

disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol*. 2010;63(6):548-51.

[8] Diara JP, Bibrac A, Saint-Martin C, Keclard L, Etienne-Julan M. Intérêt de la prise en charge précoce de la drépanocytose : expérience de la Guadeloupe. In: Girot R, Bégue P, Galactéros F. La drépanocytose. John Libbey Eurotext, 2003. pp. 303-15.

[9] Zohoun LS, Merault G, Reinette P, Rosa J. Politiques de santé et drépanocytose. *Rev Prat*. 1992;42:1873-7.

[10] Mbou FM, Martineau L, Eischen A, Elana G, Dupuis E. Clinical course (ten years) of sickle cell disease in Martinique after neonatal screening. *Arch Pediatr*. 2004;11(1):57-8.

[11] Boukhari R, Perennou V, Carles G. Dépistage néonatal de la drépanocytose dans l'ouest guyanais. Cinquième réunion du comité local de la Société de pathologie exotique Antilles-Guyane. Couplée à la première Journée scientifique du CIC-EC Antilles-Guyane CIE 802 Inserm; 31 octobre 2008, Cayenne. *Bull Soc Pathol Exot*. 2009;102(3):199-205. Disponible à : <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T102-3-3427-7p.pdf>

Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Établissement français du sang

France Noizat-Pirenne (france.noizat-pirenne@efs.sante.fr)^{1,2}, Philippe Bierling¹

1/ Établissement français du sang (EFS) Île-de-France, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
2/ Inserm U955, Créteil, France

Résumé / Abstract

Le traitement transfusionnel reste un élément majeur de la prise en charge thérapeutique de la drépanocytose. Sachant qu'il existe des différences au niveau des groupes sanguins en fonction de l'origine géographique des individus, le traitement transfusionnel peut se heurter à des problèmes d'incompatibilité. En effet, en France métropolitaine, les donneurs sont à près de 95% d'origine européenne, alors que les patients sont très majoritairement d'origine afro-antillaise. Les incompatibilités érythrocytaires peuvent entraîner une cascade de réactions chez le receveur, pouvant dans certains cas mettre en jeu le pronostic vital. L'établissement français du sang œuvre à tous les niveaux de la chaîne transfusionnelle pour optimiser la transfusion des patients, depuis le prélèvement jusqu'à la délivrance des produits sanguins et le suivi post-transfusionnel. La promotion du don de sang, dans les populations de même origine géographique que les patients, est un élément clé pour l'optimisation de la transfusion.

Sickle cell disease and blood transfusion: the strategy of the French Blood Agency

Transfusion remains a major treatment in sickle cell disease (SCD) management. Transfusion in these patients may be difficult to achieve because of the differences in blood groups between the individuals of different ethnic backgrounds, inducing compatibility problems. In metropolitan France, donors are mainly of European descent as compared to patients who are mainly of African descent. Absence of compatibility leads to serious consequences in SCD patients, some of them can be life threatening. The French Blood Agency (EFS) works at all levels of the transfusion process (from donation to delivery of blood products, and post-transfusion monitoring) to optimize transfusion safety in SCD patients. The promotion of blood donation in populations of the same geographical origin as patients is a key element for optimizing transfusion.

Mots-clés / Keywords

Drépanocytose, groupes sanguins, polymorphismes, allo-immunisation, trait drépanocytaire, accidents transfusionnels / Sickle cell disease, blood groups, polymorphisms, alloimmunization, sickle cell trait, transfusion accidents

Introduction

La transfusion sanguine demeure un traitement essentiel de la maladie drépanocytaire. En 2010 en Île-de-France, si l'on se réfère au logiciel médico-technique de l'Établissement français du sang (EFS)¹, 1 500 patients ont été transfusés une ou plusieurs fois, ce qui correspond à l'utilisation de près de 18 000 concentrés de globules rouges (CGR). Ce chiffre est cependant sous-estimé car un certain nombre de patients ne sont pas renseignés comme drépanocytaires, et d'autres sont transfusés avec des CGR par des dépôts conventionnés des établissements de soins, non reliés au logiciel de l'EFS.

