

Les groupes sanguins à l'heure du séquençage du génome humain : applications en médecine transfusionnelle

Claude Ferec

*Etablissement français du sang (EFS),
Inserm UMR1078,
Brest, France*



2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

DEUX FRÈRES PAR LE SANG

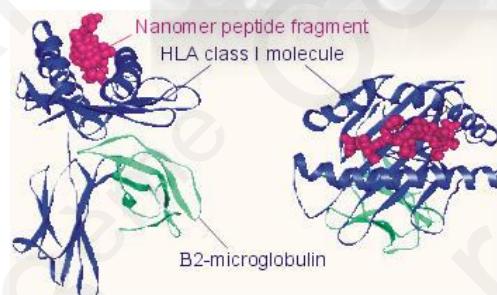
On a rapporté récemment un cas de transfusion effectué avec plein succès à Montpellier par le docteur Jeabrou et le professeur Hedon. Notre photographie représente les deux frères d'armes, devenus frères de sang, vingt-cinq jours après la transfusion qui sauva l'un grâce au sacrifice de l'autre : gauche, le soldat réserviste Créchet, du 70^e de ligne, amputé après une terrible hémorragie ; à droite, le « donneur », Emile Barthélémy, du 81^e de ligne, légèrement blessé à Gerbeviller.

revue « Illustration » du 21-11-1914

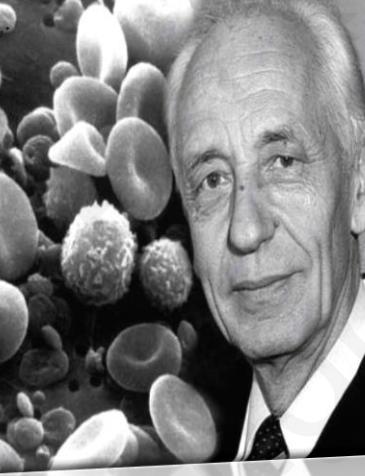


Groupes sanguins

Système Rhésus

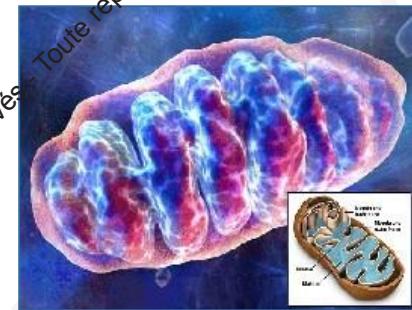


Système HLA



2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ADN génomique

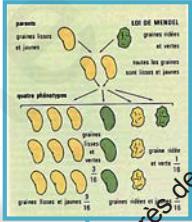


ADN mitochondrial

DEUX SIÈCLES D'HISTOIRE DE LA GÉNÉTIQUE

1865

Mendel laws

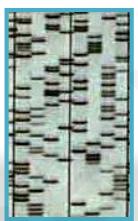


1975

Southern

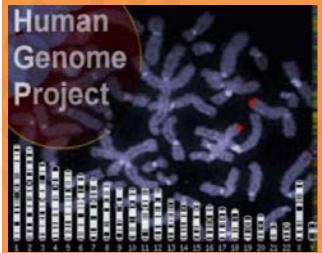


1977
Sanger



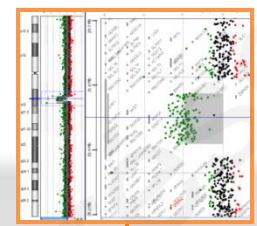
1990

Human Genome project



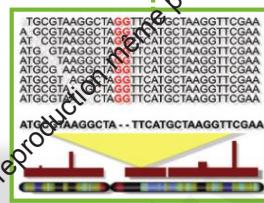
2003

First draft of the Human Genome



2009

New Generation Sequencing (NGS)



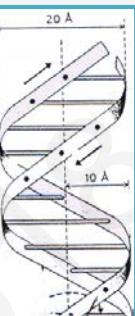
1865 – 1975 Pre molecular area

1975 – 2003 Molecular area

2004 Genomic area

1953

DNA structure
Watson Crick

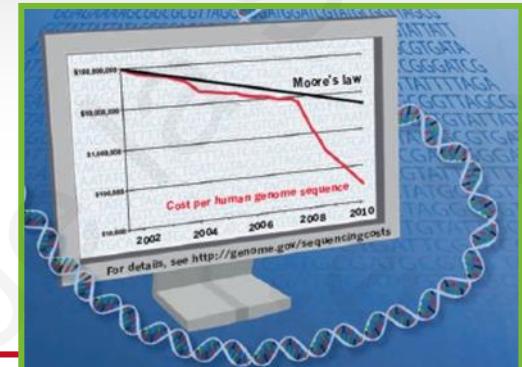
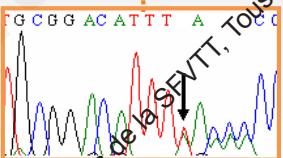


1985



PCR

1993
Automated sequencer

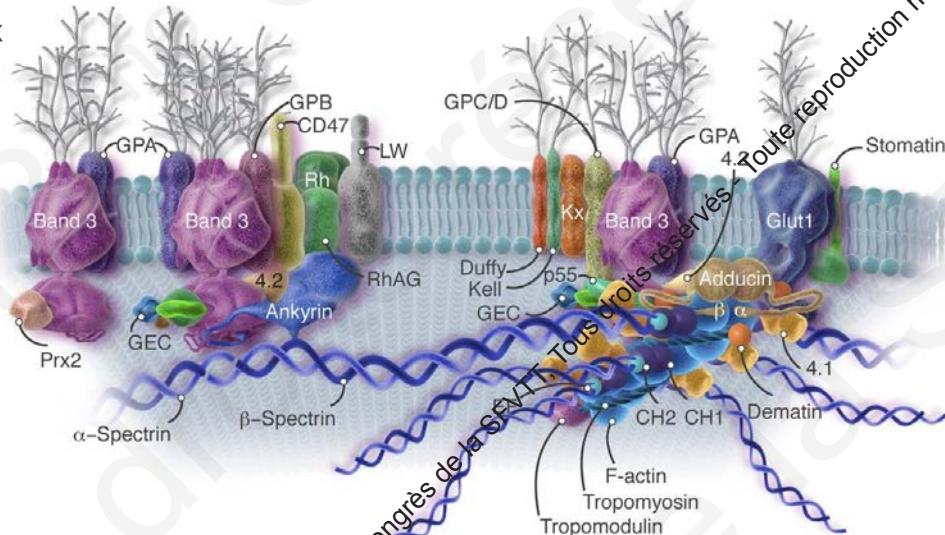


GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Caractéristiques

→ Marqueurs à la surface des érythrocytes = antigènes

- Motifs glycosylés
- Protéines
 - Protéines d'adhésion, de structure
 - Transporteurs, canaux
 - Enzymes
 - Récepteurs



Lux IV (2016) Blood, 127, 187-199.

Qu'est-ce qu'un groupe sanguin érythrocytaire ?

2018 © 13^{ème} Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

GROUPES SANGUINS ÉRYTHROCYTAIRES

Terminologie

→ Groupe sanguin

- Défini par un **allo-anticorps humain** dirigé contre un **antigène**
- **Hérabilité**
- Locus, **gène(s)** identifié(s) et séquencé(s)
- Gène(s) non-homologue(s) et différent(s) de ceux répertoriés
- 2018 : 36 systèmes sanguins érythrocytaires / 42 gènes / 322 antigènes



International Society
of Blood Transfusion

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Classification ISBT

N° ISBT	Système	Symbol(s)	Gène(s)
001	ABO	ABO	ABO
002	MNS	MNS	GYPA, GYPB, GYPE
003	P1PK	P1PK	A4GALT
004	Rh	RH	RHD, RHCE
005	Lutheran	LU	LU
006	Kell	KEL	KEL
007	Lewis	LE	FUT3
008	Duffy	FY	ACKR1
009	Kidd	JK	SLC14A1
010	Diego	DI	SLC4A1
011	Yt	YT	ACHE
012	Xg	XG	XG, MIC2
013	Scianna	SC	ERMAP
014	Dombrock	DO	ART4
015	Colton	CO	AQP1
016	Landst.-Wiener	LW	ICAM4
017	Chido/Rodgers	CH/RG	C4A, C4B
018	H	H	FUT1

N° ISBT	Système	Symbol(s)	Gène(s)
019	Kx	XK	XK
020	Gerbich	GE	GYPC
021	Cromer	CROM	CD55
022	Knops	KN	CR
023	Indian	IN	D44
024	Ok	OK	BSG
025	Raph	RAPH	CD151
026	John Milton Hagen	JMH	SEMA7A
027	I		GCNT2
028	Globoside	GLOB	B3GALT3
029	Gill	GIL	AQP3
030	RhAG	RHAG	RHAG
031	Forssman	FORS	GBGT1
032	Junior	JR	ABCG2
033	Langereis	LAN	ABCB6
034	Vel	VEL	SMIM1
035	CD59	CD59	CD59
036	Augustine	AUG	SLC29A1

