Groupes sanguins rares en obstétrique

Dr Thibaut RACKELBOOM

Maternité Aliénor d'Aquitaine

CHU Hôpitaux de Bordeaux

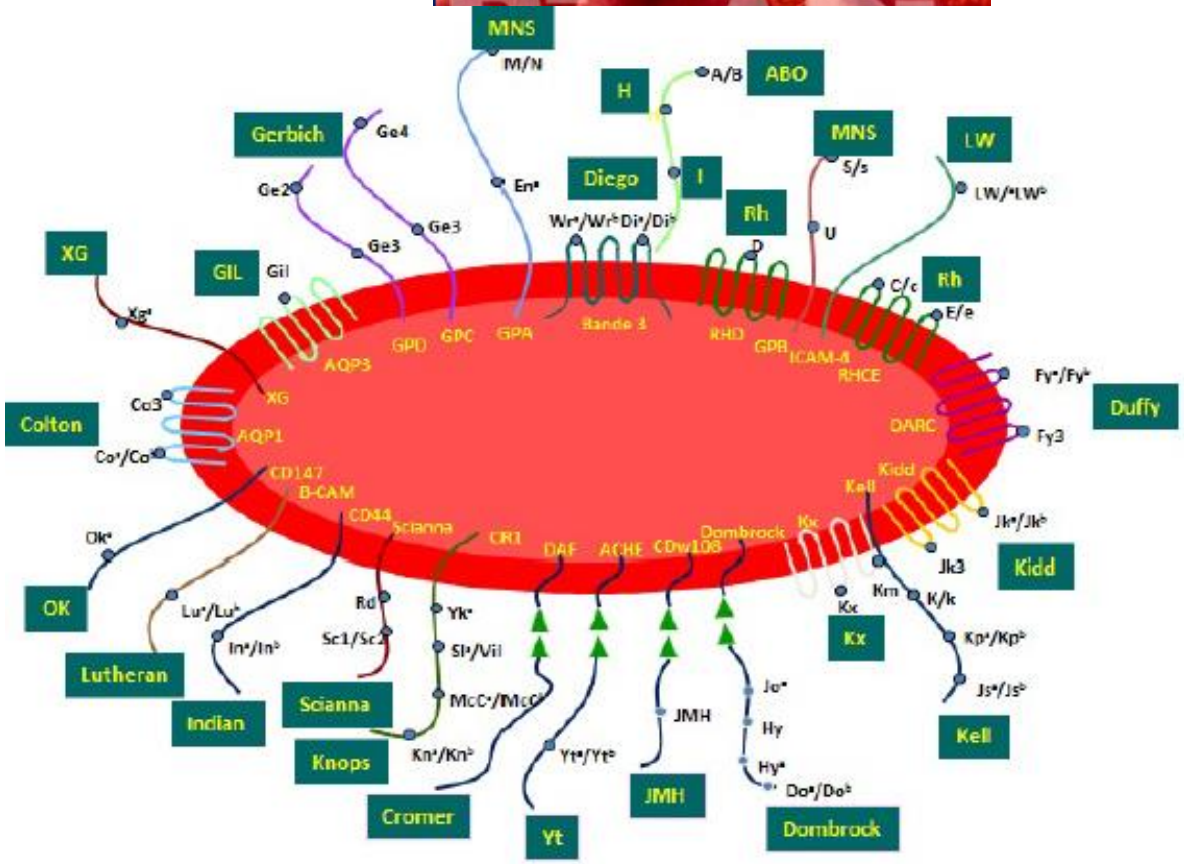
Caro
Club Anesthésie-Réanimation en Obstétrique

Les antigènes de groupe sanguin

- 36 systèmes de groupes sanguins
  - 316 antigènes
  - 40 gènes

- Autres familles d'antigènes
  - 15 Ag de « collections »
  - 17 Ag de la série 700
  - 6 Ag de la série 901

➢ *Total de 354 antigènes érythrocytaires chez l'homme*



N°	Système	Symbole	Gène(s)	Nombre d'Ag	Nombre d'Ag de prevalence élevée
001	**ABO**	ABO	*ABO*	4	0
002	**MNS**	MNS	*GYPA, GYPB, GYPE*	48	9
003	**P1PK**	P1PK	*A4GALT*	3	1
004	**Rh**	RH	*RHD, RHCE*	54	13
005	**Lutheran**	LU	*LU*	22	17
006	**Kell**	KEL	*KEL*	35	24
007	**Lewis**	LE	*FUT3*	6	0
008	**Duffy**	FY	*FY*	5	3
009	**Kidd**	JK	*SLC14A1*	3	1
010	**Diego**	DI	*SLC4A1*	22	3
011	**Yt**	YT	*ACHE*	2	1
012	**Xg**	XG	*XG*	2	1
013	**Scianna**	SC	*ERMAP*	7	5
014	**Dombrock**	DO	*ART4*	10	8
015	**Colton**	CO	*AQP1*	4	3
016	**Landsteiner-Wiener**	LW	*ICAM4*	3	2
017	**Chido/Rodgers**	CH/RG	*C4B, C4A*	9	6
018	**H**	H	*FUT1*	1	1
019	**Kx**	XK	*XK*	1	1
020	**Gerbich**	GE	*GYPC*	11	6
021	**Cromer**	CROM	*DAF*	18	15
022	**Knops**	KN	*CR1*	9	1
023	**Indian**	IN	*CD44*	4	3
024	**Ok**	OK	*BSG*	3	3
025	**Raph**	RAPH	*CD151*	1	0
026	**John Milton Hagen**	JMH	*SEMA7A*	6	6
027	**I**	I	*GCNT2*	1	1
028	**Globoside**	GLOB	*B3GALT3*	2	2
029	**Gill**	GIL	*AQP3*	1	1
030	**Rh-associated glycoprotein**	RHAG	*RHAG*	4	2
031	**Forssman**	**FORS**	*GBGT1*	1	0
032	**Jr**	**JR**	*ABCG2*	1	1
033	**Lan**	**LAN**	*ABCB6*	1	1
034	**Vel**	**VEL**	*SMIM1*	1	1
035	**CD59**	**CD59**	*CD59*	1	1
036	**Augustine**	**AUG**	*SLC29A1*	2	2

