorps anti-Jk^b (JK2). Sa détection est souvent difficile en raison de la baisse rapide de la concentration de cet anticorps in-vivo (plus détectable après trois mois). L'alloanticorps anti-Jk^a (JK1) est décrit comme perfide et dangereux. L'anticorps anti-Jk^a (JK1) peut être responsable d'accidents hémolytiques post-transfusionnels immédiats ou retardés graves voire mortels et de MHNN.

L'anticorps anti-Jk3 est détecté de manière exceptionnelle car il ne peut s'exprimer que chez les individus Jk (a-,b-).Il peut être responsable de réactions hémolytiques immédiates ou retardées après un acte transfusionnel ou lors de MHNN.

1.3.8. Le système MNS (ISBT 002)

Ce système comprend 48 antigènes de haute et de faible fréquence.

Au niveau génétique, les gènes *GYPA* et *GYPB*, se trouvant sur le chromosome 4, expriment 2 des 4 glycophorines situées au niveau de la membrane du GR (protéines transmembranaires glycosylées) ; respectivement la glycophorine A (GPA) et B (GPB).

La GPA comporte les antigènes antithétiques M (MNS1) et N (MNS2) ; quant à la GPB, elle porte les antigènes antithétiques S (MNS3) et s (MNS4) et l'antigène U (MNS5).

1.3.8.1. Phénotypes majeurs du système de groupe sanguin MNS

	Européens	Africains/Antillais
M+N-S+s-	6%	2%
M+N-S+s+	14%	7%
M+N-S-s+	8%	16%
M+N+S+s-	4%	2%
M+N+S+s+	24%	13%
M+N+S-s+	22%	33%
M-N+S+s-	1%	2%
M-N+S+s+	6%	5%
M-N+S-s+	15%	19%
M+N-S-s-	Exceptionnel	0.40%
M+N+S-s-	Exceptionnel	0.40%
M-N+S-s-	Exceptionnel	0.70%

Tableau 1 : Principaux phénotypes et génotypes MNS

1.3.8.2. Phénotypes rares

Le phénotype S-,s- est très rarement trouvé au sein de la population caucasienne mais présent chez environ 1.2% des personnes d'origine africaine/antillaise.

Le phénotype U- peut être trouvé chez les personnes d'origine afro-antillaise et est dû soit à l'absence de la glycophorine B (GPB) soit à un défaut de conformation de la GPB. Ainsi, ce phénotype ne comprend pas d'antigènes S (MNS3), s (MNS4), U (MNS5) et 'N'(MNS30).

1.3.8.3. Anticorps du système MNS

<u>Anti-M (MNS1) et anti-N (MNS2)</u>

Ces anticorps sont en général des hétéroanticorps, de type IgM principalement actifs à 4°C et n'ayant pas de répercussion dans le domaine de la transfusion et ne menant pas à l'activation du complément. Cependant, pour un certain type de patients, tels que les personnes drépanocytaires, avec la présence d'un anticorps anti-M (MNS1), il est capital de respecter cet anticorps afin d'éviter une hémolyse post-transfusionnelle. Cet anticorps peut être impliqué dans des MHNN sévères.

Anti-S (MNS3)

Ce sont en général des anticorps immuns de type IgG qui peuvent provoquer des réactions hémolytiques post-transfusionnelles. Cet anticorps peut également provoquer une grave MHNN. L'anticorps anti-S (MNS3), dans de rares situations, peut être trouvé de manière naturelle sous forme d'IgM.

Anti-s (MNS4)

Les anticorps anti-s (MNS4) sont rares, de type immun et ont une faible immunogénicité. Ils peuvent provoquer des réactions hémolytiques post-transfusionnelles retardées ainsi que de sévères MHNN.

Anti-U (MNS5)

Cet anticorps peut se produire chez des personnes ayant le rare phénotype S- et s- suite à un acte transfusionnel. Il peut provoquer des réactions hémolytiques post-transfusionnelles aiguës ou retardées ainsi que des MHNN sévères. Il est capital, en transfusion, de respecter le phénotype U-.

1.4. Règles d'immunogénicité

L'ordre d'immunogénicité relative classique des antigènes érythrocytaires, selon Giblett (1961)[7], est la suivante : RH1 (D) > KEL1 (Kell) > RH4 (c) > RH3 (E) > KEL2 (k) > RH5 (e) > FY1 (Fy^a) > RH2 (C) > JK1 (Jk^a) > MNS3 (S) > JK2 (Jk^b) > MNS4 (s).

Schonewille, van de Waterning et Brand (2006)[8] ont proposé un nouvel ordre selon lequel KEL1 (Kell) est 1.3 fois plus immunogène que RH3 (E), 3.5 fois plus immunogène que JK1 (Jk^a), 4.9 fois plus immunogène que RH4 (c) et 11.6 fois plus que FY1 (Fy^a).

Tormey et Stack (2009)[9] (étude incluant une population exclusivement masculine pour éliminer des facteurs tels que les anticorps associés aux grossesses, les anticorps naturels réactifs à 22°C uniquement, l'introduction d'un facteur de correction tenant compte du risque de « disparition » d'un anticorps anti-érythrocytaire au cours du temps) proposent l'ordre suivant : KEL1 (Kell) > RH8 (C^w) > LU1 (Lu^a) > JK1 (Jk^a) > RH3 (E) > LE1 (Le^a) > P1 (P1) > RH4 (c) > MNS1 (M) > LE2 (Le^b) > Fy1 (Fy^a) > RH2 (C) > MNS3 (S).

1.5. Allo-immunisation anti-érythrocytaire

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire est la réponse immunitaire d'un individu vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires étrangers, non présents à la surface de ses GR. Lors d'un acte transfusionnel, la diversité génétique entre individus mène obligatoirement à un non-respect de tous les antigènes des divers groupes sanguins pouvant déclencher une immunisation avec la production d'anticorps qualifiés d'« immuns ». Ces anticorps immuns résultent d'une stimulation par un alloantigène érythrocytaire, contrairement aux anticorps dits naturels réguliers constamment présents dans le sérum des individus dont les GR n'expriment pas l'antigène correspondant. Ces anticorps naturels réguliers, typiquement les anticorps du système ABO, peuvent être responsables de réactions d'hémolyse intravasculaire dont la gravité est variable mais potentiellement mortelle. En effet, la mortalité en lien avec des transfusions ABO incompatibles est estimée à 14%[10]. Quant aux anticorps dits irréguliers, ils sont présents de manière non constante dans le sérum des individus dont les GR n'expriment pas l'antigène correspondant.

La fréquence des alloanticorps anti-érythrocytaire dépend de la population étudiée et cette fréquence est moindre chez les donneurs de sang (0.10-0.18%), plus importante chez les femmes enceintes (0.14-0.24%), chez les patients avant transfusion de CE (0.39-0.6%) et plus élevée chez les patients après transfusion (1 à 35%)[11].

Selon la littérature, le taux d'immunisation chez les patients hospitalisés s'élève à 1-2% [11]. Une variation du taux existe selon la pathologie des patients transfusés. Chez les patients thalassémiques, le taux d'immunisation est de 5-21%, chez les patients drépanocytaires le taux varie entre 6 et 35%. Chez les autres patients polytransfusés, tels que les patients des services de traumatologie, de chirurgie cardiaque et d'orthopédie, la fréquence des alloanticorps varie entre 1 à 5 % [11].

Il existe de nombreux facteurs pouvant influencer le risque d'immunisation tels que le nombre de transfusions, l'âge du début d'exposition, le sexe féminin (grossesse), la disparité antigénique entre donneur et receveur, les facteurs génétiques du receveur (patients « répondeurs » plus à risque de s'immuniser), l'état pathologique du patient (état inflammatoire, type de maladie, immunosuppression…) ainsi que la pratique transfusionnelle en vigueur. Il y a également des facteurs en cours d'exploration avec des modèles murins, tels l'âge des GR transfusés ou des facteurs génétiques (immunisation associée à certains types de complexes majeurs d'histocompatibilité)[11].

Vingt à 25% des personnes allo-immunisées vont développer un ou plusieurs anticorps supplémentaires et certaines études indiquent qu'un patient immunisé a un risque 3.5 fois plus élevé de produire un nouvel anticorps [11].

Ainsi, appliquer la règle de transfusion phéno, géno-étendu compatible pour des populations de patients à risque (patients drépanocytaires, thalassémiques…) pourrait prévenir 70% des allo-immunisations supplémentaires[11].

Il est essentiel chez une femme de prévenir la survenue d'une allo-immunisation afin d'éviter de compromettre son avenir obstétrical et le développement d'une possible MHNN, mais aussi pour tout receveur pour éviter une réaction hémolytique retardée. Cette dernière est une complication post-transfusionnelle possible et est très souvent sous-estimée chez des patients polytransfusés et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient, pouvant mener au décès. L'identification d'un anticorps contraint de respecter à vie la présence de cet anticorps (selon l'adage « un anticorps un jour, un anticorps toujours »).

1.6. Les phénotypes érythrocytaires rares

Un phénotype érythrocytaire rare est défini par trois contextes différents : par l'absence d'expression d'un antigène de fréquence élevée, par l'absence de plusieurs antigènes dans un même système de groupe ou par l'absence de plusieurs antigènes au sein de plusieurs systèmes [12].

Le plus couramment, la prévalence retenue pour l'absence d'un antigène de fréquence élevée est inférieure ou égale à 4 pour 1000 dans la population générale mais cette valeur seuil est sujette à des variations selon les pays. Par exemple, le groupe sanguin Rhésus D négatif est trouvé chez environ 15% de la population suisse mais correspond en Chine à un phénotype rare avec une prévalence inférieure à 1 pour 1000. Une autre situation montre aussi une différence de prévalence selon l'origine ethnique ; en effet, le phénotype Fy (a-b-), du système Duffy, est exceptionnel au sein de la population caucasienne et au contraire fréquent dans la population africaine.

Il faut donc considérer différents niveaux de rareté et l'adapter au contexte cantonal, national ou international.

La découverte d'un phénotype érythrocytaire rare peut se faire lors d'un bilan pré-transfusionnel, lors d'un suivi de grossesse, lors d'une souffrance fœtale/néonatale, lors d'un accident transfusionnel hémolytique. Ces situations mènent au minimum à un phénotypage du sytème Rhésus standard, à un phénotypage k (KEL2) chez les personnes K+ (KEL1), à un phénotypage étendu chez un donneur/receveur de sang ou encore à un phénotypage au sein d'une fratrie d'une personne connue pour un groupe sanguin rare.

Les techniques de séquençage nouvelle génération (NGS), ou séquençage à haut débit, permettent de dépister simultanément divers marqueurs de groupes sanguins et représentent une aide pour la découverte d'individus porteurs d'un groupe rare.