La transfusion permet de traiter les symptômes de la maladie, mais aussi de prévenir des complications, notamment la vasculopathie cérébrale chez les enfants [1]. Du fait du nombre croissant de malades, de l'augmentation des indications transfusionnelles et des effets secondaires observés (*cf. infra*), la transfusion des patients drépanocytaires est devenue un véritable enjeu de santé publique.

Au travers de ses missions, l'EFS est un partenaire majeur de la prise en charge thérapeutique

de la drépanocytose. L'EFS organise la collecte et la qualification biologique des dons de sang, prépare les CGR, réalise les examens pré-transfusionnels des patients, choisit et distribue les CGR les plus compatibles, réalise les échanges transfusionnels², surveille le bon déroulement des transfusions² et enfin développe des axes de recherche en lien étroit avec la problématique transfusionnelle des patients.

L'EFS, au travers de ses actions et de ses métiers, exerce en permanence un travail d'optimisation de la sécurité transfusionnelle des patients drépanocytaires.

Caractéristiques de la transfusion des drépanocytaires

Les problèmes majeurs de la transfusion au cours de la drépanocytose concernent la surcharge en fer et les réactions hémolytiques post-transfusionnelles [2]. La transmission d'agents infectieux, risque extrêmement faible, ne présente aucune particularité liée à la pathologie du receveur.

Les hémolyses post-transfusionnelles constituent l'accident le plus grave. Elles sont caractérisées par la destruction des GR transfusés.

Cet accident peut mettre en jeu le pronostic vital et avoir des conséquences sur le cours de la maladie drépanocytaire. La cause essentielle de ces hémolyses est la production par le patient d'anticorps dirigés contre les globules rouges du donneur. On parle d'allo-immunisation. Celle-ci est beaucoup plus fréquente chez les patients drépanocytaires, car il existe des différences importantes de groupes sanguins entre des donneurs, d'origine essentiellement européenne en France métropolitaine, et des patients d'origine africaine ou antillaise [3].

Pour diminuer l'incidence de l'allo-immunisation et ses conséquences, il serait important de pouvoir transfuser à ces patients des CGR provenant de donneurs de même origine géographique, car c'est parmi leurs dons que se trouveront les unités de sang les plus compatibles. Il existe malheureusement, pour différentes raisons, un déséquilibre entre les besoins et les ressources en sang provenant de donneurs natifs de ces régions. L'EFS a donc une politique active de promotion du don vis-à-vis des populations africaines et antillaises.

Enfin, les équipes des laboratoires de routine de l'EFS, ainsi que les équipes de recherche, mettent tout en œuvre pour diminuer l'allo-immunisation et ses conséquences.

¹ <http://www.dondusang.net>

² À l'exception des transfusions réalisées dans des unités d'aphérèse thérapeutique.

L'allo-immunisation post-transfusionnelle des patients drépanocytaires : conséquence du polymorphisme des antigènes de groupes sanguins

La caractéristique du système immunitaire est de combattre tout intrus reconnu comme étranger par l'organisme. Le globule rouge exprime à sa surface un ensemble de molécules appelées antigènes et regroupées en groupes sanguins. Il existe près de 30 groupes sanguins. Chaque groupe est caractérisé par des antigènes qui sont présents ou absents à la surface du globule rouge, en fonction des individus, mais aussi en fonction de leur origine géographique. Le groupe ABO, le plus connu, comporte deux antigènes, A et B, qui déterminent selon leur absence ou leur présence le groupe ABO de l'individu. Les sujets de groupe A expriment uniquement l'antigène A, les sujets de groupe B uniquement l'antigène B, les sujets de groupe AB, à la fois l'antigène A et l'antigène B ; enfin, les sujets de groupe O n'expriment ni A ni B.

Les fréquences des groupes ABO varient peu en fonction des populations ; cependant, le groupe B est plus fréquent chez les Afro-Antillais que chez les Caucasiens. Les différences sont plus marquées pour d'autres groupes, tels les groupes Rhésus (RH), Duffy (FY), Kidd (JK) et MNS.