Définition réglementaire en France

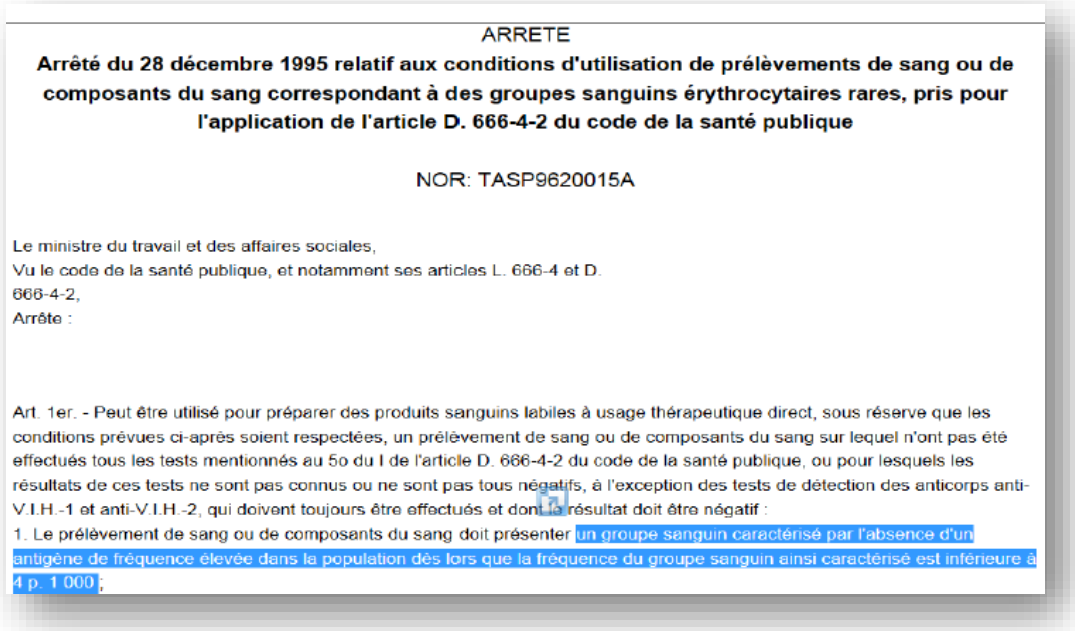
Phénotype considéré comme rare
si difficultés en terme de donneurs potentiels compatibles

Prévalence phénotype < 4/1000

(correspond à l'absence d'un Ag de prévalence >99.6%)

… mais non consensuelle au niveau internationale

> 700 000 sujets d'origine caucasienne en France ont un phénotype rare + plusieurs dizaines de milliers d'origine africaine/antillaise



ARRETE

Arrêté du 28 décembre 1995 relatif aux conditions d'utilisation de prélèvements de sang ou de composants du sang correspondant à des groupes sanguins érythrocytaires rares, pris pour l'application de l'article D. 666-4-2 du code de la santé publique

NOR: TASP9620015A

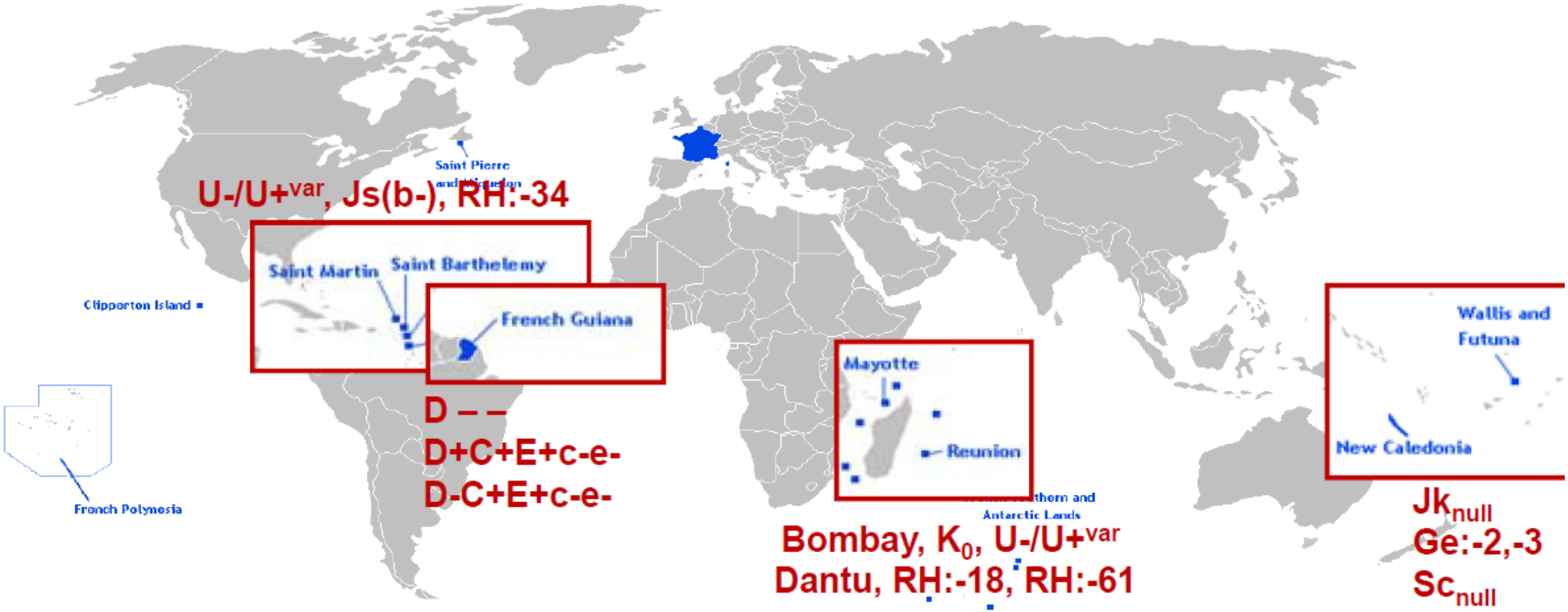
Le ministre du travail et des affaires sociales,
Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 666-4 et D. 666-4-2,
Arrête :