En Suisse, depuis 2005, Transfusion Interrégionale CRS est mandatée par T-CH, pour gérer le registre de donneurs ayant un groupe sanguin rare. Ce système permet de disposer d'une banque de données de donneurs pouvant répondre rapidement et de manière économique à la prise en charge de patients présentant un phénotype érythrocytaire rare ou ayant développé des anticorps contre des antigènes de fréquence élevée. Il n'y a pas de banque de sang rare en Suisse [13].

Dans des situations d'impasse transfusionnelle, en raison de la rareté d'approvisionnement de CE de phénotype rare, la Suisse peut solliciter l'aide de la Banque nationale (française) de sang de phénotype rare (BNSPR) gérée par l'Etablissement Français du Sang (EFS). L'EFS regroupe les fichiers de donneurs et de patients présentant un phénotype érythrocytaire rare. Il dispose d'unités de CE congelées à -80°C utilisables après décongélation pendant une durée de vingt-quatre heures. Ceci implique qu'en cas d'urgence vitale transfusionnelle, l'approvisionnement n'est pas immédiat.

Il existe également un fichier international de donneurs rares, l'International Rare Donor Panel, géré par l'International Blood Group Reference Laboratory de Bristol (Royaume-Uni) sous l'égide de l'ISBT regroupant des donneurs du Royaume-Uni, des Etats-Unis, de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et du Japon.

2. MÉTHODE

Sur une période de cinq ans, nous avons étudié les groupes sanguins ABO et Rhésus D pour quatre types de données : relatives aux donneurs de sang total, aux prélèvements de sang, aux groupes sanguins des patients et aux distributions de CE. Les donneurs (femmes et hommes) de sang total ont un âge compris entre 18 et 75 ans et sont éligibles selon les critères d'aptitude au don du sang, répertoriés dans le chapitre 17B des prescriptions de Transfusion Suisse de la Croix-Rouge suisse. Nous avons extrait des données concernant les donneurs et leur don à partir du logiciel médical de transfusion sanguine Inlog (version 6.6.1.1) et plus particulièrement à partir du programme CTS-serveur. Les patients (hommes et femmes) inclus sont ceux qui sont enregistrés comme receveur de sang aux HUG. Les données, concernant la distribution de CE, ont été extraites à partir du programme HEMO-Serveur version 6.5.0.3 du logiciel médical de transfusion sanguine Inlog et des copies d'écran ont été faites pour toutes les étapes de l'extraction de ces données.

2.1. Donneurs

Nous avons mené une première enquête rétrospective, du 1.1.2011 au 31.12.2015, au sein d'une population de donneurs de sang total au CTS HUG afin de définir le nombre de donneurs par groupes sanguins ABO et Rhésus D.

Nous avons uniquement pris en compte les donneurs de sang total (source de CE) qui sont au moins venus deux fois et ayant donc eu deux déterminations de leur groupe sanguin. Une donneuse pouvant donner trois fois et un donneur quatre fois par an au maximum, nous avons donc éliminé les répétitions du numéro de donneur (unique pour chaque donneur) et gardé un seul passage du donneur par an, pouvant ainsi comptabiliser le groupe sanguin une seule fois pour l'année correspondante.

2.2. Prélèvements

Nous nous sommes également intéressés au nombre de dons de sang total effectués par les donneurs dans le canton de Genève selon les groupes sanguins ABO et Rhésus D.

2.3. Patients

Il s'agit de la population de patients pris en charge aux HUG durant la même période et ayant bénéficié d'une analyse de groupe sanguin en vue d'une éventuelle transfusion. Cette extraction permet d'évaluer s'il existe une adéquation entre les groupes sanguins (ABO et Rhésus D) des donneurs de sang pour production de CE et ceux des receveurs de CE. Pour cette analyse, nous avons dû enlever des données non exploitables en raison de problèmes de détermination de groupes (analyses non effectuées, présence d'une double population en raison d'une transfusion de CE récente ou d'erreur de saisie) ainsi que les groupes d'appartenance faible. Nous n'avons retenu qu'une analyse par patient et donc retiré tous les doublons possibles.

2.4. Distribution

Les sites retenus de distributions de CE sont les suivants : les HUG, les cliniques privées, les médecins traitants en pratique privée et les laboratoires privés.

Un lieu de distribution supplémentaire, nommé Dépôt d'Urgence Vitale (DUV), est attribué à la conservation de CE de groupe O Rhésus D négatif sur des sites critiques d'utilisation tels que les blocs opératoires ou les services d'urgence. Ces emplacements permettent d'accéder rapidement et facilement à des unités de CE de groupe O Rhésus D négatif en cas d'urgence vitale transfusionnelle. Seuls les CE sortis des DUV avec confirmation d'utilisation ont été pris en compte.

Les CE distribués dans le canton de Genève ne sont pas tous issus d'un donneur donnant son sang au CTS HUG. Certains CE proviennent d'autres centres de transfusion suisses et ces dons sont reconnaissables par un numéro de don différent. Nous avons pu individualiser les CE provenant de donneurs issus du CTS HUG et ceux provenant des autres centres de transfusion en Suisse.

Enfin, nous avons extrait les listes de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers de patients hospitalisés aux HUG effectuées par le laboratoire d'immuno-hématologie transfusionnelle (LIHT) des HUG de 2011 à 2015. Nous n'avons pas pris en compte les analyses avec une recherche d'anticorps irréguliers (RAI) positive sans possibilité d'identification (quantité trop faible ou réactions aspécifiques). Nous avons tenu compte du fait qu'un patient peut présenter plus d'un anticorps. Lors du dépistage d'un anticorps, nous avons pu différencier les « vrais anticorps » des anticorps transitoires résultant d'une immunisation passive, comme par exemple les anticorps anti-D dus à l'administration de Rhophylac® (immunoglobulines G humaine anti-D) en prophylaxie de l'allo-immunisation Rhésus D pour des femmes enceintes Rhésus D négatif. Cette distinction, qui dépend de l'information fournie par les prescripteurs, est malheureusement relativement peu précise (sous-estimation des immunisations passives).

Les aspects techniques du dépistage et de l'identification des anticorps anti-érythrocytaires sont traités selon les recommandations de l'Association Suisse de Médecine Transfusionnelle et T-CH CRS [14].

Toutes les données de cette étude ont été traitées par le programme Microsoft Excel et la Commission Cantonale d'Ethique de la Recherche (CCER) a jugé que cette étude ne rentre pas dans le champ d'application de la loi relative à la recherche sur l'être humain. Toutefois, cette étude s'est déroulée dans le respect des principes éthiques généraux.

3. RÉSULTATS

3.1. Donneurs et groupes sanguins ABO et Rhésus D de 2011 à 2015

Un total de 53 644 donneurs de sang total a été sélectionné pour la période du 1.1.2011 au 31.12.2015. En tenant compte des huit profils des groupes sanguins ABO et Rhésus D, nous constatons que les groupes sanguins O et A Rhésus D positif (respectivement 34.6% et 33.4%) sont les plus représentés. Les donneurs O Rhésus D négatif suivent, avec un pourcentage de 9.4%. Le groupe sanguin AB et Rhésus D négatif est le moins représenté (0.8%). Nous observons, pour la majorité des groupes sanguins ABO et Rhésus D, une tendance à la diminution du nombre de donneurs de sang total de 2011 et 2015 (annexe 1).

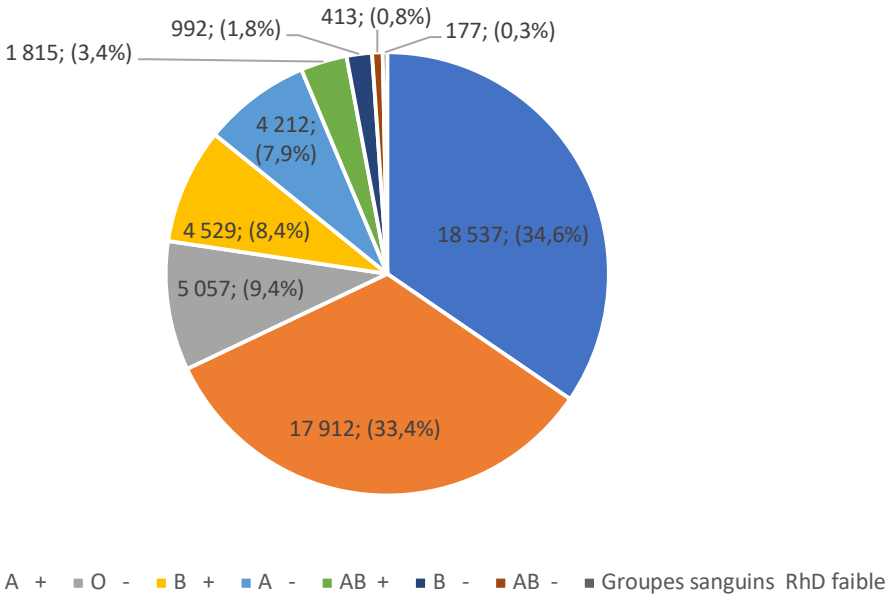


Figure 1 : Répartition des donneurs selon leurs groupes sanguins ABO et Rhésus D (+/-) de 2011-2015

Concernant l'antigène D du système Rhésus, parmi les 53 547 donneurs de sang total retenus de 2011 à 2015, 80% sont Rhésus D positif (leurs GR expriment l'antigène D) et 20% sont Rhésus D négatif (absence d'antigène D).

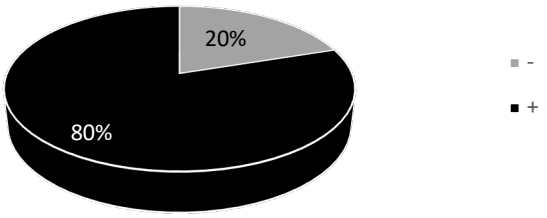


Figure 2 : Répartition des donneurs selon l'antigène Rhésus D

3.2. Nombre de prélèvements par groupes sanguins ABO et Rhésus D de 2011 à 2015

Du 1.1.2011 au 31.12.2015, 83 526 CE ont été prélevés au CTS HUG (annexe 2).

Le groupe O Rhésus D positif représente le groupe sanguin le plus prélevé sur la période de cinq ans sélectionnée, avec un pourcentage de 34.4%. Puis, suit de près avec un pourcentage de 33% le groupe A Rhésus D positif. Le groupe O Rhésus D négatif est le 3ème groupe sanguin le plus prélevé avec un pourcentage de 10.1%.