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Risque : 1^{ère} exposition

Allo-immunisation

Deux voies d'entrée de l'antigène :

1/ *Transfusion*

2/ *Grossesse/Accouchement*

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Risque : 2^{nde} exposition

Allo-immunisation

Deux voies d'entrée de l'antigène :

1/ *Transfusion*

Réaction transfusionnelle hémolytique (RTH)

2/ *Grossesse/Accouchement*

Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN)

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

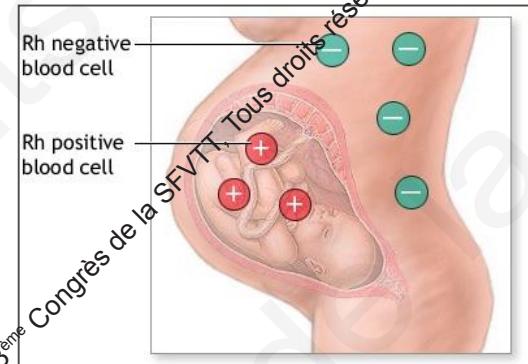
Réactions : RTH / MHFN

→ Destruction des érythrocytes du **donneur/de l'enfant** dont les antigènes de surface sont incompatibles avec les anticorps du **receveur/de la mère**

- Asymptomatique et létale

Variabilité :

- Antigène(s) : nature, quantité
- Anticorps : nature, avidité de liaison Ag/Ac, quantité, activation complément



GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Réaction transfusionnelle hémolytique

→ RTH aigüe

- T_0 à T_{24h} post-transfusion
- Tremblements, frissons, douleurs lombaires, fièvre
- Hémolyse extravasculaire (réaction « contrôlée ») :
 - Rate-foie : extraction/destruction des érythrocytes par macrophages
 - Peu d'hémoglobine libérée (hémoglobinurie et jaunisse rares)
- Hémolyse intravasculaire (réaction sévère) :
 - Activation forte du complément par IgM
 - Lyse des érythrocytes du donneur \Rightarrow hémoglobinurie
 - Accumulation de bilirubine \Rightarrow jaunisse, hyperbilirubinémie
 - Choc anaphylactique / cascade de coagulation

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Réaction transfusionnelle hémolytique

→ RTH retardée

- 1 à 14 jours post-transfusion
- Faible quantité d'anticorps dans le plasma, due à une stimulation primaire
- Stimulation secondaire ⇒ augmentation quantité d'anticorps

⇒ Hémolyse extravasculaire

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

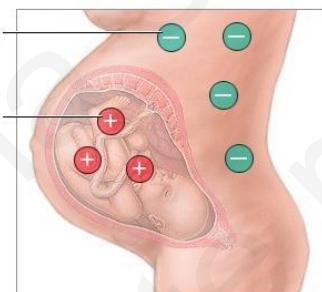
Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né

→ MHFN

- Perte des fœtus / du nouveau-né
- Premier témoignage en 1609 (France)
- Années 1940 : incompatibilité Ac maternels vs Ag fœtaux
- Années 1960 : essai clinique par Ac thérapeutiques (USA)
- Ciblage des femmes à risque pour MHFN et traitement préventif
- ⇒ ↓ Incidence HDFN

→ Cause majeure d'incompatibilité : antigène D

- Mère D-
- Fœtus D+ (gène *RHD* transmis par le père)



GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Maladie hémolytique du **fœtus** et du nouveau-né

→ Sensibilisation au cours de la première grossesse

- Erythroblastes/érythrocytes fœtaux dans le sang maternel
- Hémorragie fœto-maternelle (hors traumatisme)
- Traumatismes
- Manipulations obstétricales :
 - Amniocentèse, choriocentèse
 - IVG, IMG
 - Césarienne...

⇒ Production d'IgM

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né

→ Risque MHFN pour les grossesses suivantes

- Seconde exposition à l'antigène ⇒ Production rapide d'IgG
- IgG traversent le placenta
- Reconnaissance des Ag fœtaux
- Hémolyse des érythrocytes fœtaux
 - Légère : tolérée par le fœtus ⇒ anémie modérée
 - Modérée : ↑ bilirubine ⇒ jaunisse, risques neurologiques
 - Sévère : hépatosplénomégalie, œdèmes ⇒ létal *in utero/néo-natal*
- Prévention :ADN fœtal circulant prélèvement maternel non invasif...

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

- Identifié par Karl Landsteiner en 1900
- Quatre phénotypes majeurs : A, B, AB, O
- Mais dizaines de sous-groupes : A₂, A_{el}, A_x, B_x...
- ABO (9q34.2), 7 exons, glycosyltransférase

- A-transférase N-acétyl-D-galactosaminyl-transférase
- B-transférase D-galactosyl-transférase



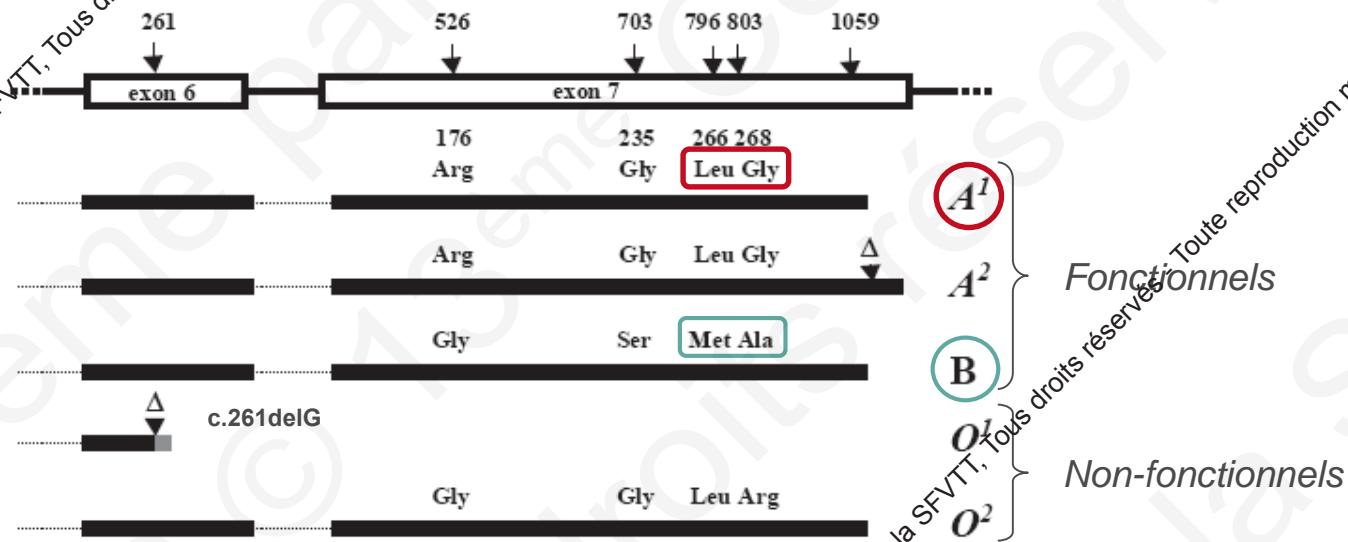
- Transmission
- Allèles A et B codominants
- Allèle O récessif

Phénotype	A	O	B	AB	O	
Génotype	A/A	A/O	B/B	B/O	A/B	O/O

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

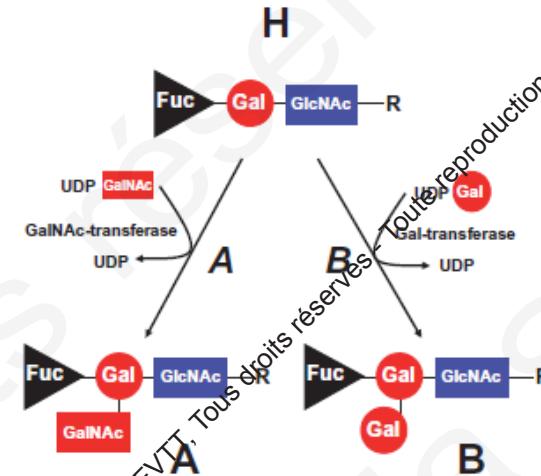
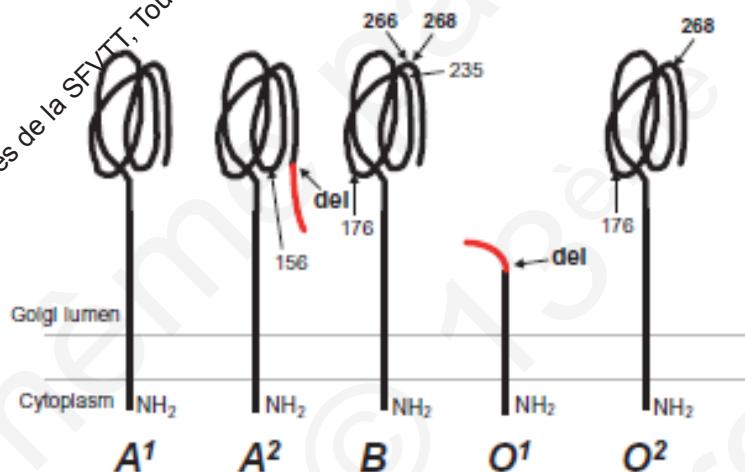
Phénotype déterminé par la spécificité de l'enzyme, sa séquence en acides aminés



GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

Phénotype déterminé par la spécificité de l'enzyme, sa séquence en acides aminés

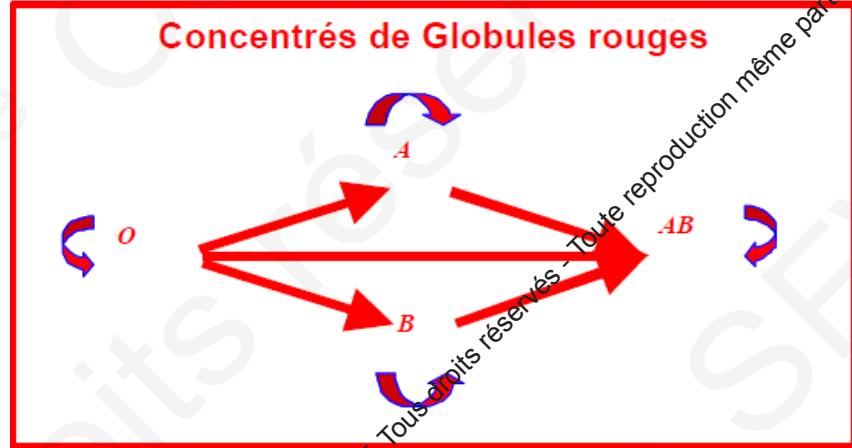


GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

- Antigènes **ABO** : extrêmement immunogènes
- **Anticorps** anti-A et anti-B produits « naturellement »

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	Anti-B	Anti-A	Aucun	Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène



L'organisme produit des anticorps contre les autres antigènes
⇒ **Risque majeur en transfusion**

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

- Antigènes **ABO** : extrêmement immunogènes
- **Anticorps** anti-A et anti-B produits « **naturellement** »
- Anti-A et -B activent le complément ⇒ RHT aigüe
- Pas ou peu de risque de MHFN
- Rôle physiologique des antigènes ABO : inconnu

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

→ Epidémiologie

- En France

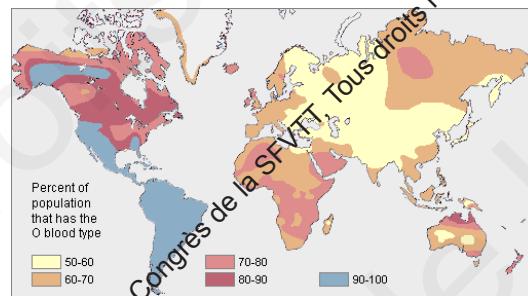
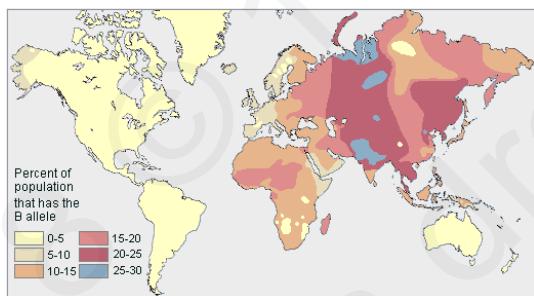
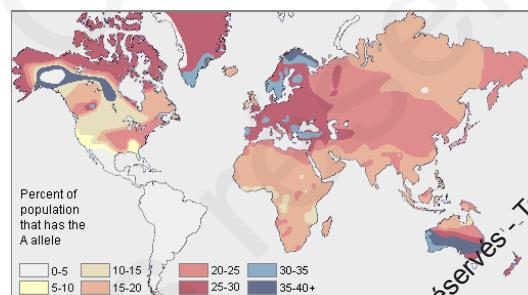
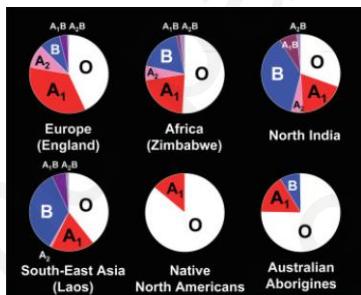
Phénotype	Fréquence
A	44 %
B	10 %
AB	4 %
O	42 %

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système ABO

→ Epidémiologie

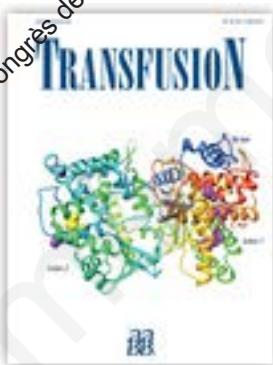
- En France
- Dans le monde





Identification of novel variant A alleles within the ABO gene

Fichou Y, Hennion M, Dupont I, Jamet D, Le Maréchal C, Férec C.



Transfusion
Volume 56, May 2016

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- Mis en évidence en 1939
- Système le plus important après ABO
- Complex et polymorphe : 54 antigènes

Polymorphic

D, C, E, c, e f, Ce, G, hr^S, C^G, Rh26 (c-like), cE, hr^B, Rh41

Low prevalence

C^W, C^X, V^A, E^W, VS^A, CE, D^W, hr^H, Go^a, Rh32, Rh33, Rh35, Be^a, Evans, Tar, Rh42, Crawford, JAL, STEM, FPTT, BARC, JAHK, DAK^A, LOCRI, CENR

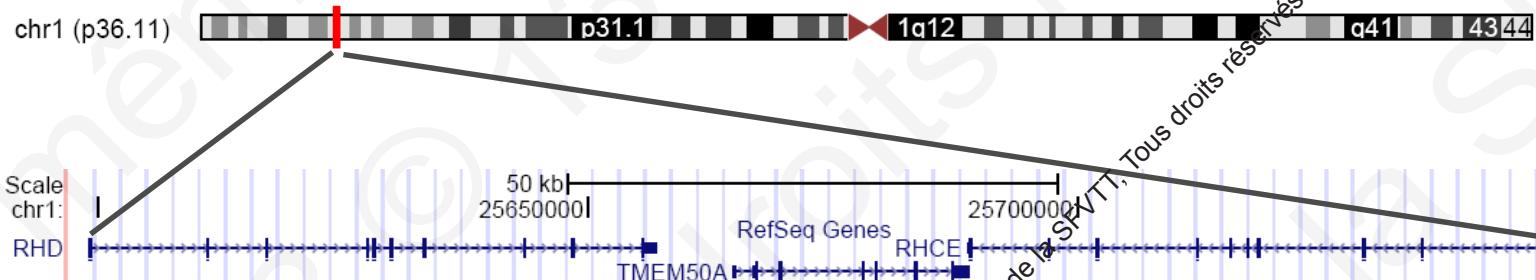
High prevalence

Hr₀, Hr, Rh29, Hr^B, Rh39, Nou, Sec, Dav, MAR, CEST, CELO, CEAG

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- Mis en évidence en 1939
- Système le plus important après ABO
- Complex et polymorphe : 54 antigènes
- Deux gènes homologues :
 - **RHD** RhD blood group, D antigen
 - **RHCE** RhCE blood group, CcEe antigen



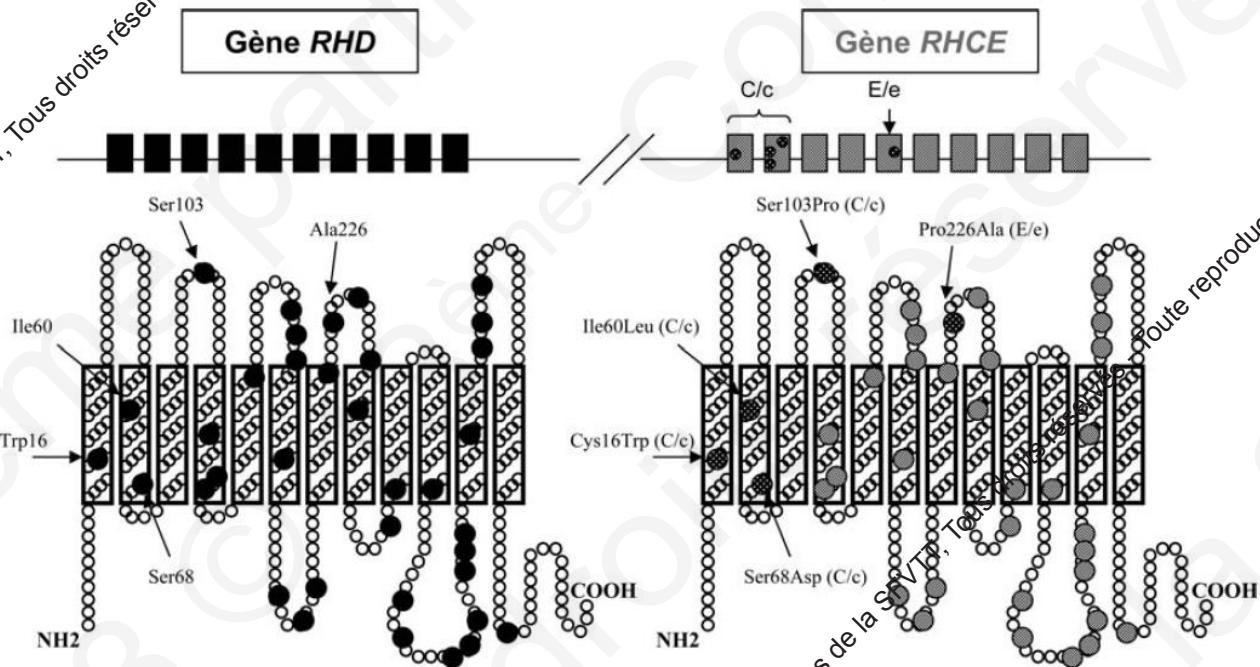
RHCE est le gène ancestral

Wagner & Flegel (2002) *Blood*, 99, 2272-2273.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