Art. 1er. - Peut être utilisé pour préparer des produits sanguins labiles à usage thérapeutique direct, sous réserve que les conditions prévues ci-après soient respectées, un prélèvement de sang ou de composants du sang sur lequel n'ont pas été effectués tous les tests mentionnés au 5o du I de l'article D. 666-4-2 du code de la santé publique, ou pour lesquels les résultats de ces tests ne sont pas connus ou ne sont pas tous négatifs, à l'exception des tests de détection des anticorps anti-V.I.H.-1 et anti-V.I.H.-2, qui doivent toujours être effectués et dont le résultat doit être négatif :
1. Le prélèvement de sang ou de composants du sang doit présenter un groupe sanguin caractérisé par l'absence d'un antigène de fréquence élevée dans la population dès lors que la fréquence du groupe sanguin ainsi caractérisé est inférieure à 4 p. 1 000 ;

Europe : 30% des sujets avec prise en charge non satisfaisante
USA :7% des demandes de sang rare non honorées

Peyrard T. *Hématologie* 2010
Seltsam. *Transfusion* 2003
Nance. *Vox Sang* 2002 / *ISBT Science series* 2007

Outre-mer


Saint Pierre
U-/U+var, Js(b-), RH:-34
Saint Martin
Saint Barthelemy
French Guiana
Clipperton Island
D – –
D+C+E+c-e-
D-C+E+c-e-
French Polynesia
Mayotte
Reunion
Bombay, K0, U-/U+var
Dantu, RH:-18, RH:-61
Wallis and
Futuna
New Caledonia
Jknull
Ge:-2,-3
Scnull

Le groupe sanguin rare : 2 principaux contextes

- **Absence d'un Ag érythrocytaire de prévalence élevée dans la population générale**
  - sujets dit « **public négatifs** »
  - risque de développement d'un anticorps dirigé contre l'Ag de fréquence élevé « **Ac anti-public** » … et d'impasse transfusionnelle !
  - Classiquement IgG / peut être naturel (IgM), cas du Bombay H:-1
  - Caractère récessif, influence de la consanguinité

- Absence d'expression de plusieurs Ag de prévalence équilibrée dans le même système de groupe sanguin
  - ex. D-c-, D-e-, c-e-
- Absence de plusieurs Ag de fréquences équilibrées dans plusieurs systèmes de groupes sanguins (combinaison phénotypique rare)
  - Ex. O, D+C-E+c+e-, K-, Fy(b-), Jk(b-), s-, Do(a-)

Circonstances de découverte du groupe sanguin rare en maternité

Le **suivi de grossesse** est une des situations de découverte:

- ✓ Détermination systématique du groupe sanguin ABO-Rh et phénotype Rh-Kell
- ✓ Présence d'un Ac (RAI) et phénotype érythrocytaire étendu
- ✓ Pathologie fœtale ou néonatale (si grossesse non suivie)
- ✓ Étude de fratrie

Implications d'un groupe sanguin rare?

1. En l'absence d'anticorps:

   Risque d'immunisation au cours de la grossesse

   Risque d'immunisation en cas de transfusion incompatible

2. En présence d'anticorps

   Risque fœtal: maladie hémolytique fœtale

   - Fonction de la nature de l'Ac (IgG) : Titre/affinité

   - Fonction de l'expression de l'Ag pendant la période fœtale et néonatale

3. Transfusion maternelle difficile

   Disponibilité d'unités rares compatibles

   Fratrie ? Donneurs référencés?

Anticiper l'Hémorragie du Post Partum ?

- 80% des HPP ne sont pas prévisibles !
- Analyse des cas de mortalité maternelle par HPP
  - Retard au diagnostic
  - **Retard à la transfusion**
    - ⇨importance de la rapidité de mise en œuvre
- HPP avérée : évolution vers forme sévère ?