Le total de prélèvements de CE, tous groupes confondus, le plus élevé sur la période des cinq ans sélectionnée est en 2011 avec un total de 17 666 (annexe 2). Le total annuel le moins important est en 2015 avec 15 212 prélèvements de CE (annexe 2).

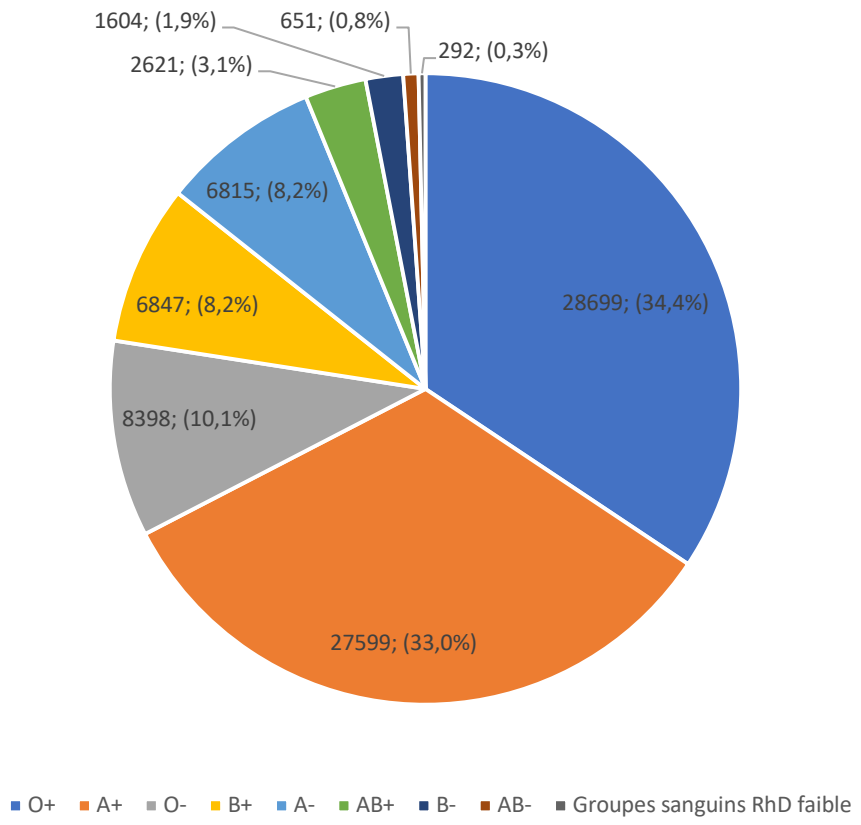


Figure 3 : Répartition des prélèvements par groupes ABO et Rhésus D de 2011-2015

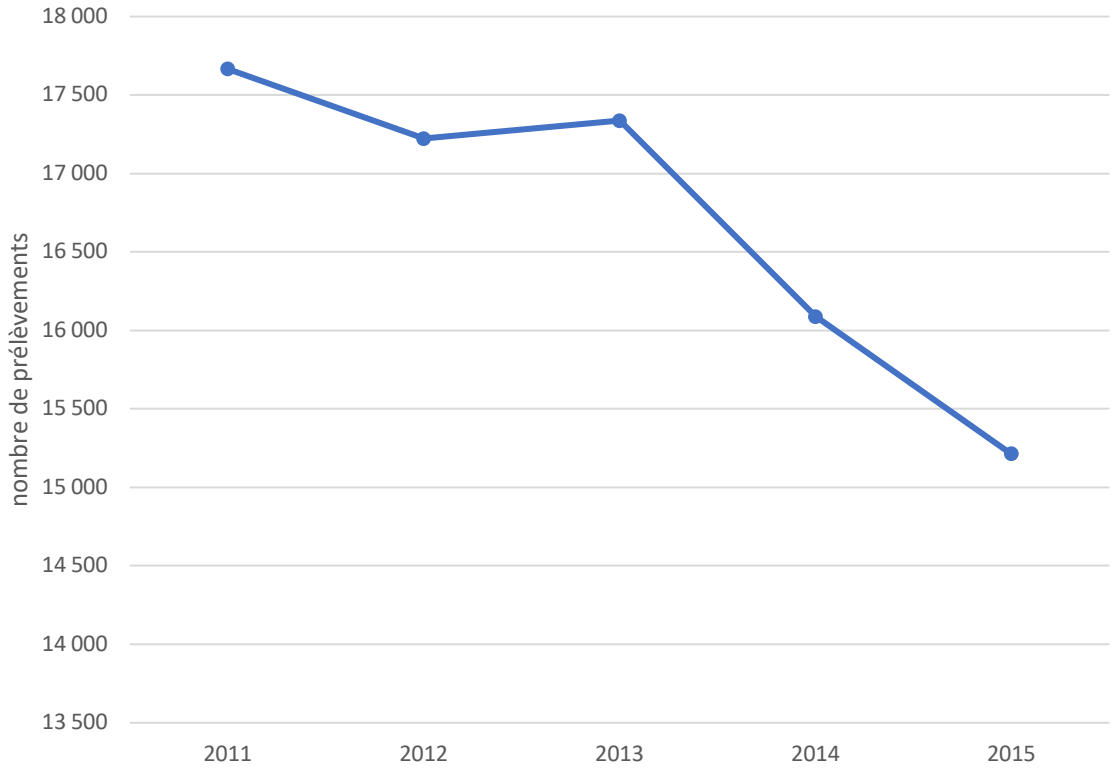


Figure 4 : Evolution du nombre de prélèvements de CE entre 2011-2015

3.2.1. Provenance des CE selon les groupes sanguins ABO et Rhésus D

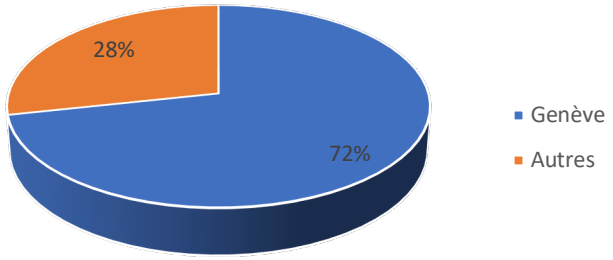


Figure 5 : Pourcentages de CE O Rhésus D positif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses

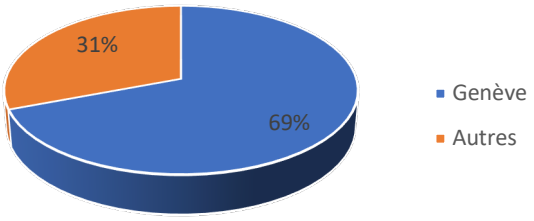


Figure 6 : Pourcentages de CE O Rhésus D négatif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses

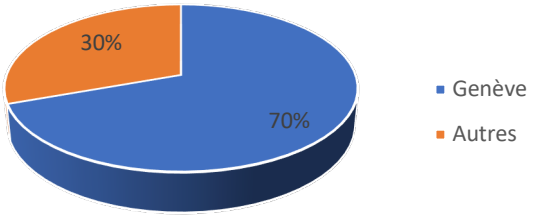


Figure 7 : Pourcentages de CE A Rhésus D positif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses

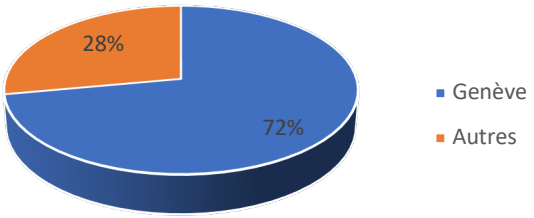


Figure 8: Pourcentages de CE A Rhésus D négatif produits à Genève ou provenant d'autres cantons suisses

3.3. Patients et groupes sanguins ABO et Rhésus D

Nous constatons que le groupe sanguin des patients le plus représenté est le groupe sanguin O Rhésus D positif (36.3%). Puis, suit de près le groupe sanguin A Rhésus D positif (35.6%). 5.7% des patients hospitalisés durant la période étudiée possède un groupe sanguin O Rhésus D négatif.

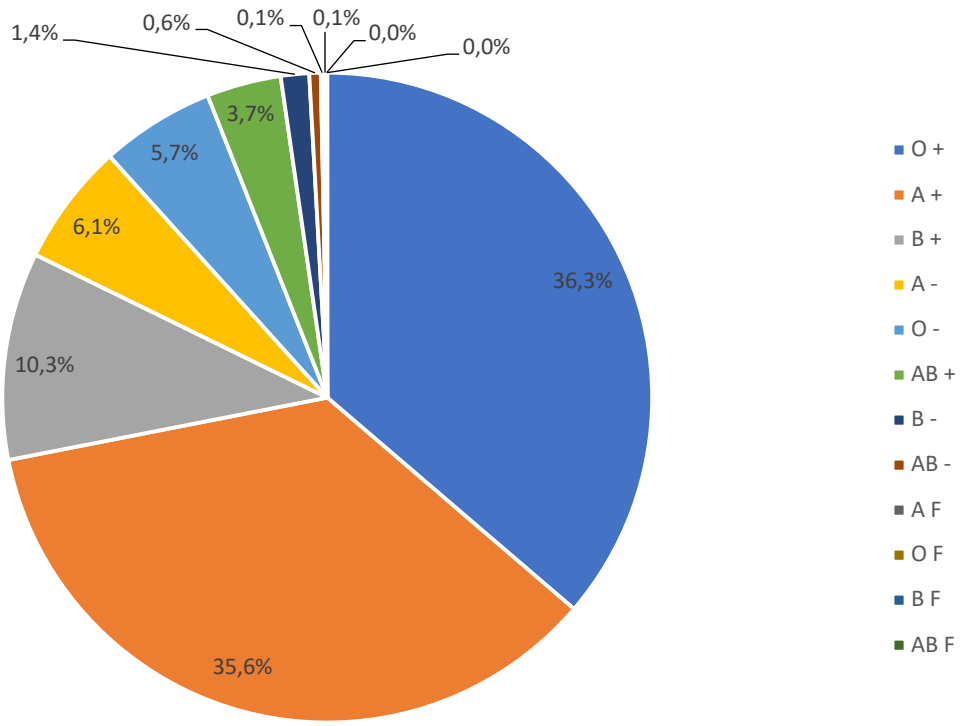


Figure 9: Pourcentages des groupes sanguins et Rhésus D des patients

3.4. Distribution des CE par groupes sanguins ABO et Rhésus D

Distribution des CE du groupe O Rhésus D positif

La grande majorité de CE O Rhésus D positif (90%) est distribuée au sein des HUG et seuls 10% des CE sont distribués hors HUG dont 6% aux cliniques et aux laboratoires.