Ainsi, pour le groupe RH, on décrit 5 antigènes principaux qui peuvent ou non être exprimés à la surface du globule rouge : l'antigène D ou Ag RH1 (communément appelé facteur Rhésus), les antigènes C, E, c et e. La fréquence de l'expression de l'antigène D est de 85% dans la population européenne, et un peu plus élevée dans les populations afro-antillaises.

Les différences majeures concernent surtout les antigènes C et E, fréquemment exprimés dans la population européenne et peu exprimés chez les Africains et Antillais. Ainsi, le groupe (ou phénotype) RH commun dans la population européenne est D+C+E-c+e+, le groupe RH commun en Afrique subsaharienne est D+C-E-c+e+. Ce dernier phénotype est ainsi présent chez 50 à 75% des individus d'origine afro-antillaise, alors que sa fréquence est de moins de 2% chez les individus d'origine européenne [4]. Si l'on transfuse à un patient du sang de donneur européen, il y a donc de fortes chances de lui apporter l'antigène C. Le

patient pourra réagir en produisant des anticorps vis-à-vis de cet antigène, appelés anti-C. Ces anti-C, par des mécanismes divers, peuvent alors détruire (on parle d'hémolyse) les GR transfusés en se fixant sur l'antigène C du GR du donneur.

Pour les groupes FY, JK et MNS, les antigènes Fy^a, Jk^b et S sont fréquemment exprimés par les donneurs d'origine européenne et peu fréquemment exprimés par les patients d'origine afro-antillaise, d'où la fréquence des anticorps correspondants chez les patients et des hémolyses post-transfusionnelles associées. Ces disparités sont encore aggravées par l'existence d'antigènes variants et affaiblis (*cf. infra*).

L'hémolyse, par conflit entre le GR du donneur *via* ses antigènes et l'anticorps du receveur, peut se manifester cliniquement par une absence de rendement transfusionnel, mis en évidence par un taux d'hémoglobine qui n'augmente pas après la transfusion. Fréquemment, la destruction des GR du receveur (hémolyse) se traduit par un accident grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Agir sur l'allo-immunisation des patients drépanocytaires et ses conséquences grâce à la promotion du don

La promotion du don au sein des populations d'origine africaine et antillaise est une mission importante à laquelle l'EFS doit répondre pour augmenter les possibilités de transfuser des CGR compatibles avec le patient (tableau).

On observe que, pour toutes les catégories d'âge, 40 à 50% des patients étaient transfusés pour la première fois en 2010. Parmi les patients, 40% reçoivent de 1 à 3 CGR, correspondant probablement à un seul épisode transfusionnel, alors que plus de 30% reçoivent plus de 10 CGR/an. Les besoins des patients sous protocole transfusionnel sont en croissance régulière depuis 3 ans. Enfin, dans la tranche 0 à 5 ans, deux fois plus de patients ont été transfusés en 2010 qu'en 2009.

En termes de communication, l'EFS propose maintenant des brochures expliquant la drépanocytose aux donneurs, et la nécessité de donner son sang pour ces patients lorsque les donneurs sont africains ou antillais. Au niveau régional, l'EFS Île-de-France a monté une exposition dédiée à la transfusion au cours de la drépanocytose, sous forme de six panneaux sur pied. Cette exposition

peut être mise à disposition des associations de patients mais aussi de toute autre entité qui en ferait la demande. Enfin, l'EFS Île-de-France participe aussi aux actions de SOS-Globi³, dont la section 94 siège à son Conseil d'établissement.

L'EFS développe la recherche sur les mécanismes de l'allo-immunisation et en ingénierie cellulaire

L'EFS s'investit dans la compréhension des réactions immuno-hématologiques après transfusion au cours de la drépanocytose. Trois axes sont développés :

- le premier axe, développé par les équipes de l'EFS Alpes-Méditerranée, de l'EFS Île-de-France et de l'EFS Martinique, concerne la mise en évidence et la caractérisation des variants d'antigènes de groupes sanguins ;

- le deuxième axe concerne les mécanismes de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, et est développé par l'EFS Île-de-France et l'EFS Bourgogne-Franche-Comté ;

- le troisième axe concerne l'étude des mécanismes des hémolyses au décours des transfusions, pour permettre la mise en œuvre des traitements adaptés à ces accidents gravissimes et, bien sûr, de les prévenir. Cet axe est développé par l'EFS Île-de-France.