⇨ Nécessité d'organiser une stratégie transfusionnelle pour ces parturientes

Critères décisionnels

Système de groupe sanguin concerné

- Rareté de la ressource
- Si Ac : dangerosité, titre, évolution de ce titre
- Reste du phénotype, éventuels Ac associés à Ac anti-public

Patiente

- Risque hémorragique
- Taux d'Hb
- Compliance

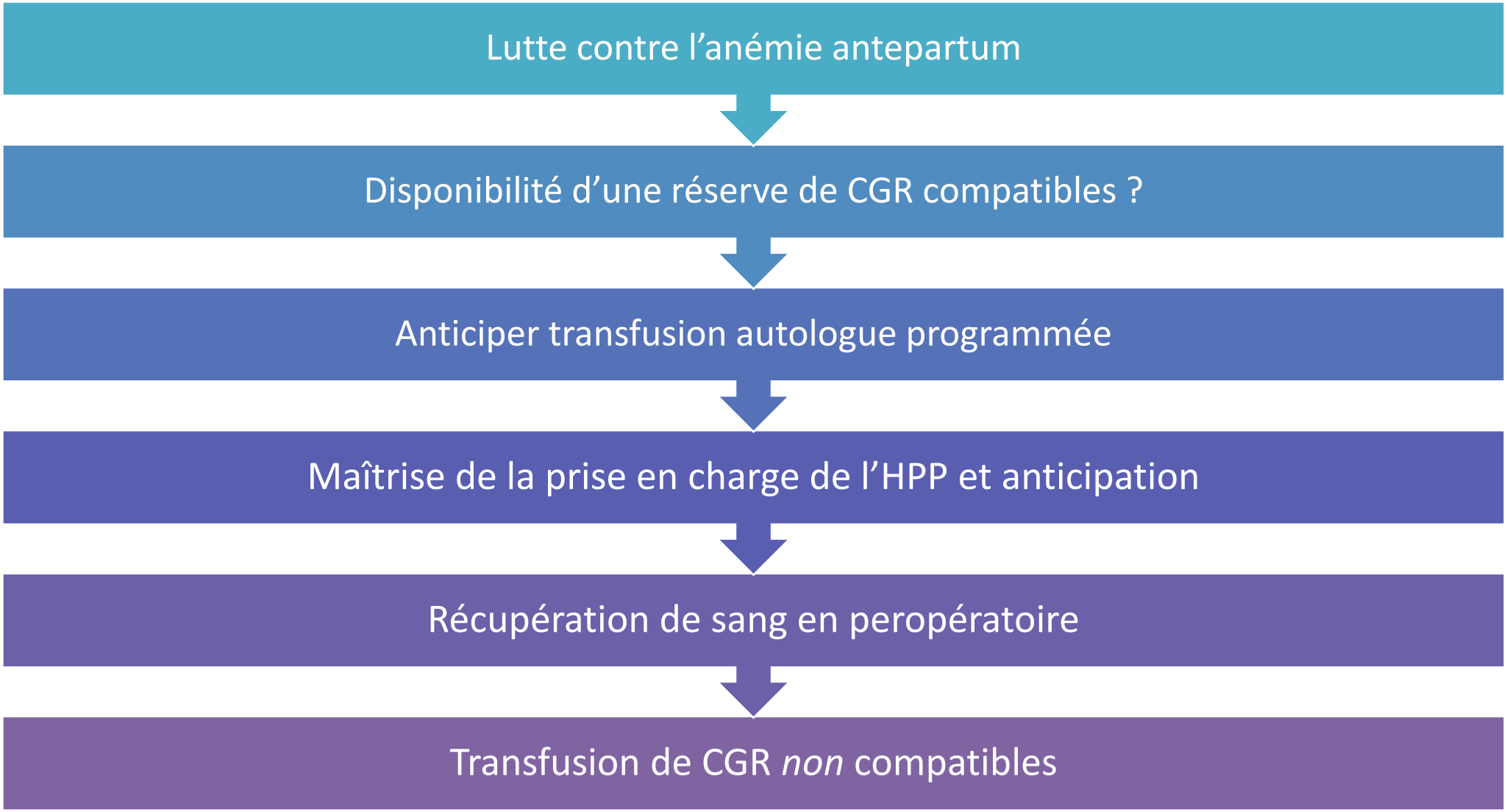
Facteur temps

- Terme au moment de la découverte (délai/accouchement)
- Délai d'obtention de CGR cryoconservés

Disponibilité des produits

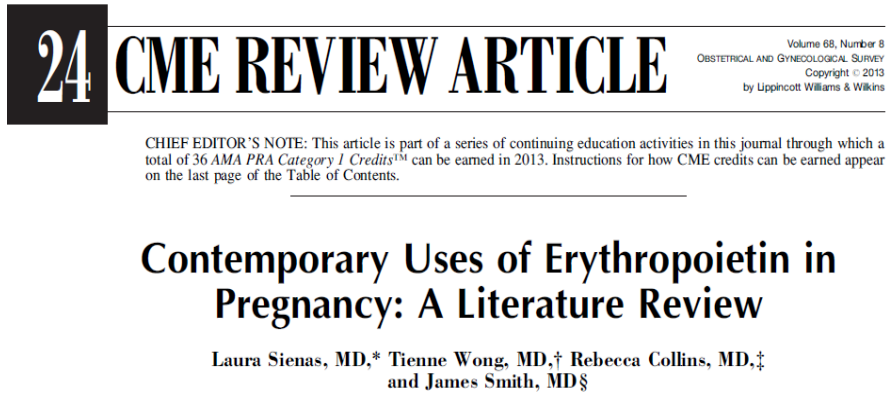
- Disposer de CGR en phase liquide au moment d'accouchement
- Perte de ressources rares, non disponibles pour cas ultérieurs avérés