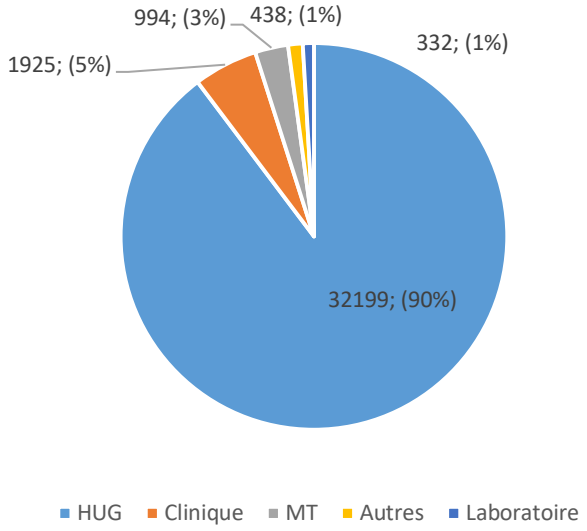


Figure 10 : Distribution du groupe O Rhésus D positif

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève ; MT : médecin traitant ; Autres : institutions cantonales ou hors canton (demandes ponctuelles de CE)

Distribution des CE du groupe O Rhésus D négatif

Nous constatons que 62% des CE O Rhésus D négatif sont distribués aux HUG et 38% sont distribués hors HUG dont la majorité (25%) aux laboratoires.

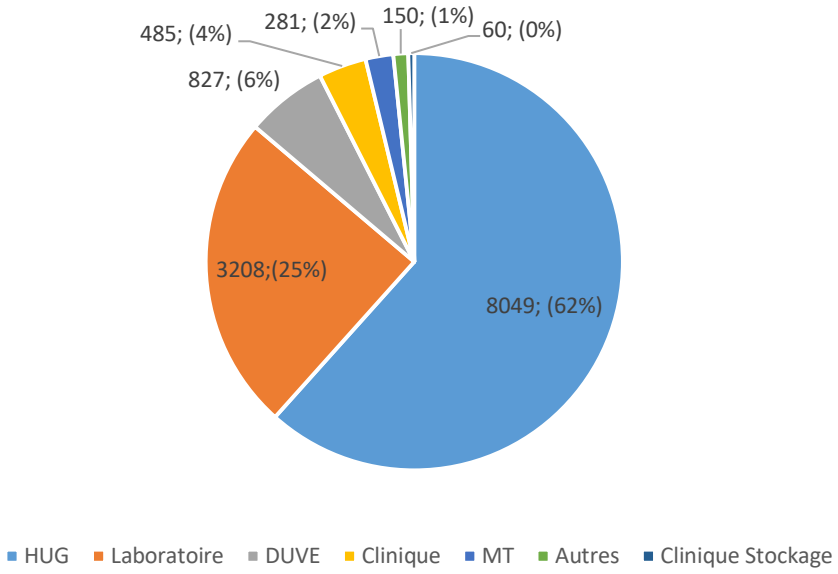


Figure 11 : Distribution du groupe O Rhésus D négatif

Distribution des CE du groupe A Rhésus D positif

La majorité des CE A Rhésus D positif (89%) sont distribués aux HUG et seulement 11% sont délivrés pour un usage externe.

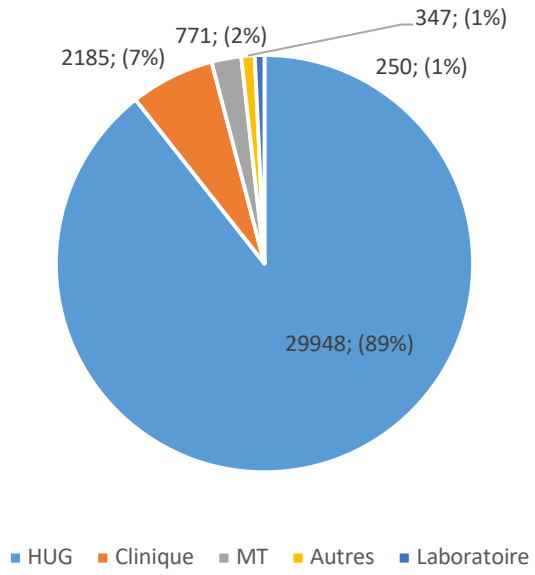


Figure 12: Distribution du groupe A Rhésus D positif

Distribution des CE du groupe A Rhésus D négatif

Nous constatons que 40% des CE A Rhésus D négatif sont distribués pour les institutions hors HUG.

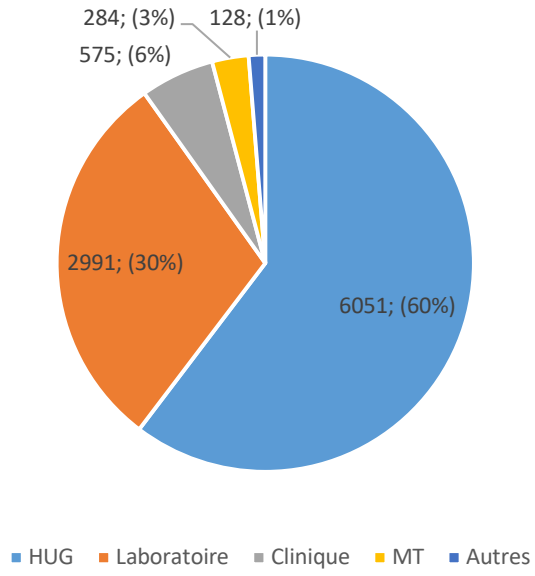


Figure 13: Distribution du groupe A Rhésus D négatif

Distribution des CE du groupe B Rhésus D positif

La majorité des CE B Rhésus D positif (88%) sont distribués au sein des HUG.

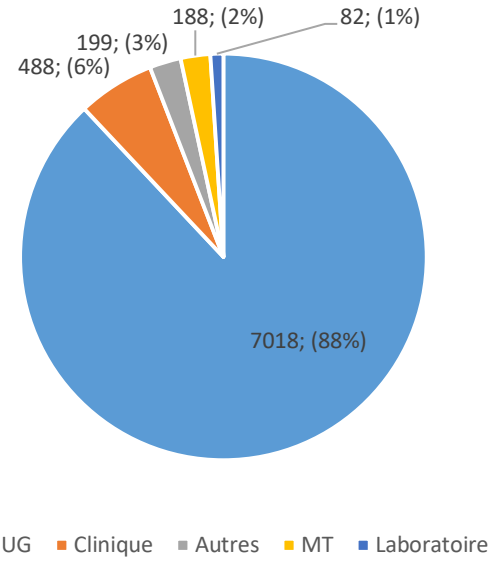


Figure 14 : Distribution du groupe B Rhésus D positif

Distribution des CE du groupe B Rhésus D négatif

Pour les CE B Rhésus D négatif, 61% sont distribués aux HUG et 39% sont distribués aux autres institutions.

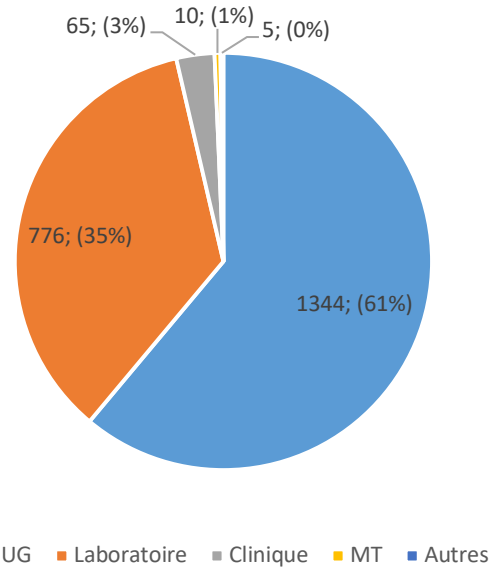


Figure 15 : Distribution du groupe B Rhésus D négatif

Distribution des CE du groupe AB Rhésus D positif

En grande majorité (91%), les CE AB Rhésus D positif sont distribués aux HUG.

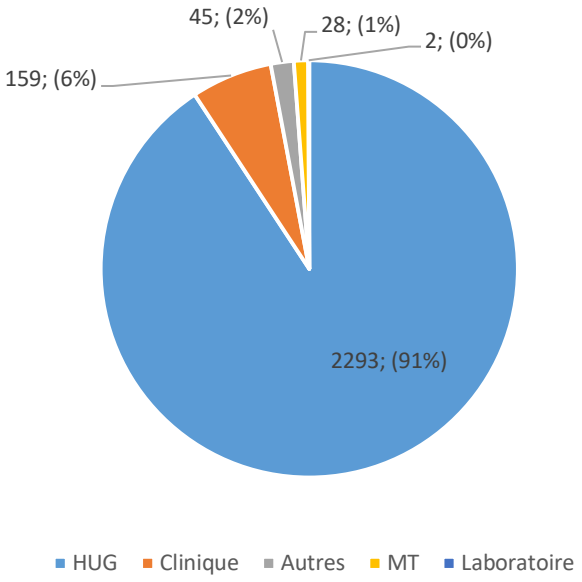


Figure 16 : Distribution des CE du groupe AB Rhésus D positif

Distribution des CE du groupe AB Rhésus D négatif

La majorité des CE AB Rhésus D négatif (87%) sont distribués aux HUG.

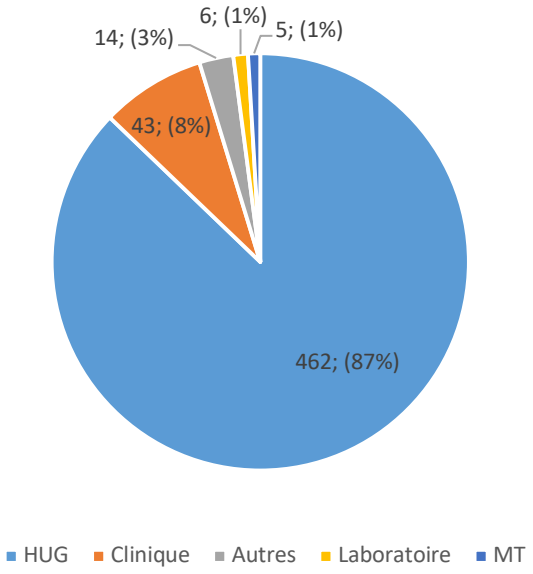


Figure 17 : Distribution du groupe AB Rhésus D négatif

3.5. Dépistage d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers chez les patients

Nous constatons une tendance à la diminution, de 2011 à 2014, du nombre d'anticorps irréguliers dépistés et identifiés auprès des patients hospitalisés aux HUG.