Protéines RhD et RhCE homologues : 92 % similarité



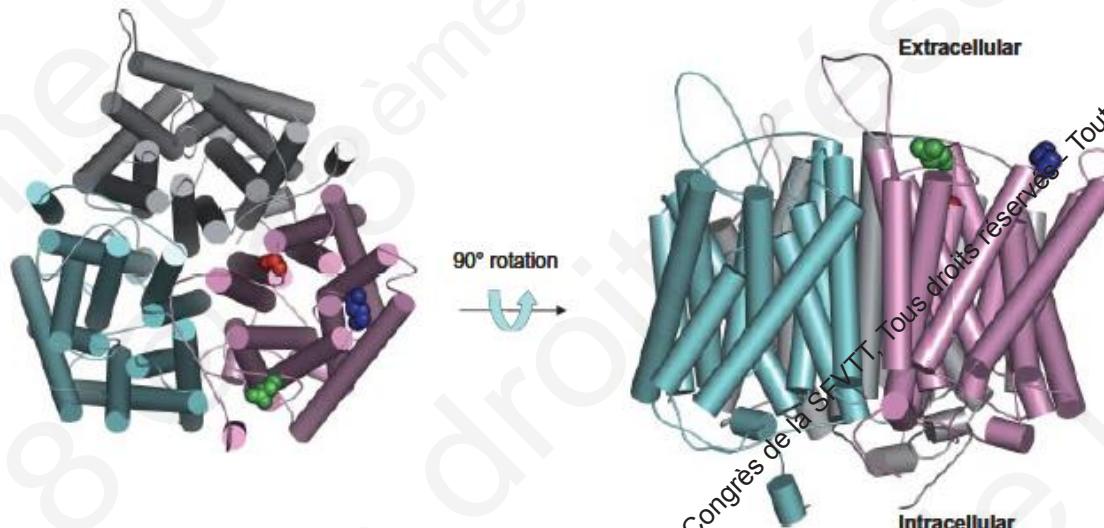
Agnès-Pirenne (2006) *Transfus. Clin. Biol.*, **13**, 13-18.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- Protéines RhD et RhCE homologues : 92 % similarité
- Fonctions : structure (intégrité membranaire), transport (?)
- Expression : limitée à la lignée érythroïde

Nécessite **RhAG** pour adressage/expression membranaire



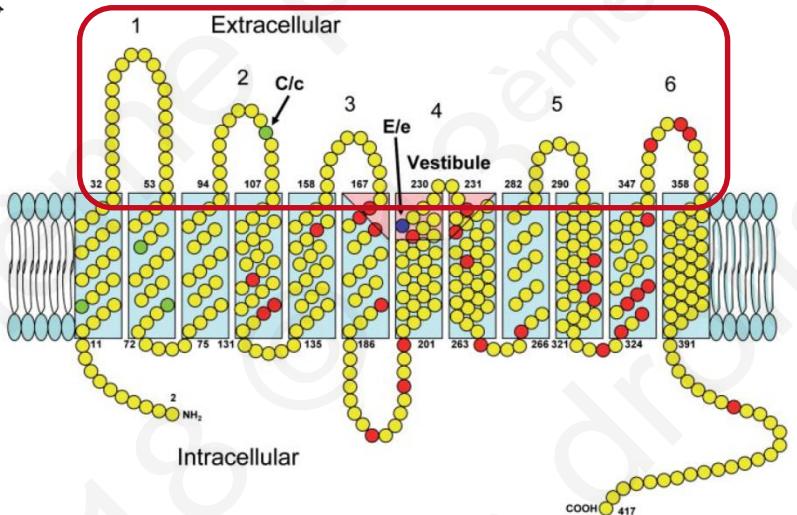
Tilley et al. (2010) Vox Sang., 98, 151-159.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

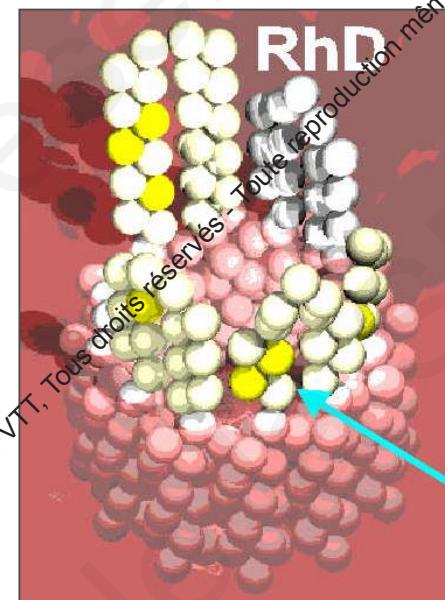
Système Rh

→ Antigène D

- Porté par RhD
- Séquence primaire AA extracellulaires
- Structure tridimensionnelle



Daniels (2013) Human Blood Groups



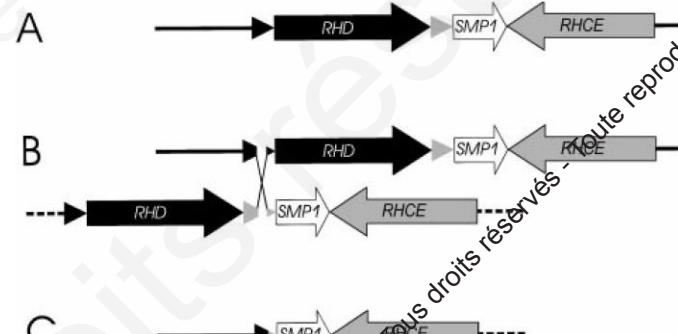
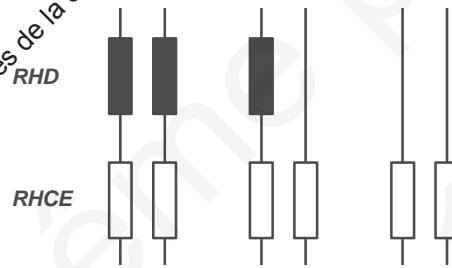
www.uni-ulm.de/~wflegel/RH/rhant.html

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

Phénotype D+ vs D-

- 1-2 copies *RHD* \Rightarrow D+ (85 % Caucasiens)
- 0 copie *RHD* \Rightarrow D- (15 % Caucasiens)



Wagner & Siegel (2000) *Blood*, **99**, 2272-2273.

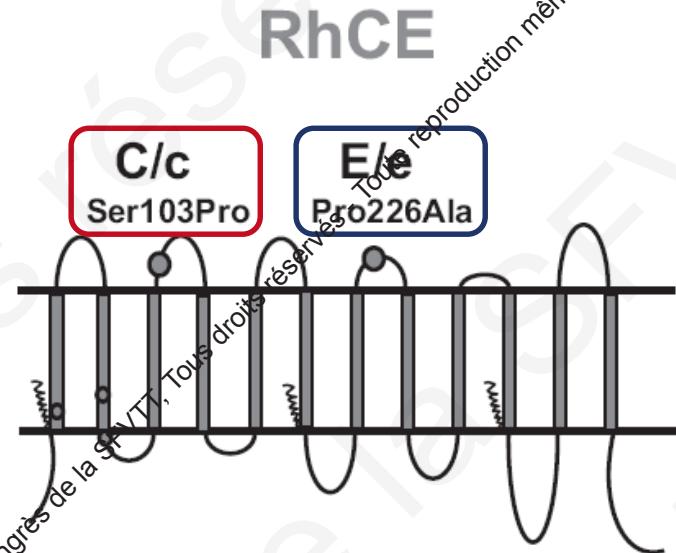
GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

→ Antigènes C/c et E/e

- Porté par RhCE
- C/c : antithétiques, codominants
- E/e : antithétiques, codominants

Polypeptide	Amino acid residue				
	16	60	68	103	226
ce	Trp	Leu	Asn	Pro	Ala
Ce	Cys	Ile	Ser	Ser	Ala
cE	Trp	Leu	Asn	Pro	Pro
CE	Cys	Ile	Ser	Ser	Pro
D	Trp	Ile	Ser	Ser	Ala



Westhoff (2007) Semin. Hematol., 44, 42-50.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

→ Risques associés au système Rh

- Production d'**anti-D**
 - RTH :
 - Typiquement RTH retardée, hémolyse
 - MHFN :
 - Sensibilisation au cours de la première grossesse femmes D- / fœtus D+
- ⇒ **Immunoprophylaxie systématique** pour prévenir l'allo-immunisation

RHOPHYLAC®

Rh_O(D) Immune Globulin Intravenous (Human)
1500 IU (300 µg)



GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

→ Génétique moléculaire

- 8 haplotypes
- 18 génotypes
- 36 phénotypes
- Caucasiens
 - DCcee > DCCee > **ccee** > ...
- Africains
 - Dccee > ccee > ...