Stratégie transfusionnelle



Lutte contre l'anémie antepartum

- Apports en **Fer** : voie d'administration selon proximité du terme
  - Per os
  - IV au 3e trimestre (ou avant selon tolérance / sévérité)
- **Erythropoïétine** au besoin
  - Ne passe pas la barrière placentaire
  - Cas publiés (insuffisances rénales) : pas d'effets indésirables



24 CME REVIEW ARTICLE

Volume 68, Number 8
OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY
Copyright © 2013
by Lippincott Williams & Wilkins

CHIEF EDITOR'S NOTE: This article is part of a series of continuing education activities in this journal through which a total of 36 *AMA PRA Category 1 Credits*™ can be earned in 2013. Instructions for how CME credits can be earned appear on the last page of the Table of Contents.

Contemporary Uses of Erythropoietin in Pregnancy: A Literature Review

Laura Sienas, MD,* Tienne Wong, MD,† Rebecca Collins, MD,‡ and James Smith, MD§

As evidenced by numerous case reports, there are several excellent uses for rHuEpo in prenatal care to protect the mother from complications of bleeding during delivery or postpartum hemorrhage. Each case used a slightly different dose of EPO, but there was no dose that seemed to be harmful to the mothers or their fetuses.

⇨ **Objectif d'hémoglobine > 12g** … *seuil Transfusion Autologue*

Disponibilité d'une réserve de CGR compatibles ?

- **Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS)**
  - Fichier national de groupes sanguins rares
  - Etude familiale

- Actuellement 150 spécificités rares répertoriées au CNRGS.

~ 13000 sujets (donneurs et receveurs) répertoriés au sein du registre national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare

~ 6600 unités de sang rares congelées à la Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare (cogérée par l'INTS et l'EFS de l'Ile-de-France).

Disponibilité d'une réserve de CGR compatibles ?

Banque Nationale de Sang de Phénotype érythrocytaire Rare (BNSPR)

- Localisée à Créteil (I-d-F, 94)
- 6500 concentrés **congelés**
  - CGR décongelés valides 7 jours (1j si <2005)

- Temps de **décongélation**

+ temps d'**acheminement**

= environ **2 à 3h** *en région parisienne*

➢ Pour une hémorragie aiguë : Non

➢ Besoin d'une transfusion différée : Oui

Disponibilité d'une réserve de CGR compatibles ?

Banque Nationale de Sang de Phénotype érythrocytaire Rare (BNSPR)

Activité 2008-2013

- 1200 CGR délivrés (dont 4,5% à l'étranger)
- 216 patients
  - 571 épisodes transfusionnels

- 40% des produits délivrés à des patients d'origine africaine/antillaise, dont la plupart drépanocytaires

Disponibilité d'une réserve de CGR compatibles ?

Obtenir des CGR rare en phase liquide

- **Prélever donneurs phénocompatibles** : anticiper suffisamment par rapport à la date présumée de l'accouchement mais permettant la congélation des unités si non utilisées (entre 10 et 20j)
- **Décongélation prévisionnelle** d'unités de phénotype rare avec le risque presque systématique de perdre ces produits précieux :
  - risque d'accouchement avant que les CGR décongelés n'arrivent sur site ou après la péremption.
  - Si stock congelé réalisé par la parturiente en amont ou début de la grossesse, décongélation systématique
  - Pour disposer de ces CGR, travail de sensibilisation lors des grossesses antérieures.

  ⇨ *Plutôt Non si femme enceinte non immunisée / Ac réputés non ou peu dangereux*
- Prélever la parturiente pour **don autologue**

Parfois impossible de disposer de CGR en phase liquide malgré efforts entrepris…

Anticiper transfusion autologue programmée

Don homologue de sang rare

- En fonction de la présence de l'anticorps « anti public » et de sa spécificité, du risque de l'immunisation
- Taux d'Hb minimum: 12 g/dl
- Quand prélever?
  - si trop tôt : CG non utilisables (42j = 6 semaines)
  - si trop tard : anémie lors de l'accouchement

➢ Idéalement à 35-36 SA
et programmer une 2e TAD selon le taux d'Hb

Maîtrise de la prise en charge de l'HPP et anticipation

- Centre adapté
  - EFS
  - Radiologie interventionnelle (embolisation)
  - Réanimation maternelle