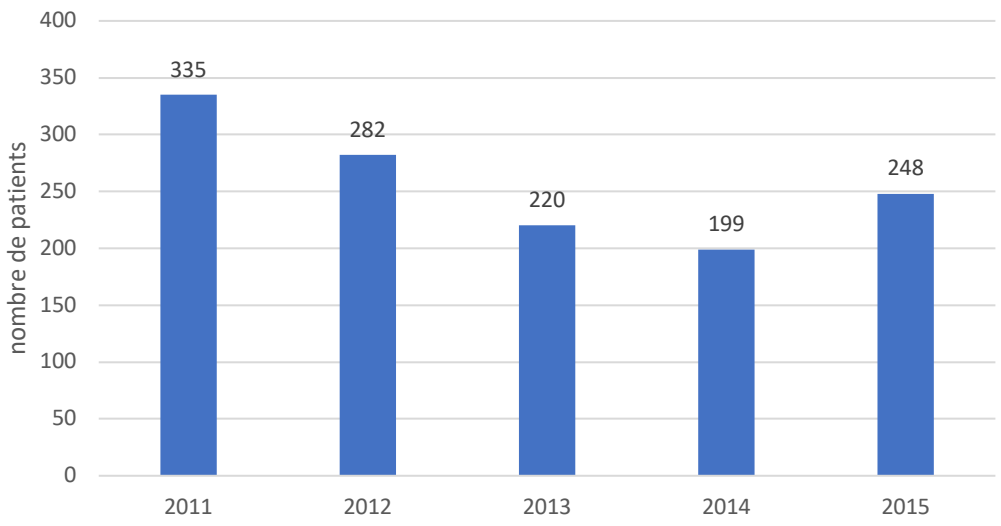


Figure 18 : Evolution du nombre d'anticorps irréguliers dépistés et identifiés de 2011 à 2015

La figure 19 illustre tous les anticorps irréguliers identifiés de 2011 à 2015 auprès des patients hospitalisés aux HUG. L'anticorps anti-E (RH3) du système Rhésus est le plus détecté avec un total de 386 suivi de l'anticorps anti-K (KEL1) du système Kell (295). L'anticorps anti-D (RH1) du système Rhésus est trouvé en 3ème position avec un total de 200.

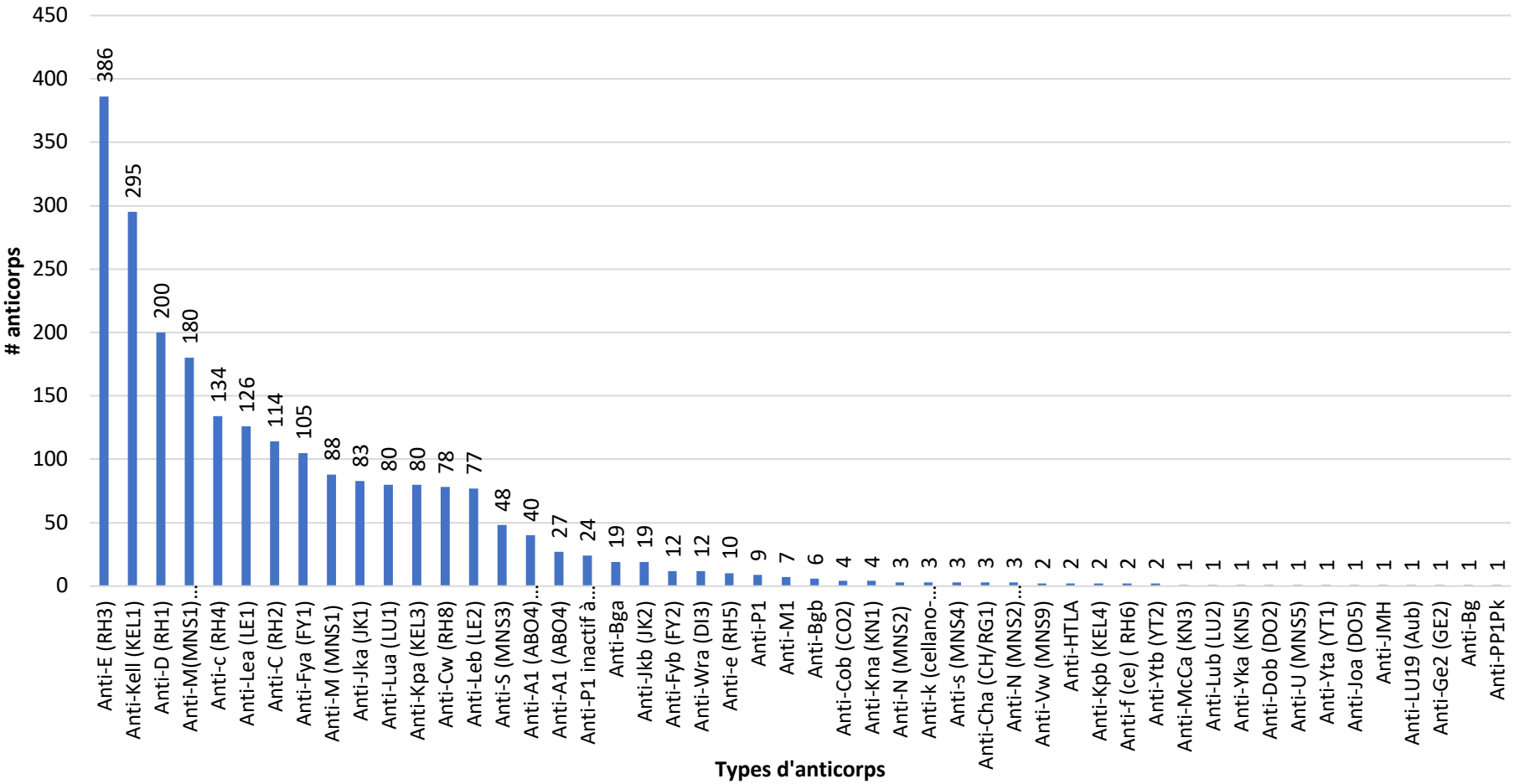


Figure 19 : Types et nombre d'anticorps irréguliers identifiés de 2011 à 2015

4. DISCUSSION

Connaître la distribution des groupes sanguins ABO et Rhésus D des donneurs et des patients est essentiel au sein d'un centre de transfusion sanguine régional pour une bonne gestion des disponibilités de PSL.

Dans la population de donneurs de sang total, dans le canton de Genève, nous constatons que les groupes sanguins O et A Rhésus D positif sont les plus représentés au niveau du total général dans la période sélectionnée. Nous trouvons que 34.6% des donneurs sont O Rhésus D positif, 33.4% sont A Rhésus D positif et 9.4% des donneurs sont O Rhésus D négatif.

Ces données sont proches de celles transmises par T-CH pour les groupes sanguins de toute la population suisse de donneurs de sang. Selon leurs données, le groupe sanguin A Rhésus D positif est le plus fréquent parmi les donneurs de sang en Suisse avec un pourcentage qui s'élève à 40%, puis suit le groupe sanguin O Rhésus D positif avec un pourcentage à 35% et 6% des donneurs résidant en Suisse sont de groupe sanguin O Rhésus D négatif.

Les donneurs du groupe O Rhésus D positif se présentent majoritairement au CTS HUG pour donner leur sang. Nous pouvons supposer que ces personnes, connaissant leur groupe sanguin O (sans notion du groupe Rhésus D), se savent appartenir au groupe de « donneurs universels » et ressentent une pression à se présenter au don du sang. Il y aurait donc déjà une sélection faite par le donneur lui-même. Le CTS HUG, durant la période étudiée, n'a pas effectué de convocations ciblées et a invité des donneurs tout-venant à venir donner leur sang. Ces résultats pourraient mener, à l'avenir, à convoquer les donneurs de manière ciblée afin d'effectuer une meilleure gestion quotidienne des différents groupes sanguins en disponibilité et éviter le gaspillage de produits en raison de la péremption.

Concernant l'antigène Rhésus D, parmi les 53 547 donneurs de sang total retenus, 80% sont Rhésus D positif et 20% sont Rhésus D négatif. Ces résultats sont proches de ceux émis par T-CH qui indiquent que 85% de donneurs résidant en Suisse sont Rhésus D positif et 15% Rhésus D négatif. Le fait de trouver un pourcentage supérieur pour le Rhésus D négatif suggère qu'une possible pression est exercée sur ces donneurs. Le pourcentage de personnes ayant un phénotype Rhésus D négatif varie selon les populations et est trouvé de façon attendue plus fréquemment au sein de la population des donneurs caucasiens (15%) que dans la population d'origine africaine (3-5%) ou asiatique (<1%).

Concernant les donneurs de sang O Rhésus D négatif (dits « donneurs universels »), nous pouvons relever une présence stable de 2011 à 2013 et une tendance à la diminution de fréquentation de 2014 à 2015. Ceci pourrait être expliqué par une sollicitation trop importante au cours d'une année pour ces donneurs particuliers avec comme conséquence une baisse de leur motivation. Une autre explication, selon T-CH, pourrait être la perte de donneurs réguliers en raison de leur âge avancé (>75 ans). Il est à préciser, que dans ce contexte, le terme « donneur universel » est un peu galvaudé : l'anticorps anti-D (RH1) étant irrégulier et peu prévalant dans la population générale, c'est plutôt le groupe O (D indifférent) qui doit être considéré comme « universel ».

Ces données sur le nombre et la répartition selon leurs groupes sanguins de donneurs de sang montrent l'importance de trouver des moyens pour fidéliser les nouveaux donneurs. Les donneurs sont de manière générale satisfaits par l'accueil et les compétences du personnel et ces éléments sont d'autant plus importants chez les nouveaux donneurs. Cependant, 30% des nouveaux donneurs ne sont pas sûrs de vouloir donner une nouvelle fois [15]. Les nouveaux donneurs recrutés lors d'urgence nationale, telle que les attentats du 11 septembre 2001 à New-York, ne deviennent pas davantage donneurs réguliers [16]. L'élément qui ressort comme déterminant pour qu'un nouveau donneur ou un jeune donneur revienne est une expérience positive durant tout le processus du don. Il est également important d'identifier les nouveaux donneurs les plus angoissés et de diminuer leur anxiété avant le don afin d'influencer positivement leur décision de devenir un donneur régulier [15]. Il existe également des barrières liées au mode de vie des donneurs limitant leur fidélisation telles que les contraintes professionnelles et/ou la vie familiale. Les centres de transfusion sanguine doivent prendre en compte que les facteurs motivationnels varient entre les groupes de donneurs et qu'ils dépendent de l'âge, du genre, de l'ethnie et de la culture [17]. Il est donc capital de trouver de nouvelles stratégies de motivation pour fidéliser les donneurs. Le facteur lié à l'altruisme est trouvé tant auprès des nouveaux donneurs qu'auprès des donneurs réguliers [18].