**TRANSFUSION
OK**

CDE	Rh-Hr	Numerical	Frequencies		
			English	Nigerian	Chinese
DCe	R ¹	RH*1,2,-3,-4,5	0.4205	0.0602	0.7298
dce	r	RH*-1,-2,-3,4,5	0.3886	0.2028	0.0232
DcE	R ²	RH*1,-2,3,4,-5	0.1611	0.1151	0.1870
Dce	R ^o	RH*1,-2,-3,4,5	0.0257	0.5908	0.0334
dcE	r''	RH*-1,-2,3,4,-5	0.0119	0	0
dCe	r'	RH*-1,2,-3,-4,5	0.0098	0.0311	0.0189
DCE	R ^z	RH*1,2,3,-4,-5	0.0024	0	0.0041
dCE	r ^y	RH*-1,2,-3,-4,-5	0	0	0.0036

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

→ **Transfusion : respect des règles de compatibilité**



→ **Typage standard : analyses sérologiques**

- Cocktails d'anticorps monoclonaux

→ **Analyses moléculaires**

- Prédire le phénotype en déterminant le génotype = **génotypage**
- Discordance/ambiguïté (~0,5-2 %)
- Anticorps indisponibles

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

Nombreuses variations antigéniques/phénotypiques

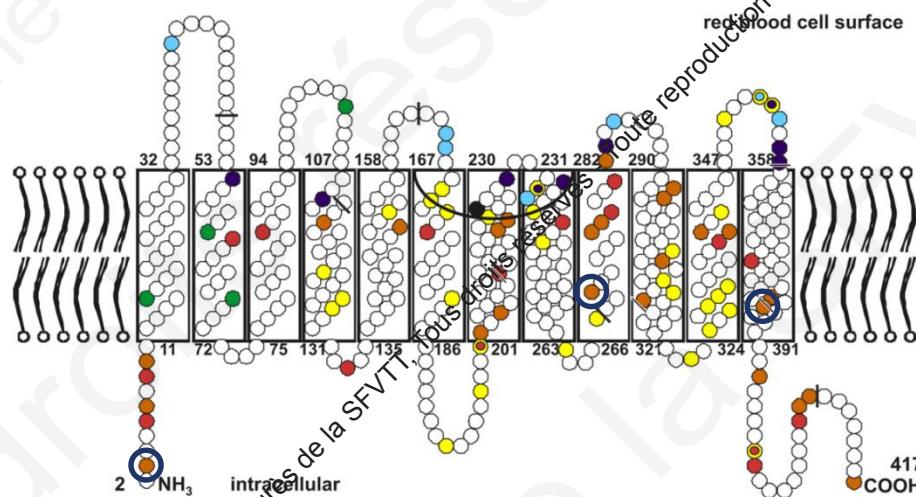
Origines moléculaires diverses

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

D faible

- Substitution(s) nucléotidique(s) : AA **TM** ou **intracellulaires**
- Densité antigénique : **défaut quantitatif**
 - *D* faible type 1 : p.V270G
 - *D* faible type 2 : p.G385A
 - *D* faible type 3 : p.S3C
- Pas d'allo-immunisation



Flegel (2011) *Transfus. Apheres. Sci.*, **44**, 81-91.

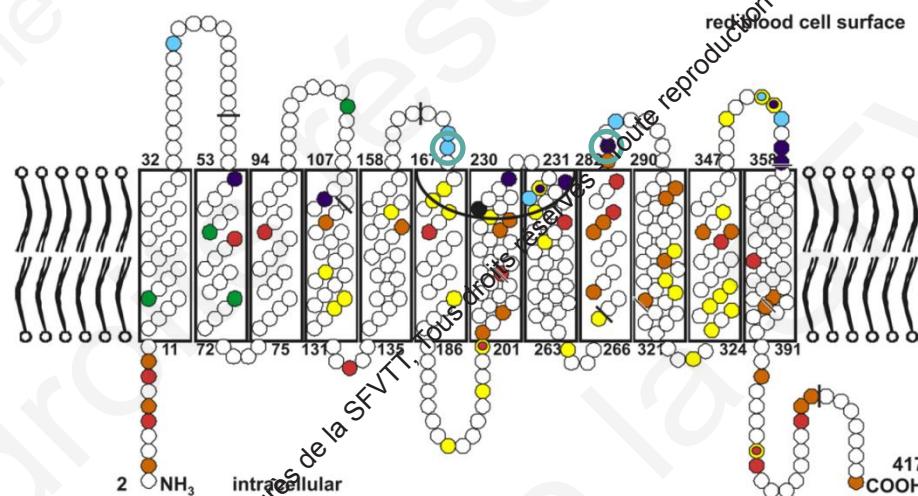
GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- D faible
- D partiel

- Substitution(s) nucléotidique(s) : AA **extracellulaires**
- Structure antigénique : **défaut qualitatif**

- DFW : p.H166P
- DHMi : p.T283I



Flegel (2011) Transfus. Apheres. Sci., 44, 81-91.

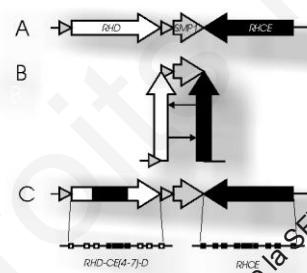
GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- D faible
- D partiel

- Substitution(s) nucléotidique(s) : AA **extracellulaires**
- Structure antigénique : **défaut qualitatif**

- DFW : p.H166P
- DHMi : p.T283I
- Gènes hybrides
 - DIV type 3 : *RHD-CE(6-9)-D*
 - DVI type 1 : *RHD-CE(4-5)-D*



Wagner et al. (2001) *BMC Genet.*, 2, 10.

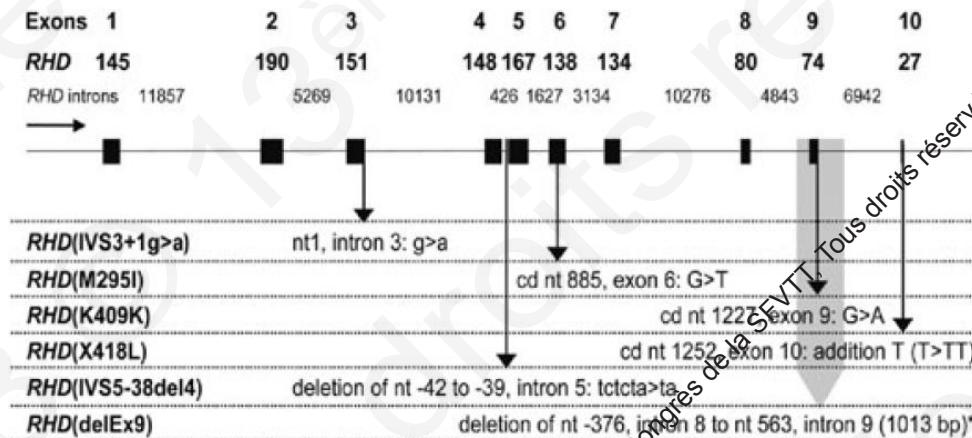
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
L62F	A137V	N152T	T201R	F223V							D1Ia
I60L	S68N	S103P									D1Iib (DIII-7)
L121M	V127A	D127G	N152T								D1Iic
L62P	N152T				D24H						DIVa
				H353W	A354N	E398Q					DIVb
				H353W	A354N						DIV-3
				D350H	G353W	A354N					DIV-4
											DIV-5
											DVa (DV-2)
				F223V	E233Q						DV-1
				E233Q							DVa-4
				F223V	E233Q	V238M					DVa-6
											DVI-1
											DVI-2
											DVI-3
											DVI-4
							T201R	F223V	I342T		DAR
											DBT-1
								F223V	A226P		DBT-2
								M169L	M170R	I172F	DCS-1
											DFR-1
								M169L	M170R	I172F	DFR-2
											DFR-3
											DHAR

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- ➡ D faible
- ➡ D partiel
- ➡ DEL

Très faible expression de l'antigène D(< 200 ; ± partiel)
- Très rares chez les Caucasiens



Körömbégi et al. (2005) Vox Sang., 45, 1561-1567.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

- D faible
- D partiel
- DEL
- D négatif (D-)

- Délétion gène *RHD*
- Population africaine : *RHDΨ*, (C)ce^s...
- Conversion génique, mutation non-sens, site d'épissage