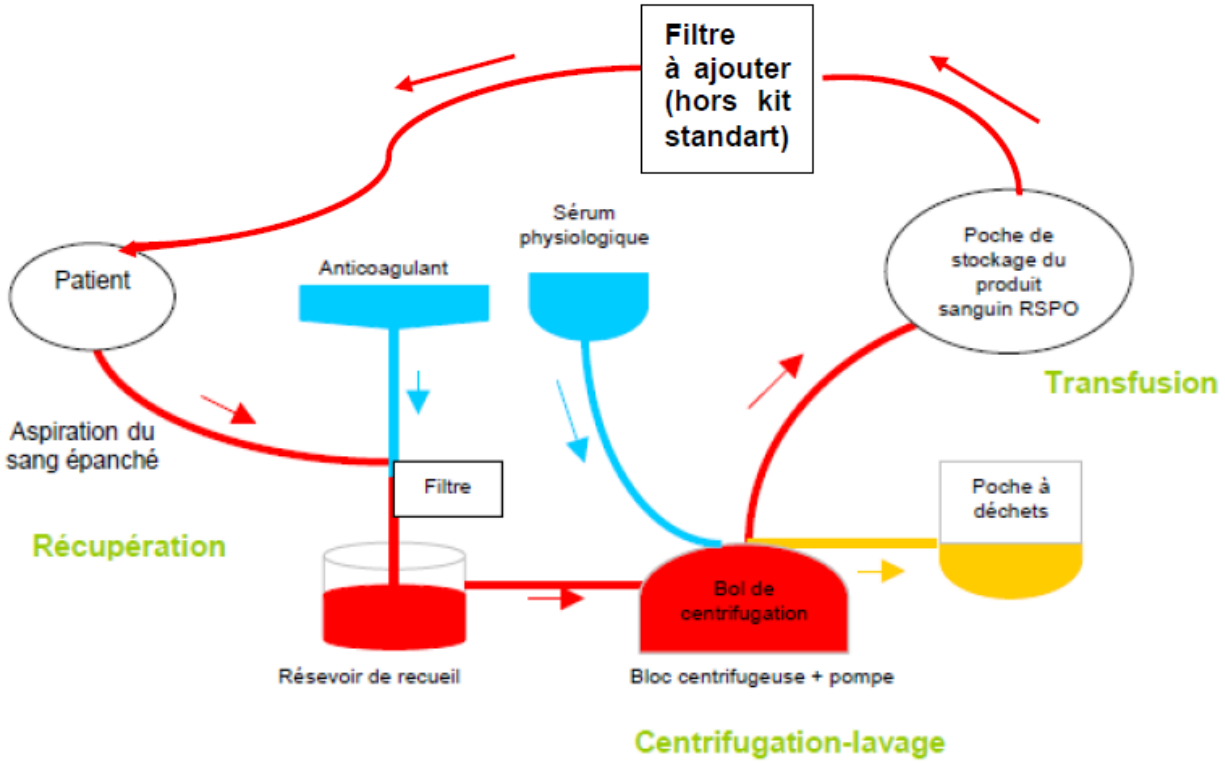
➢ Procédure organisée et anticipée

➢ Surveillance renforcée des pertes sanguines

➢ Anticipation dans l'algorithme (gestes obstétricaux précoces)

Récupération de sang en peropératoire

- Réticences en obstétrique = risques théoriques
  - ELA, immunisation rhésus
- Peu d'études prospectives contrôlées en obstétrique



Rainaldi et al. *Br J Anaesth.* 1998 ; 80:195-8
Elagamy A et al; IJOA 2013; 22:289-93

Nécessite :
- Entraînement des équipes
- Filtre à déleucocyter / filtre 40 µg

C-I :
- *Antiseptique iodés / eau stérile / colle*
- *Sepsis / Phéo*
- *Liquide méconial*

Transfusion de CGR *non* compatibles

- **En l'absence d'Ac :**

  - Risque d'immunisation : futures grossesses compromises

- **En présence d'Ac :**
  - Estimer le risque en fonction du titre /spécificité de l'anticorps
    avis EFS/CNRGS
  - Hémolyse: gravité imprévisible

➢ Possibilité de limiter l'hémolyse post transfusionnelle médicalement?