Sur le plan de la communication, les réseaux sociaux représentent un facteur motivationnel important pour recruter de nouveaux donneurs alors que ce mode de communication semble moins capital pour motiver les donneurs réguliers [19]. Pour maintenir une régularité du don,

il faut rester en contact avec le donneur en faisant usage de l'appel téléphonique ou du service de messagerie SMS [17].

Concernant le nombre de prélèvements par groupes sanguins de 2011 à 2015, nous constatons une tendance à la diminution du nombre de prélèvements par groupes sanguins confondus, avec un total de 17 666 en 2011, passant à 15 212 en 2015.

Le groupe sanguin O Rhésus D positif représente le groupe sanguin le plus prélevé sur la période de cinq ans avec un pourcentage de 34.4% puis suivent les prélèvements du groupe sanguin A Rhésus D positif avec 33%. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés pour les groupes sanguins des donneurs où le groupe O Rhésus D positif prime sur le groupe A Rhésus D positif.

Les personnes avec la combinaison des groupes sanguins O et Rhésus D négatif constituent le 3ème groupe le plus prélevé avec un pourcentage de 10.1%. Une moyenne de 1680 prélèvements est constatée chaque année sur la période de cinq ans étudiée. Cette moyenne ne suffit pas pour que le canton de Genève soit indépendant pour assurer des disponibilités permettant d'être confortable et pouvant faire face à une demande importante, brutale et imprévisible. La tendance à la stabilité du nombre de prélèvements peut être considérée comme rassurante mais cette stabilité peut être due à la sollicitation soutenue et régulière de ces « donneurs universels ». A long terme, nous pouvons donc craindre une baisse significative du nombre de prélèvements par épuisement (sur-sollicitations) des donneurs de sang O Rhésus D négatif.

Concernant la provenance des CE, nous constatons une production majoritairement genevoise. Une moyenne de 25% de CE en provenance d'autres cantons suisses est relevée de 2011 à 2015.

Analysons maintenant les résultats des groupes sanguins des patients hospitalisés au sein des HUG. Nous avons trouvé un nombre quasi similaire de patients O Rhésus D positif et A Rhésus D positif (36.3% versus 35.6%). Ces résultats corrèlent bien avec les résultats du groupe sanguin des donneurs de sang (davantage de O Rhésus D positif) ainsi qu'avec le nombre de prélèvements par groupes sanguins où nous trouvons à nouveau en tête le groupe O Rhésus D positif suivi par le groupe A Rhésus D positif. Les patients hospitalisés aux HUG de groupe sanguin O Rhésus D négatif ne représentent que 5.7 %.

Concernant la distribution des CE aux HUG et aux diverses institutions du canton, nous constatons que le groupe O Rhésus D positif est le groupe sanguin le plus distribué dans le canton de Genève (35911 CE). Puis, suit le groupe sanguin A Rhésus D positif (33501 CE). Cette distribution concorde avec les résultats trouvés pour les groupes sanguins des donneurs et des patients ainsi qu'avec le nombre de prélèvements effectués sur la période sélectionnée.

La distribution de CE, groupes confondus, est très majoritairement destinée aux patients des HUG.

Concernant la distribution des CE O Rhésus D négatif, nous relevons que de 2011 à 2015, par années, une moyenne de 2612 CE a été distribuée dans l'ensemble du canton de Genève. Si nous nous référons à la moyenne de prélèvements de cette combinaison des groupes sanguins ABO et Rhésus D par années, nous constatons que la moyenne de 1680 prélèvements n'est pas suffisante pour assurer la sécurité transfusionnelle du canton. Cette moyenne totale ne permet que de satisfaire la demande des HUG en CE O Rhésus D négatif avec une distribution moyenne annuelle, sur la période considérée, de 1610 CE.

Nous constatons que 38% des CE O Rhésus D négatif sont livrés hors HUG alors que seulement 10% des CE O Rhésus D positif sont distribués hors HUG. Cette distribution soutenue hors HUG des CE Rhésus D négatif est également trouvée pour le groupe A (40%) et le groupe B (39%). Les cliniques et les laboratoires sont donc d'importants demandeurs de produits sanguins de Rhésus D négatif.

Cette étude permet de mettre en avant des constatations précieuses concernant le groupe sanguin O Rhésus D négatif. Dans le canton de Genève, 5057 (9.4%) donneurs O Rhésus D négatif se sont présentés sur la période de cinq ans étudiée et 8398 (10.1%) prélèvements ont été effectués (pour rappel 6% de la population de donneurs résidant en Suisse est O Rhésus D négatif). Pour la même période 13060 CE O Rhésus D négatif ont été distribués aux différentes institutions du canton. Nous constatons que les prélèvements de CE O Rhésus D négatif effectués au CTS HUG ne répondent qu'à la demande des prescripteurs des HUG avec une distribution de 8049 CE de ce type.

Aux HUG, 5.7% des patients hospitalisés sont de groupe sanguin O Rhésus D négatif et 62% des CE O Rhésus D négatif sont délivrés suite à une demande du prescripteur des HUG ; ainsi la pratique transfusionnelle pour la prévention de l'immunisation contribue en grande majorité à la distribution de CE O Rhésus D négatif. Pourtant, la transfusion universelle avec des CE O Rhésus D négatif n'est pas sans risque car 30% des individus Rhésus D positif peuvent présenter une immunisation contre les antigènes c ou e du système Rhésus. Il est donc capital de rendre attentif les prescripteurs sur les limites d'obtention de ce groupe sanguin universel et d'informer des risques d'immunisation liés à l'acte transfusionnel.

Par ailleurs, l'étude de Barty et al. (2017) [20] montre que la pratique de transfuser des CE O à des individus non O a augmenté et peut contribuer à une gestion difficile du stock voire à une pénurie. Cette pratique s'applique surtout dans des situations d'urgence (groupe sanguin non déterminé) et pour des patients de néonatologie drépanocytaires transplantés de cellules souches hématopoïétiques en ABO incompatible et, dans les petites structures, pour éviter le gaspillage de PSL. L'étude [20] montre que la moitié de tous les CE transfusés sur une période de 12 ans sont de groupe O ; 8.9% des CE O sont transfusés à des receveurs non O, 23.3% des CE O Rhésus D négatif sont transfusés à des receveurs non O et 34.3% des CE O Rhésus D négatif sont transfusés à des receveurs Rhésus D positif.

L'étude de Zeller et al. (2017) [21] montre des résultats quasi similaires avec 11.1% des CE du groupe O transfusés à des receveurs non O, 22.6% des CE O Rhésus D négatif transfusés à des receveurs O Rhésus D positif et 43.2% des CE groupe O Rhésus D négatif sont transfusés à des receveurs n'ayant pas un groupe O Rhésus D négatif.

La majorité (69%) des CE O Rhésus D négatif sont produits par le CTS HUG, mais l'aide extra-cantonale reste indispensable pour assurer la sécurité et la demande. Ainsi, nous constatons par des campagnes de sensibilisation tant nationales ou cantonales que ces « donneurs universels » sont sujets à une pression, à des anémies avec/sans carence en fer ainsi qu'à des sollicitations plus soutenues que d'autres groupes sanguins avec un risque possible de non-retour par épuisement.

Au niveau national, 6% de la population de donneurs résidant en Suisse est de groupe sanguin O Rhésus D négatif et selon T-CH la demande des hôpitaux est estimée autour des 11-19%. La limite pour le stock national pour le groupe O Rhésus D négatif se situe à 935 unités chaque jour alors que la moyenne annuelle constatée s'élève à 726 unités seulement. La Suisse se trouve donc souvent dans une situation tendue pour l'approvisionnement de ce groupe sanguin raison pour laquelle ces « donneurs universels » restent ponctuellement sollicités par les médias ou par les centres de transfusions sanguines.

Des études telles dont celle de Selleng et al. (2017) [22] suggère la possibilité d'administrer des CE O Rhésus D positif à des patients dont la détermination du groupe n'est pas connue et qui nécessitent une transfusion urgente et vitale de CE. Il est trouvé un risque bas à 3-6% d'allo-immunisation anti-D avec cette pratique transfusionnelle. Les résultats montrent une réduction de 10% des demandes totales de CE O Rhésus D négatif ainsi qu'une réduction des risques de pénurie.

La deuxième partie de ce travail concerne le dépistage d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires chez des patients hospitalisés aux HUG. Les résultats révèlent l'identification d'une majorité d'anticorps anti-D (RH1) transitoires (63%) chez des femmes en âge de procréer suite à l'administration de Rhophylac® (immunoglobuline humaine anti-D) (Annexe 3). Nous identifions la présence de 36% d'anticorps irréguliers, sans déclaration d'immunisation passive par le prescripteur, comprenant également des anticorps anti-D (RH1) provenant d'une immunisation active.

Surveiller l'ensemble des anticorps anti-érythrocytaires identifiés au LIHT est capital pour assurer une sécurité transfusionnelle optimale et prévenir des situations d'impasse transfusionnelle.

Concernant le nombre d'anticorps identifiés de 2011 à 2015, nous relevons une moyenne d'environ 257 anticorps. Nous constatons une tendance à la diminution du nombre d'anticorps dépistés et identifiés de 2011 à 2014. En 2015, nous constatons une hausse du nombre d'anticorps avec un total de 248.

Pour une population de 1837 patients, 2304 anticorps irréguliers ont été identifiés. Nous avons pris en compte l'identification de 50 types d'anticorps de différents systèmes de groupes sanguins ; toutefois tous n'ont pas une implication clinique significative. Parmi les données récoltées, nous constatons la présence possible de plus d'un anticorps chez un même patient.

Les cinq anticorps les plus fréquemment identifiés, dans la population étudiée, sont l'anti-E (RH3) (16.8 %), l'anti-K (KEL1) (12.8 %), l'anti-D (RH1) (8.7 %), l'anti-M (MNS1) inactif à 37°C (7.8 %) et l'anti-c (RH4) (5.8 %).

Nous constatons que les anticorps du système Rhésus et l'anti-K (KEL1) du système Kell représentent les anticorps les plus souvent détectés.

Pour le système Rhésus, le classement des principaux antigènes par degré d'immunogénicité, proposé en général pour la population caucasienne, qui est D>c>E>C>e, n'est pas reproduit dans l'analyse de nos résultats.

L'anti-E (RH3) occupe la première position et les explications possibles sont que cet anticorps peut être trouvé de manière isolée ou être un anticorps « naturel ». D'autres études ont également mis en avant que l'anti-E (RH3) est l'alloanticorps le plus fréquemment identifié auprès de patients hospitalisés et de donneurs de sang [23] [24] [25]. Dans notre étude, il se peut que ce résultat soit lié au fait que nous ayons une population avec des origines ethniques différentes avec des patients drépanocytaires en traitement par échanges érythrocytaires et que l'anti-E (RH3) soit produit par des individus E partiel.