Molecular structure	Allele	Haplotype	Phenotype
	<i>RHCE(1-9)-D</i>	<i>cde</i>	D negative
	<i>RHD-CE(2-9)-D₁</i>	<i>Cde</i>	D negative
	<i>RHD-CE(2-9)-D₂</i>	<i>Cde</i>	D negative
	<i>RHD-CE(2-7)-D₂</i>	<i>Cde</i>	D negative
	<i>RHD-CE(3-7)-D</i>	<i>Cde</i>	D negative
	<i>RHD(Y330X)</i>	<i>Cde</i>	D negative
	<i>RHD(IVS8+1G>A)</i>	<i>Cde</i>	D negative

Wagner et al. (2001) *BMC Genet.*, 2, 10.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Rh

→ Variants CcEe

- Rares chez les Caucasiens, plus fréquents chez les **Africains**
- Variants faux-sens, réarrangements (*RHCE-D-CE*)... :
 - Antigènes partiels : C, c, e...
 - Expression de « *low-frequency antigens* » (LFAs) : V, VS, Go^a, JAL, STEM...
 - Perte de « *high-frequency antigens* » (HFAs) : Hr, Hr^B, CEAG, ceMO...
- Patients drépanocytaires
 - Expression de variants Rhe ⇒ production anti-e
 - Traitement par transfusion

⇒ ↑ difficulté pour trouver des donneurs compatibles

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

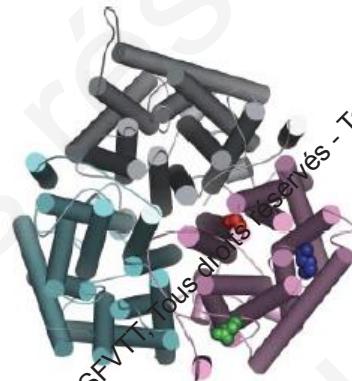
Système Rh

→ D--

- Expression *RHD* ⇒ antigène D
- Pas d'expression des antigènes C, c, E, e

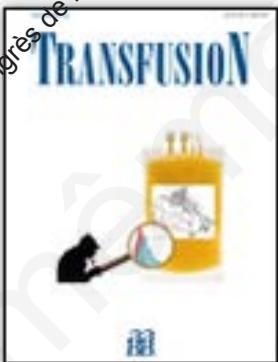
→ Rh_{null}

- « Amorphe » :
 - *RHD* déleté ou non-fonctionnel
 - *RHCE* non-fonctionnel
- « Régulateur » :
 - Défaut d'expression de *RHAG*





Variant screening of the *RHD* gene in a large cohort of subjects with D phenotype ambiguity: report of 17 novel rare alleles



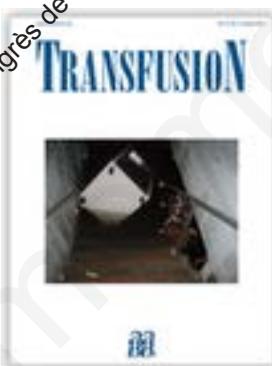
Fichou Y, Le Maréchal C, Bryckaert L, Guerry C, Bénech C, Dupont I, Jamet D, Férec C, Chen JM.

Transfusion
Volume 52, Issue 4, April 2012



Establishment of a medium-throughput approach for the genotyping of *RHD* variants and report of nine novel rare alleles

Fichou Y, Le Maréchal C, Jamet D, Bryckaert L, Ka C, Audrézet MP,
Le Gac G, Dupont I, Chen JM, Férec C.

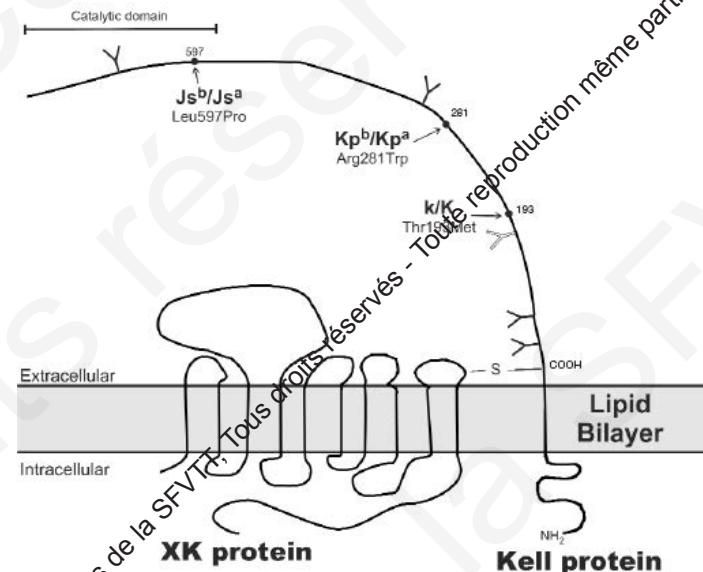


Transfusion
Volume 53, Issue 8, August 2013

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Kell

- Découvert en 1946 – Mme Kelleher
- Polymorphe : 35 antigènes
- Gène KEL (7q34), 19 exons
- Glycoprotéine Kell (732 AA)
 - Metallo (zinc)-endopeptidase
 - Expression :
 - Tissus myéloïdes/lymphoïdes
 - Muscle squelettique
 - Cellules de Sertoli
 - Cerveau



Westhoff and Reid (2000) *Immunohematology*

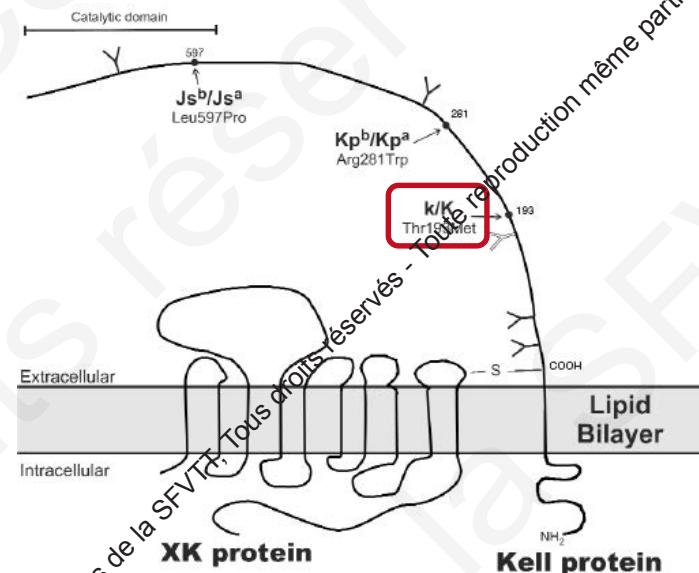
GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Kell

Deux antigènes majeurs k et K

- Antithétiques, codominants
- k/K c.578C>T, p.T193M
- K : très immunogène
- Anti-k : rare
- Fréquence phénotypique :

Phenotype	Causasiens	Africains
K-k+	91,0 %	98,0 %
K+k+	8,8 %	2,0 %
K+k-	0,2 %	Rare



Westhoff and Reid (2000) *Immunohematology*

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Kell

→ Deux antigènes majeurs k et K

- Antithétiques, codominants
- k/K : c.578C>T, p.T193M
- K : très immunogène
- Anti-k : rare
- Fréquence phénotypique :

Phenotype	Causasiens	Africains
K-k+	91,0 %	
K+k+	8,8 %	2,0 %
K+k-	0,2 %	Rare



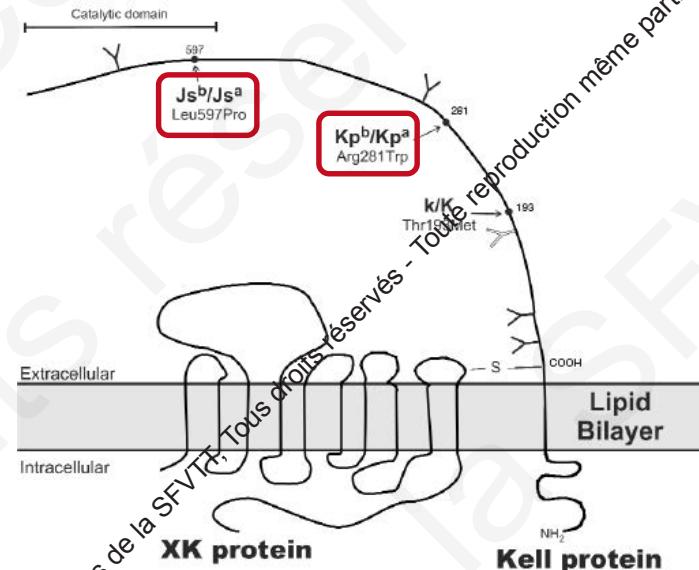
GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Kell

Autres antigènes d'intérêt

- Kp^a/Kp^b : p.W281R
- $Js^{a/b}/Js^{a/b}$: p.F597L
- Anti- $Kp^b/-Js^b$: rare
- Fréquence phénotypique :

Phenotype	Causasiens	Africains
$Kp(a-b+)$	97,7 %	100,0 %
$Js(a-b+)$	100,0 %	80,0 %