Transfusion de CGR *non* compatibles

Quelques case reports, aucune étude = niveau de preuve très faible

➢ Objectif : Limiter l'hémolyse post transfusionnelle

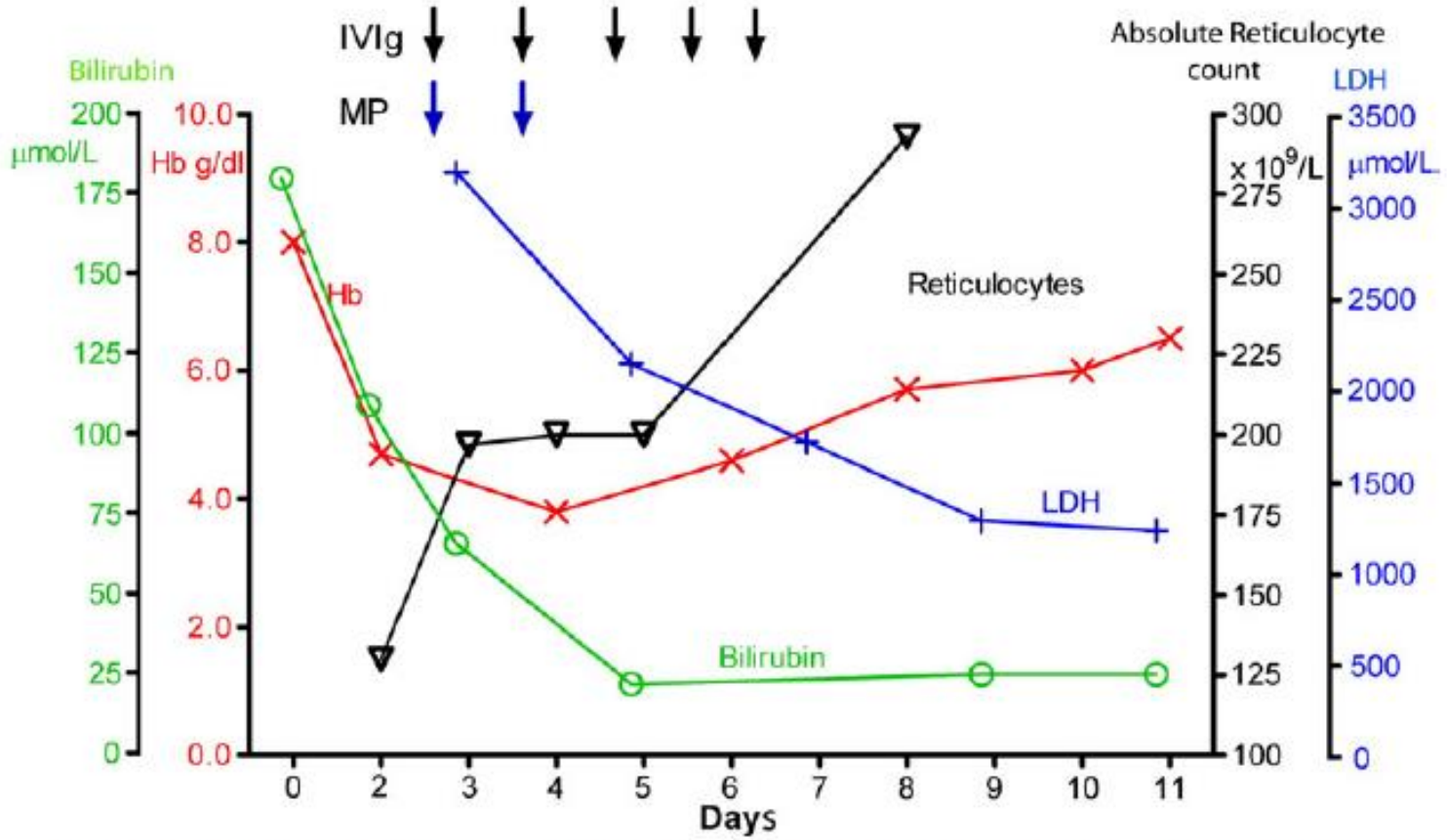
Treatment With Intravenous Immunoglobulin and Steroids May Correct Severe Anemia in Hyperhemolytic Transfusion Reactions ***Nay Win*** *Transfusion Medecine Reviews 2010*

- Patient drépanocytaire, Ac anti-MNS3(S), anti-FY3, anti-JK2(Jkb)
- Hémolyse après transfusion non compatible lors de chirurgie
- Protocole :
  - Méthylprednisolone 500mg
  - Immunoglobulines IV 0,4 g/kg/j

CASE REPORT

Treatment With Intravenous Immunoglobulin and Steroids May Correct Severe Anemia in Hyperhemolytic Transfusion Reactions: Case Report and Literature Review

Nay Win, Smita Sinha, Edmond Lee, and Wendy Mills



Changes in Hb concentration, absolute reticulocyte count, bilirubin, and LDH after treatment with IVIG (immunoglobulines 0.4g/kg/j) and IV methylprednisolone (500mg) (MP).

Nay Win, Transfusion Medicine Reviews 2010

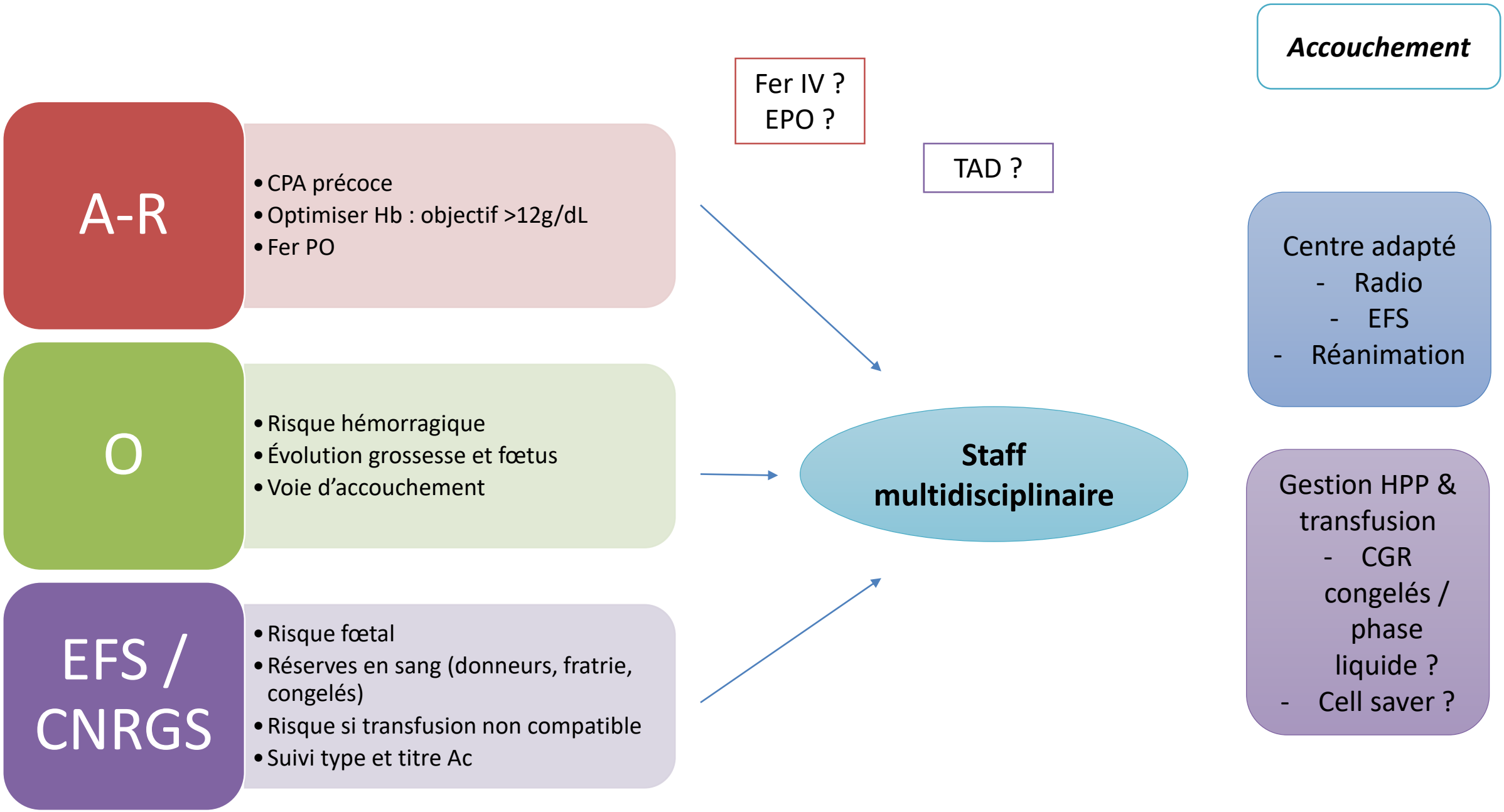
Table 1. Summary of Hyperhemolytic Transfusion Reactions: Serologic Investigations, Intervention with IVIG/Steroids (Response: Pre- and Posttreatment Hb Levels)