Concernant l'anticorps anti-D (RH1) du système Rhésus, l'immunoprophylaxie anti-D, administrée chez les femmes Rhésus D négatif et non immunisées pour cet antigène, et ayant accouché d'un enfant Rhésus D positif, a diminué l'apparition de la MHNN liée à cet anticorps. Dans notre étude, nous trouvons 63% d'anticorps anti-D (RH1) dépistés uniquement chez des femmes avec une notion d'immunoprophylaxie par Rophylac®. Les anticorps anti-D (RH1) sans notion d'administration de Rophylac® (population mixte) se situent en 3ème position. Dans l'étude de Tormey et Stack (2009) [9] cet anticorps a été détecté dans une population strictement masculine (« veterans » – anciens combattants de l'US Army). Cependant, la population étudiée a potentiellement pu recevoir, pendant la Seconde Guerre Mondiale, des CE non typisés pour l'antigène D.

De manière générale, un individu Rhésus D négatif a 20 à 30% de risque de produire un anticorps anti-D (RH1) quand il est exposé à l'antigène D. Une étude a montré un taux bas d'immunisation anti-D (RH1) à 3.14% [26]. Les auteurs suggèrent comme explication de ce taux bas d'immunisation l'âge moyen avancé de la population étudiée. Ils évoquent une possible association de l'âge avancé à un état d'immunodépression protecteur d'une immunisation. Des études, effectuées avant les années 2000, [27, 28] ont mis en avant l'apparition d'une immunisation anti-D (RH1) suite à une transfusion de CP Rhésus D positif à un patient Rhésus D négatif. Cependant, d'autres études [29] ont montré le contraire, c'est-à-dire que l'administration de CP issus d'aphérèse de donneurs Rhésus D, sans tenir compte du statut Rhésus D du patient, est une pratique sûre, sans risque de production d'un anti-D (RH1).

Quant à l'antigène e du système Rhésus, l'anti-e (RH5) est souvent l'anticorps considéré comme étant le moins immunogène et le moins fréquent. Sa présence auprès de la population africaine ou antillaise de phénotype e positif doit faire suspecter un antigène e partiel.

Pour le système Kell, l'anti-K (KEL1) est trouvé en 2ème position ; l'antigène correspondant est considéré comme très immunisant et l'anticorps peut être responsable d'accidents hémolytiques post-transfusionnels, d'anémies fœtales ou de graves MHNN, et occupe fréquemment les premières positions dans l'identification d'alloanticorps au sein de la population caucasienne [30] [31].

Les anticorps du système Kell résultent en général d'une allo-immunisation et rarement sont trouvés des anticorps anti-K (KEL1), anti-Kp^a (KEL3), anti-Kp^b (KEL4) d'origine « naturelle ». Parmi les individus immunisés, les allèles *HLA-DRB1*11* et *HLA-DRB1*13* sont davantage associées aux anticorps de ce système [32]. Environ 15 à 20% des allo-immunisations, lors de grossesse, sont dues à un anti-K (KEL1). L'étude de Bony et al. (1999) [33] a montré que la glycoprotéine Kell est exprimée précocement au cours de l'érythropoïèse fœtale, ce qui peut expliquer que la MHNN peut survenir tôt au cours de la gestation. La fixation des anticorps du système Kell affaiblirait l'érythropoïèse ainsi que la myélopoïèse [34]. D'autres études ont montré que l'anticorps anti-K (KEL1) cause une anémie par l'inhibition de la croissance du progeniteur érythroïde [35] et que le titre d'anticorps anti-K (KEL1), dans le sérum maternel, corrèle très peu avec le degré d'anémie fœtale [36].

Quant à l'anticorps anti-k (KEL2), il est considéré comme peu immunogène. D'ailleurs, dans nos résultats, nous n'en identifions que 0.13 %. Nous avons également détecté d'autres anticorps dans ce système, tels que des anticorps anti-Kp^a (KEL3) (3.5 %) et la rare présence d'anticorps anti-Kp^b (KEL4) (0.09 %). Dans la littérature, quelques réactions transfusionnelles sévères ont été rapportées pour l'anticorps anti-Kp^a (KEL3) et des allo-anti-Kp^a (KEL3) naturels irréguliers ont été décrits.

Pour le système MNS, nous constatons la présence d'anticorps anti-M (MNS1) (7.8 %), inactifs à 37°C, et donc souvent considérés comme ayant peu d'intérêt cliniquement. Ces anticorps sont assez communs à l'état naturel irrégulier et sont souvent de type IgG avec un optimum d'activité thermique inférieur à 37°C (IgG froides). L'anticorps anti-M (MNS1) provoque rarement des MHNN ; cependant la littérature japonaise [37] a décrit des « case report » où l'anti-M (MNS1) de type IgG de titre bas ou élevé est responsable d'anémie fœtale sévère et de MHNN.

L'anticorps anti-N (MNS2) a été très rarement identifié (0.13 %). La littérature montre que les anticorps anti-M (MNS1) et anti-N (MNS2) sont le plus souvent des anticorps naturels, rarement associés à des réactions transfusionnelles.

Ces alloanticorps ont également été identifiés au sein d'une population de donneurs de sang. Makroo et al. (2018) [38] ont identifié, en première position, l'anticorps anti-M (MNS1) avec un pourcentage de 56.57% et l'anticorps anti-N (MNS2) est identifié en troisième position avec un pourcentage de 5.26%.

Les autres anticorps du système MNS, tels que l'anti-S (MNS3) et anti-s (MNS4), sont des anticorps considérés comme étant plus dangereux en pratique transfusionnelle car ils peuvent provoquer des réactions transfusionnelles et être responsables de MHNN. Nos résultats mettent en avant une rare présence pour les anticorps anti-S (MNS3) (2%) et anti-s (MNS4) (0.13%). De 2011 à 2015, un anticorps anti-U (MNS5) (apparaissant chez de rares personnes S- et s-) a été identifié et doit être impérativement pris en compte lors d'un acte transfusionnel pour éviter des réactions hémolytiques post-transfusionnelles aiguës ou retardées ou une MHNN.

Concernant le système Lewis, nous trouvons 5.5% d'anticorps anti-Le^a (LE1) et 3.3% d'anticorps anti-Le^b (LE2). Ces anticorps n'ont pas de conséquences dans la pratique transfusionnelle et ne sont pas responsables de la MHNN car ils sont en général de type IgM et tous les nouveau-nés, sont Le (a-b-) car la synthèse des antigènes de ce système ne débute qu'à partir de dix jours de vie, De plus, un anti-Le^b (LE2) peut se présenter de manière naturelle.

Pour le système Duffy, nos résultats révèlent 4.6% d'anticorps anti-Fya (FY1). Comme cité souvent dans la littérature, l'anticorps anti-Fy^b (FY2) est trouvé de manière moins courante (0.82 %) que l'anticorps anti-Fy^a (FY1). Ces deux anticorps peuvent provoquer des réactions transfusionnelles ; la MHNN est davantage associée à la présence d'un anticorps anti-Fy^a (FY1).

Concernant le système Kidd, nous avons un pourcentage de 3.6% d'anticorps anti-Jk^a (JK1) et 0.82% d'anticorps anti-Jk^b (JK2) ce qui correspond bien à la connaissance que l'alloanticorps anti-Jk^a (JK1) est plus fréquent que l'alloanticorps anti-Jk^b (JK2). Le titre de ces anticorps est typiquement variable au cours des années alors qu'ils peuvent provoquer des accidents hémolytiques post-transfusionnels immédiats ou retardés graves, parfois mortels. Nous pouvons suspecter que cette étude sous-détecte certains anticorps anti-Jk^a (JK1). De plus, bien qu'étant principalement de type IgG, ils peuvent également être constitués d'un mélange IgG/IgM expliquant alors leur capacité à causer une hémolyse intravasculaire par leur fixation au complément (IgM).

Les nouvelles recherches et technologies, en transfusion sanguine, sur la possible utilisation de cellules matures humaines reprogrammées en cellules pluripotentes (human induced pluripotent stem cells, hiPSC) sont prometteuses. Une telle disponibilité en quantité et en qualité de GR permettrait de gérer la pénurie ou la difficulté d'approvisionnement de CE, de ne plus tenir compte de la date de péremption, de supprimer la sur-sollicitation des donneurs de sang, d'assurer les besoins des patients allo-immunisés ou porteurs d'un phénotype érythrocytaire rare de manière sure, et même de supprimer les risques infectieux. L'étude de Douay & Peyrard (2012) [39] conduit à l'hypothèse que trois clones d'hiPSC suffiraient à fournir des cellules compatibles à plus de 99% des patients ayant besoin d'une transfusion de GR. De plus, 24 types d'hiPSC seraient suffisants pour la gestion de patients allo-immunisés avec n'importe quelle combinaison d'anticorps dirigés contre les antigènes des cinq principaux systèmes de groupes sanguins (Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et MNS). Pour les groupes sanguins rares, l'étude suggère qu'un seul clone hiPSC de phénotype O, D- C- E-, c+ e+ K- Fy(a-b-) Jk(a+b-) M- N+ S- s- U- pourrait répondre à 59% des besoins.

4.1. Limites et faiblesses

Une des principales limites est le plan de l'étude qui est rétrospectif. De plus, les données ne sont pas les plus récentes et ne permettent donc pas de bien suivre l'évolution des tendances.

Concernant les résultats liés au type d'anticorps irréguliers identifiés chez les patients hospitalisés, cette étude ne tient pas compte des facteurs influençant l'immunisation comme le genre, l'âge des patients, l'anamnèse transfusionnelle, le type de maladie, la situation clinique (inflammation, immunosuppression), le nombre de transfusions ou le régime transfusionnel (ponctuel versus chronique). Par ailleurs, nous n'avons pas tenu compte du temps entre une éventuelle transfusion sanguine et la détection des anticorps ; cette donnée peut être informative en raison d'une cinétique d'apparition ou de disparition différente des divers anticorps. Les données ne permettent également pas de faire une distinction entre les immunisations d'origine obstétricale et transfusionnelle.

4.2. Conclusion

La combinaison des groupes sanguins O et Rhésus D positif est la plus représentée tant au niveau des donneurs de sang, des prélèvements, des patients et des CE distribués. Ces résultats suggèrent que les individus du groupe O (sans référence au rhésus D) ressentiraient une pression plus importante à donner leur sang.