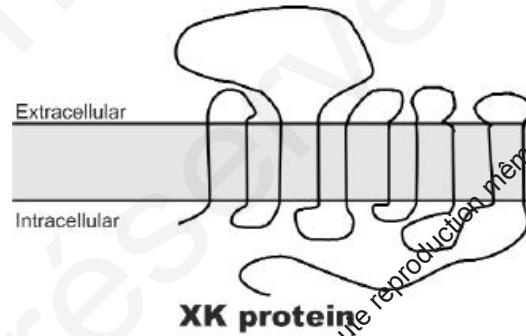
Westhoff and Reid (2000) *Immunohematology*

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Kell

→ Phénotype Kell_{null} (K_0)

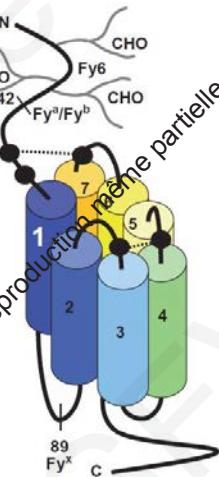
- Pas d'expression de l'antigène Kell
- Variations génétiques :
 - Non-sens
 - Faux-sens
 - Epissage
 - Indels
- Fréquence allélique $K_0 \approx 0,007$
- Pas d'anomalie morphologique RBC
- Patients K_0 : production anticorps anti-Ku si exposition aux antigènes Kell
⇒ risque RTH élevé



GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

- Découvert en 1950, patient hémophile transfusé
- Gène ACKR1 (1q23.2), 2 exons
- Glycoprotéine DARC (336 AA)
« Duffy Antigen Receptor for Chemokines »
- Fonction : récepteur de chimiokines
- Expression
 - Cellules endothéliales
 - Cellules épithéliales (rein, poumon), cervelet (Purkinje)

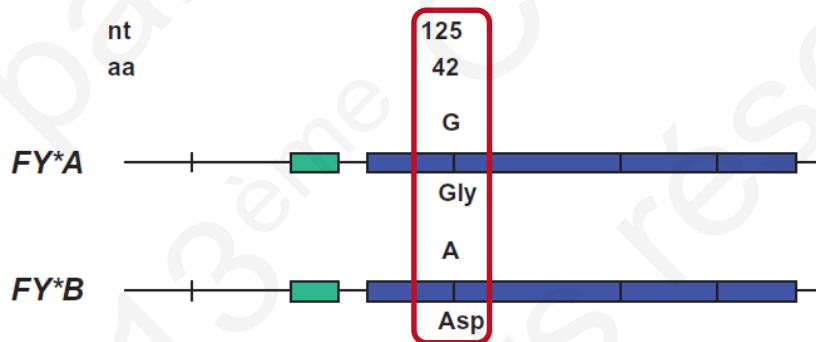


GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

→ Deux antigènes majeurs : Fy^a et Fy^b

- Antithétiques : FY*A/FY*B (c.125G>A, p.G42D)
- Codominants

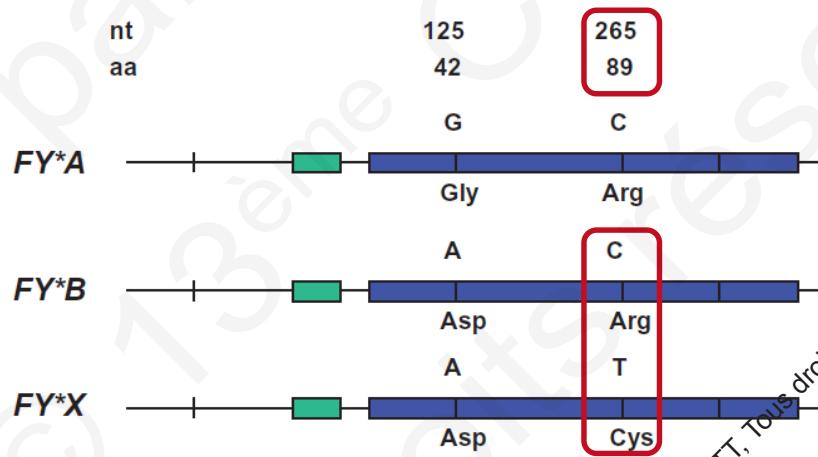


GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

→ Un variant de Fy^b : Fy^x

- Allèle FY^*X : $FY^*B + c.265C>T$ (p.R89C)
- Allèle $FY^*X = FY^*B$ faible $\Rightarrow Fy(b+)^w$, pas d'anti-Fy^x !

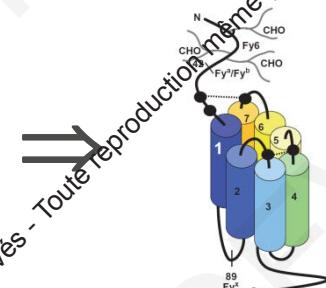
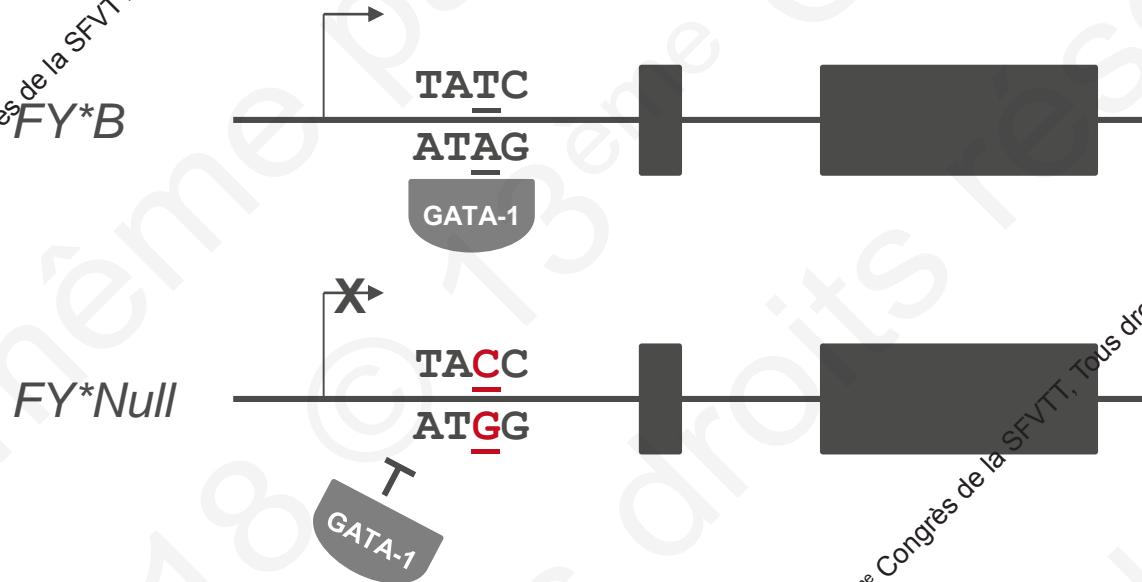


GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

→ Un variant « null »

- Allèle FY^*Null : $FY^*B + c.-67T>C$
- Pas d'expression de protéine DARC dans la lignée érythroïde



GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

Fréquences alléliques/phénotypiques

Phenotype	Genotype %	Allele %		
		Black	White	Chinese
Fy(a+b+)	FY*A/A	0	21	89
	FY*A/Null	4	0	0
Fy(a+b+)	FY*A/B	2	40	10
Fy(a-b+)	FY*B/B	2	39	1
	FY*B/Null	29	0	0
Fy(a-b-)	FY*Null/Null	63	0	0

*FY*X* cannot be distinguished from *FY*B* by this method.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

→ DARC : récepteur de *Plasmodium vivax*

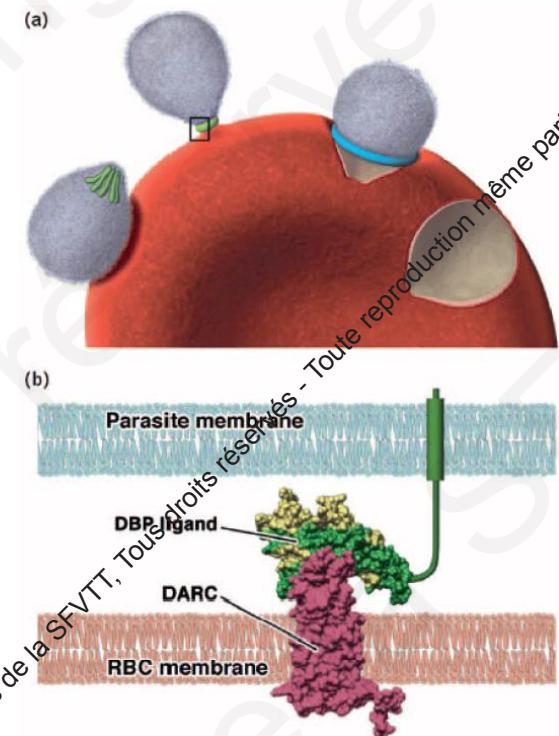
- *P. vivax* → malaria (OMS 2016) :

- 236 millions cas (91 pays) tous parasites confondus
- 445000 décès

- Vecteur : *Anopheles*
- Interaction parasite-érythrocyte
par le domaine N-terminal