Via ses activités d'ingénierie cellulaire, l'EFS étudie enfin la possibilité de développer des thérapies de grade clinique à base de cellules mésenchymateuses pour traiter l'ostéonécrose, complication grave de la drépanocytose.

Des développements sont aussi réalisés au niveau de l'expansion *ex vivo* de progéniteurs de globules rouges, pour permettre à plus long terme de pallier l'absence de certains sangs très rares, indispensables pour la transfusion de certains patients drépanocytaires [5].

Le trait drépanocyttaire est-il un obstacle au don de sang ?

Une caractéristique des donneurs d'origine afro-antillaise est la fréquence du trait drépanocyttaire, qui correspond à l'état de porteur sain du

³ SOS Globi : Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques (<http://www.sosglobi.fr>)

Tableau Consommation de concentrés de globules rouges (CGR) par les patients drépanocytaires en Île-de-France, selon l'âge et le nombre de CGR transfusés, 2009-2010 / **Table** Consumption of packed red cells (PRC) from sickle cell patients in Ile-de-France, by age and number of PCR transfusions, 2009-2010

Classe d'âge	Patients transfusés en 2010	Patients déjà transfusés en 2009	1 à 3 CGR		4 à 6 CGR		7 à 10 CGR		>10 CGR		>59 CGR		Total CGR
			Patients (N)	Total CGR (N)	Patients (N)	Total CGR (N)	Patients (N)	Total CGR (N)	Patients (N)	Total CGR (N)	Patients (N)	Total CGR (N)	
0-5 ans	235	121 (51,5%)	164	239	27	125	24	209	20	248	0	0	821
6-9 ans	181	116 (64,1%)	94	153	21	99	13	108	53	1046	0	0	1 406
10-15 ans	154	96 (62,3%)	64	128	23	103	15	133	51	1360	1	75	1 799
16-25 ans	352	218 (61,9%)	107	216	66	323	36	299	121	3384	22	1 707	5 929
26-81 ans	573	319 (55,7%)	170	352	122	599	63	548	204	5183	14	1 102	7 784
Total (%)	1 495	870 (58,2%)	599 (40,1%)	1 088 (6,1%)	259 (17,3%)	1 249 (7,0%)	151 (10,1%)	1 297 (7,3%)	449 (30,0%)	11 221 (63,3%)	37 (2,5%)	2 884 (16,3%)	17 739

Source : EFS Île-de-France

gène de la drépanocytose, ou état d'hétérozygotie. En Martinique, 10% des donneurs de sang sont des porteurs sains. Les fréquences varient selon l'origine précise des individus. Le trait drépanocytaire ne représente pas une contre-indication au don de sang car la fonctionnalité des GR de ces donneurs est quasi identique, en termes de transport de l'oxygène, à celle de GR de donneurs ne portant pas le trait drépanocytaire.

Il n'en reste pas moins que ces CGR issus de donneurs hétérozygotes posent deux problèmes.

Le premier concerne les difficultés de déleucocytation des CGR. La déleucocytation des produits sanguins labiles (PSL) est obligatoire en France depuis 1998. Cette technique consiste à éliminer les globules blancs présents dans les produits, vecteurs de certains agents infectieux (comme, par exemple, le cytomégalo virus) et favorisant certaines réactions d'intolérance à la transfusion. L'étape de filtration peut être incomplète ou ne pas aboutir avec des CGR issus de donneurs hétérozygotes, du fait d'une adhérence des GR au filtre et d'un bouchage complet ou partiel de ceux-ci. Une étude réalisée en Île-de-France a montré que près de 30% des CGR issus de donneurs hétérozygotes bouchaient les filtres, ce phénomène étant fréquemment récurrent pour l'ensemble des dons d'un même donneur.

Le second problème concerne l'évaluation du rendement transfusionnel chez le patient, déterminé par le pourcentage d'hémoglobine A apporté par le produit sanguin et le pourcentage d'hémoglobine S du patient, sachant que les CGR issus de GR hétérozygotes contiennent jusqu'à 40% d'hémoglobine S.