Concernant les dons par groupes sanguins ABO et Rhésus D, nous constatons une tendance à la diminution. Les prélèvements du groupe sanguin O Rhésus D négatif ne répondent qu'à la demande des prescripteurs des HUG, nécessitant une aide extra-cantonale pour assurer une sécurité transfusionnelle.

Cette étude met en avant le type d'anticorps irréguliers identifiés chez les patients hospitalisés aux HUG sur une période déterminée (de 2011 à 2015). Nous pouvons relever que nous trouvons les anticorps les plus fréquemment mentionnés dans la littérature. Ce panel d'anticorps détectés nous permet d'avoir une base de données des anticorps irréguliers présents dans une population de patients hospitalisés. Ainsi, il est possible d'anticiper l'éventuelle prise en charge transfusionnelle ou obstétricale d'individus présentant un groupe sanguin rare ou allo-immunisés nécessitant une recherche de donneurs compatibles. Il est donc capital d'avoir ce type d'information afin d'assurer la sécurité transfusionnelle et obstétricale des patients.

Il est donc essentiel de faire un bon usage des CE car cette ressource précieuse est épuisable et dépend de la générosité des donneurs de sang réguliers en Suisse. La production de GR *in vitro* à partir de cellules souches hématopoïétiques a atteint sa phase de « preuve de concept » mais n'est encore pas envisageable pour assurer l'approvisionnement de tous les groupes sanguins à tout moment. Actuellement, seule la fidélisation des donneurs de sang constitue la base de la sécurité transfusionnelle des patients.

Références

1. *Rapport annuel 2017*. 2017; Available from: https://rapportannuel2017.transfusion.ch/.
2. Lefrère, J.-J. and P. Berche, *Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins* Transfusion Clinique et Biologique, 2010. **17**: p. 1-8.
3. Peyrard, T. and P. Rouger, *Les nomenclatures de groupes sanguins érythrocytaires.* Transfusion Clinique et Biologique, 2009. **16**: p. 388-399.
4. J., C., et al., *Groupes sanguins érythrocytaires.* EMC-Hématologie, 2005. **2**: p. 53-112.
5. Bailly, P., J. Chiaroni, and F. Roubinet, *Les groupes sanguins érythrocytaires*. John Libbey Eurotext ed. 2015.
6. Reid, M., C. Lomas-Francis, and M. Olsson, *The blood group antigen FactsBook*. Third ed. 2012, London: Elsevier Academic Press.
7. Giblett, E.R., *A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion.* Transfusion, 1961. **1**: p. 233-8.
8. Schonewille, H., et al., *Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity.* Transfusion, 2006. **46**(2): p. 250-6.
9. Tormey, C.A. and G. Stack, *Estimation of combat-related blood group alloimmunization and delayed serologic transfusion reactions in U.S. military veterans.* Mil Med, 2009. **174**(5): p. 503-7.
10. Janatpour, K.A., et al., *Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions.* Am J Clin Pathol, 2008. **129**(2): p. 276-81.
11. Pham, B.N., P.-Y. Le Pennec, and P. Rouger, *Allo-immunisation anti-érythrocytaire.* Transfusion Clinique et Biologique, 2012. **19**: p. 321-332.
12. Peyrard, T., et al., *Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique.* Transfusion Clinique et Biologique, 2008. **15**: p. 109-119.
13. Hustinx, H., et al., *Rare donor programs in Switzerland, Germany, and Austria.* Immunohematology, 2016. **32**: p. 63-66.
14. *Analyses de médecine transfusionnelle chez le patient.* 2017; Available from: http://www.svtm-asmt.ch/upload/File/DOK_128_Analyses_de_medecine_transf_patient_F(1).pdf.
15. Vavic, N., et al., *Blood donor satisfaction and the weak link in the chain of donation process.* Transfus Apher Sci, 2012. **47**(2): p. 171-7.
16. Tran, S., et al., *Does donating blood for the first time during a national emergency create a better commitment to donating again?* Vox Sang, 2010. **98**(3 Pt 1): p. e219-24.
17. Charbonneau, J., M.S. Cloutier, and E. Carrier, *Why Do Blood Donors Lapse or Reduce Their Donation's Frequency?* Transfus Med Rev, 2016. **30**(1): p. 1-5.
18. Suemnig, A., et al., *Motivational factors for blood donation in first-time donors and repeat donors: a cross-sectional study in West Pomerania.* Transfus Med, 2017. **27**(6): p. 413-420.
19. Sumnig, A., et al., *The role of social media for blood donor motivation and recruitment.* Transfusion, 2018. **58**(10): p. 2257-2259.
20. Barty, R.L., et al., *Group O RBCs: where is universal donor blood being used.* Vox Sang, 2017. **112**(4): p. 336-342.

21. Zeller, M.P., et al., *An international investigation into O red blood cell unit administration in hospitals: the GRoup O Utilization Patterns (GROUP) study.* Transfusion, 2017. **57**(10): p. 2329-2337.
22. Selleng, K., et al., *Emergency transfusion of patients with unknown blood type with blood group O Rhesus D positive red blood cell concentrates: a prospective, single-centre, observational study.* Lancet Haematol, 2017. **4**(5): p. e218-e224.
23. Xu, P., Y. Li, and H. Yu, *Prevalence, specificity and risk of red blood cell alloantibodies among hospitalised Hubei Han Chinese patients.* Blood Transfus, 2014. **12**(1): p. 56-60.
24. Mo, Z., et al., *Prevalence and specificity of RBC alloantibodies in the general hospitalised population in Guangxi.* Transfus Med, 2015. **25**(5): p. 313-9.
25. Winters, J.L., et al., *RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota.* Transfusion, 2001. **41**(11): p. 1413-20.
26. Gdoura, I., et al., *Transfusion de concentrés de globules rouges rhésus D incompatibles: taux d'allo immunisation et facteurs influençants.* J.I.M Sfax, 2009. **17/18**: p. 6-11.
27. Heim, M.U., et al., *Intravenous anti-D gammaglobulin for the prevention of rhesus isoimmunization caused by platelet transfusions in patients with malignant diseases.* Vox Sang, 1992. **62**(3): p. 165-8.
28. Zeiler, T., et al., *A dose of 100 IU intravenous anti-D gammaglobulin is effective for the prevention of RhD immunisation after RhD-incompatible single donor platelet transfusion.* Vox Sang, 1994. **66**(3): p. 243.
29. O'Brien, K.L., R.L. Haspel, and L. Uhl, *Anti-D alloimmunization after D-incompatible platelet transfusions: a 14-year single-institution retrospective review.* Transfusion, 2014. **54**(3): p. 650-4.
30. Hoeltge, G.A., et al., *Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993.* Arch Pathol Lab Med, 1995. **119**(1): p. 42-5.
31. Tormey, C.A., J. Fisk, and G. Stack, *Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans.* Transfusion, 2008. **48**(10): p. 2069-76.
32. Chiaroni, J., et al., *HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation.* Br J Haematol, 2006. **132**(3): p. 374-8.
33. Bony, V., et al., *Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation.* Br J Haematol, 1999. **107**(2): p. 263-74.
34. Lee, S., *The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group systems.* Transfusion, 2007. **47**(1 Suppl): p. 32S-9S.
35. Vaughan, J.I., et al., *Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia.* N Engl J Med, 1998. **338**(12): p. 798-803.
36. Bowman, J.M., et al., *Maternal Kell blood group alloimmunization.* Obstet Gynecol, 1992. **79**(2): p. 239-44.
37. Yasuda, H., et al., *Hemolytic disease of the fetus and newborn with late-onset anemia due to anti-M: a case report and review of the Japanese literature.* Transfus Med Rev, 2014. **28**(1): p. 1-6.
38. Makroo, R.N., et al., *Prevalence of irregular red cell antibody in healthy blood donors attending a tertiary care hospital in North India.* Asian J Transfus Sci, 2018. **12**(1): p. 17-20.

39. Douay, L. and T. Peyrard, *Des banques de cellules souches adultes pluripotentes comme source illimitée de globules rouges de culture : un scénario pour demain.* Revue Francophone Des Laboratoires, 2012. **439** p. 61-65.

5. ANNEXES

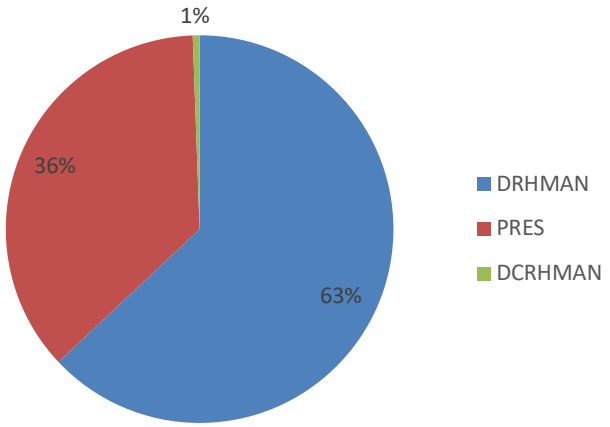
Annexe 1 : Groupes sanguins ABO et Rhésus D

Groupes sanguins ABO Rhésus D	2011	2012	2013	2014	2015	Total
O +	3'815	3'715	3'779	3'712	3'516	18'537
A +	3'844	3'718	3'631	3'389	3'330	17'912
O -	1'023	1'042	1'089	969	934	5'057
B +	924	930	904	903	868	4'529
A -	866	828	941	828	749	4'212
AB +	386	354	342	386	347	1'815
B -	204	215	205	196	172	992
AB -	92	85	78	90	68	413
O F	21	21	19	16	14	91
A F	10	10	13	14	10	57
AB F	3	4	4	4	3	18
B F	3	2	2	2	2	11
Total général	**11'191**	**10'924**	**11'007**	**10'509**	**10'013**	**53'644**

Annexe 2 : Nombre de prélèvements par groupes sanguins de 2011 à 2015

	A-	A+	AB-	AB+	ABF	AF	B-	B+	BF	O-	O+	OF	Total général
2011	1385	6081	155	567	6	15	342	1423	5	1630	6024	33	17666
2012	1348	5813	140	522	8	16	331	1433	5	1715	5857	35	17223
2013	1563	5616	119	481	6	24	338	1390	5	1941	5821	32	17336
2014	1314	5113	129	554	6	21	307	1320	4	1589	5704	28	16089
2015	1205	4976	108	497	5	16	286	1281	3	1523	5293	19	15212
Total général	**6815**	**27599**	**651**	**2621**	**31**	**92**	**1604**	**6847**	**22**	**8398**	**28699**	**147**	**83526**

Annexe 3 : Présence d'anticorps irréguliers



DRHMAN : anti-D trouvé suite à la prise de Rhophylac
PRES : anticorps présents
DCRHMAN :anti-D et anti-C trouvés suite à la prise de Rhophylac