⇒ **Pression de sélection**

dans la population africaine

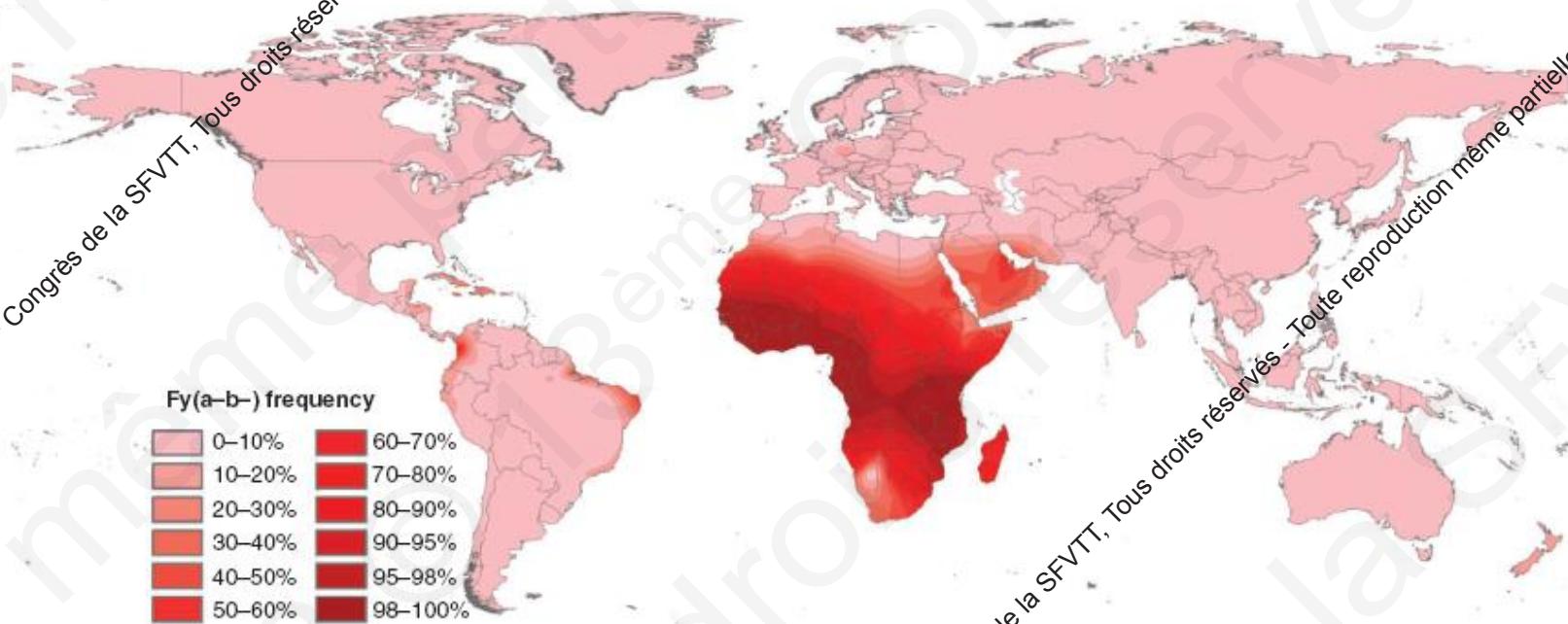


Rowe et al. (2009) Curr. Opin. Hematol.

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

Fréquences phénotypiques Fy_{null} ($Fy(a-b-)$)



Howes et al. (2011) *Nat. Commun.*

GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Système Duffy

→ Risques liés à l'antigène Duffy

- RTH :

- Aggrue/retardée, généralement modérée avec anti-Fy^a, -Fy^b et -Fy3
- Retardée avec anti-Fy5

- MHFN :

- Rare, généralement modérée avec anti-Fy^a
- Un seul cas rapporté avec anti-Fy^b

PUBLICATIONS

→ Séquençage de Nouvelle Génération (NGS)



Next-generation sequencing is a credible strategy for blood group genotyping



Fichou Y, Audrézet MP, Guéguen P, Le Maréchal C,
Férec C.

British Journal of Haematology
Volume 167, Issue 4, November 2014

PUBLICATIONS

→ TITRE



Extensive functional analyses of RHD splice site variants: Insights into the potential role of splicing in the physiology of Rh



Fichou Y, Gehannin P, Corre M, Le Guern A, Le Maréchal C, Le Gac G, Férec C.

Transfusion

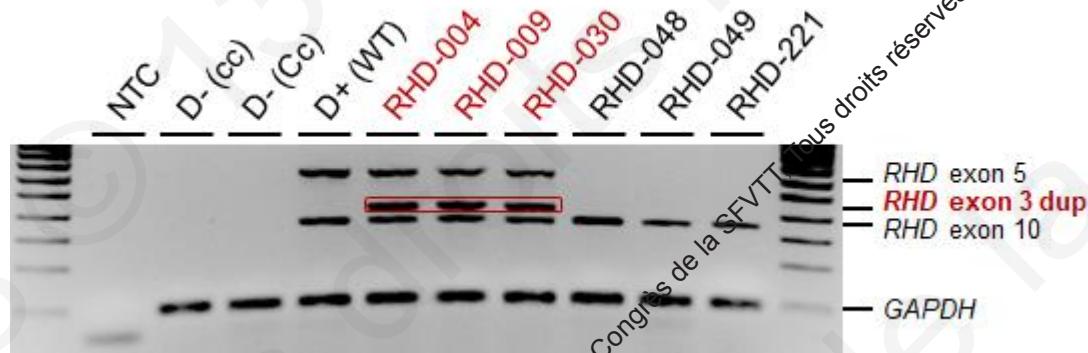
Volume 55, Issue 6pt2 , June 2015

Special Issue on Immunohematology and Blood Groups Genomics

Caractérisation des variants rares / épidémiologie moléculaire

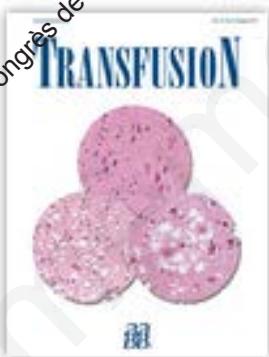
→ Bases moléculaires des variants du système Rh en Inde

- Collaboration/Echanges internationaux
 - NIIH, Mumbai, India Echantillons, phénotypage
 - UMR1078 (Inserm, EFS, UBO) Génotypage, génétique fonctionnelle
- Identification d'un nouveau variant majeur (~60% D faible)
- Mise au point d'un test de génotypage spécifique (Brevet)





First report of Rh(null) individuals in the Indian population and characterization of the underlying molecular mechanisms.



Kulkarni SS, Vasantha K, Gogri H, Parchure D, Madkaikar M, Férec C, Fichou Y.

Transfusion

Volume 57, Issue 8, August 2017

Génotypage donneurs/patients drépanocytaires polytransfusés brésiliens

→ Collaboration : Hemocentro, UNICAMP (Campinas, SP, Brésil)

→ Objectif :

- Création d'une base de données génotypiques « haute-résolution » pour optimiser la transfusion par « *molecular matching* »

→ Stratégie :

- AmpliSeq (BJH, 2014; 18 gènes groupes sanguins) / MiniSeq (Illumina)
- Analyse en cours...

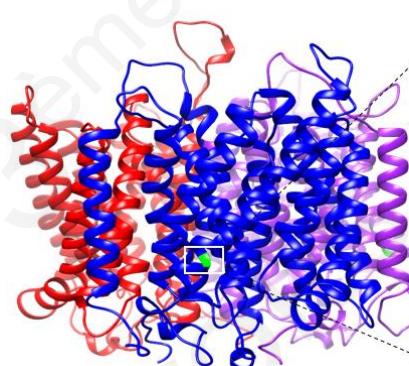


PROJET EN COURS

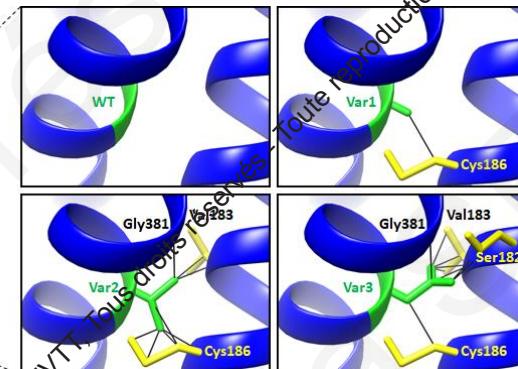
Génétique fonctionnelle : du génotype au phénotype

→ Caractérisation fonctionnelle des variants d'épissage / faux-sens

- Objectif : identifier les mécanismes moléculaires à l'origine de l'expression des variants phénotypiques dans le système Rh



Défaut structural (protéine)



EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

Intérêt du génotypage :

- ➔ -Typage de sujets récemment transfusés
- ➔ -Typage de patients ou de donneurs lorsque les antisérum ne sont pas disponibles
- ➔ -Caractérisation moléculaire des panels pour le typage sérologique
- ➔ -Screening de masse pour les banques de sang rares
- ➔ -Sujets transfusés chroniques (drépanocytoses+++)