Il est important de préciser qu'en l'état actuel de nos pratiques, le trait drépanocytaire n'est pas un obstacle au don de sang. En revanche, il faut se poser la question de sa recherche sur les dons de sujets originaires d'un groupe ethnique à forte prévalence du trait, afin d'éviter la perte du CGR lors du processus de préparation. Il conviendra alors de ne pas prélever en GR les donneurs hétérozygotes, ceux-ci pouvant être dirigés vers le don de plaquettes ou de plasma. L'EFS a engagé une réflexion sur ce sujet. La

détermination du trait chez les donneurs pourrait, de plus, présenter un avantage en termes de santé publique, en permettant à des porteurs qui s'ignorent de prendre en compte leur statut d'hétérozygote dans le cadre d'un conseil génétique.

Une mission nationale : la Banque de sang rare

Parmi les groupes sanguins, il en existe une catégorie appelée « groupes sanguins rares ». Ces groupes sont caractérisés par l'absence, au niveau des GR, d'un antigène exprimé par l'ensemble de la population, de telle sorte que la fréquence de ce groupe est inférieure à 1/4 000 dans la population générale.

Lorsqu'un sujet avec un sang rare, caractérisé par exemple par l'absence de l'antigène X, est transfusé avec des CGR ordinaires, il recevra systématiquement du sang dont les GR expriment cet antigène X, avec à chaque transfusion la possibilité de faire un anti-X et d'hémolyser les GR transfusés. Dans la population afro-antillaise, il existe un certain nombre de spécificités rares pour lesquelles la transfusion est encore plus complexe, car ces spécificités rares sont totalement absentes du pool des donneurs d'origine européenne.

Pour pallier le risque lié aux sangs rares, l'EFS conserve plus de 5 000 CGR rares congelés à -80°C au niveau de la Banque nationale de sang de phénotype rare de l'EFS de l'Hôpital Henri Mondor, à Créteil. Cette activité est le fruit d'une collaboration entre l'EFS qui gère les CGR (congélation, décongélation, stockage), et le Centre national de référence des groupes sanguins, qui gère le fichier des donneurs et receveurs de sang rare.

Pour les patients drépanocytaires, cette banque de sang congelé présente un intérêt majeur puisque près de la moitié des CGR congelés correspondent à des sangs rares de la population afro-antillaise.

Conclusion

L'EFS s'engage de manière active dans l'amélioration de la prise en charge transfusionnelle des patients atteints de drépanocytose. Son plan

institutionnel de sécurité sanitaire, élaboré dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance 2010-2013 signé avec l'État, reconnaît que cette prise en charge est un véritable enjeu de santé publique et précise que l'EFS doit : (i) améliorer la prise en charge transfusionnelle des patients (protocoles transfusionnels adaptés) par une meilleure connaissance de leur polymorphisme avec la mise en place d'outils de génotypage adaptés, et par l'étude des allo-immunisations, des hyperhémolyses, des inefficacités transfusionnelles et des surcharges martiales ; (ii) assurer leurs besoins spécifiques en CGR par une évaluation des besoins, le développement d'outils de recrutement adaptés, l'amélioration de la connaissance phénotypique de ces donneurs (autorisation d'identification dans les fichiers de l'EFS, génotypage en qualification biologique des dons), une réflexion sur la préparation et l'utilisation du sang issu des hétérozygotes A/S et l'organisation de réserves de produits cryoconservés.

Remerciements

Nous remercions le Dr Anne François, responsable de l'Unité de régulation des approvisionnements de l'EFS Île-de-France, pour avoir extrait et commenté les données de la consommation des CGR par les patients drépanocytaires.

Références

- [1] Adams RJ, Brambilla D; Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2769-78.
- [2] Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ, Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion*. 2001;41(3):323-8.
- [3] Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moehr J, *et al*. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1990;76(7):1431-7.
- [4] Noizat-Pirenne F. Particularités immunohématologiques dans les populations africaines et antillaises. Implications transfusionnelles. *Transfus Clin Biol*. 2003;10(3):185-91.
- [5] Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec PY, *et al*. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood*. 2011;118(19):5071-9.