Diagnosis/reference	Nature of transfusion reactions/ onset after transfusion	Antibodies detected	Pretreatment Hb level	Intervention (IVIG/steroids)	Posttreatment (d) Hb level
SCD/Win et al[3]	Acute HHTR/5 d	No RBC antibody	41 g/L	IVIG 1 g/kg per day × 2 d Prednisolone 1 mg/kg per day × 7 d	62 g/L (7 d)
SCD/Win et al[6]	(a) History of acute HHTR at 26 wk gestation Received IVIG/steroids/blood Hb increased to 80 g/L	No RBC antibody			
	(b) At 36 wk, gestation Hb dropped to 67 g/L	No RBC antibody	67 g/L	IVIG 0.4 g/kg per day × 5 d No steroids	90 g/L (5 d)
SCD/Win et al[7]	Delayed HHTR/5 d	Anti-Kn[a], anti-S, anti-Jk[b]	35 g/L	IVIG 0.4 g/kg per day × 5 d Methylprednisolone 0.5 g per day × 2 d, 1 g per day × 1 day	61 g/L (3 d)
Severe anemia/ Mota et al[8]	(a) First episode (DHTR)/6 d	Anti-c			
	(b) Second episode acute HHTR/2 d Received 2 RhK cross-matched compatible units Hb dropped to 53 g/L 2 d posttransfusion	Anti-c with no additional antibody			
	(c) Third episode acute HHTR Received genotype cross-matched compatible blood, reacted, discontinued transfusion	Anti-c with no additional antibody	53 g/L	IVIG + steroids (dose not given)	97 g/L
Refractory anemia/ Muro et al[9]	(a) First episode DHTR Hb dropped to 57 g/L 4 d posttransfusion	No RBC antibody			
	(b) Acute HHTR few hours posttransfusion	No RBC antibody Anti HLA (A11 and B35) antibody	57 g/L	IVIG + steroids (dose not given)	Response*

* Signs and symptoms slowly resolved: received HLA-matched I U RBCs 1 week later.

⇨ Concertation multidisciplinaire

- Obstétriciens, Anesthésistes-Réanimateurs, EFS-CNRGS
  - Évaluation du risque obstétrical & fœtal
- Suivi adapté à la grossesse
  - Surveillance clinique, biologique, fœtale
  - Choix du lieu de l'accouchement : plateau technique pour prise en charge précoce, radiologie interventionnelle, EFS
  - Optimisation du taux d'Hb pour l'accouchement : Fer PO/IV, EPO
  - Stratégie d'épargne transfusionnelle : transfusion autologue, cell-saver
  - Structure de délivrance sur place : EFS
- Élaboration d'un protocole consensuel de prise en charge transfusionnel :
  - Produits disponibles
  - Mise en réserve : congelé / phase liquide
  - Protocole en cas de transfusion de sang incompatible


A-R
• CPA précoce
• Optimiser Hb : objectif >12g/dL
• Fer PO
O
• Risque hémorragique
• Évolution grossesse et fœtus
• Voie d'accouchement
EFS / CNRGS
• Risque fœtal
• Réserves en sang (donneurs, fratrie, congelés)
• Risque si transfusion non compatible
• Suivi type et titre Ac
Fer IV ?
EPO ?
TAD ?
Staff multidisciplinaire
Accouchement
Centre adapté
- Radio
- EFS
- Réanimation
Gestion HPP & transfusion
- CGR congelés / phase liquide ?
- Cell saver ?

Prochain CARO

Bordeaux

29 & 30 mai 2020