



**Dr Thierry Peyrard**

**EFS Ile-de-France, Directeur du Département National de Référence en  
Immuno-hématologie et Sang Rare**

**Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS)**

# ACTUALITÉS EN IMMUNO-HÉMATOLOGIE

Journée de formation romande

Organisée par le Service Régional Neuchâtelois et Jurassien  
de Transfusion Sanguine CRS (SRNJTS)

Vendredi 5 novembre 2021

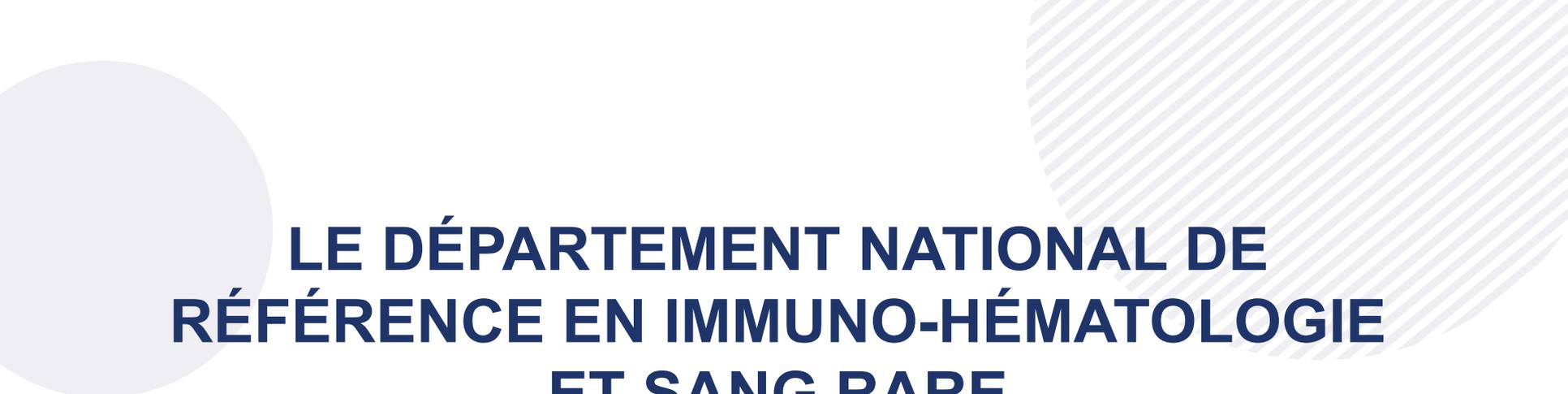


**Dr Thierry Peyrard**

**Absence de conflits/liens d'intérêt au regard du  
contenu de cette présentation**

# PRÉSENTATION

- ➔ **Présentation du Département National de Référence en Immuno-hématologie et Sang Rare de l'EFS**
- ➔ **Quelques situations/questions pratiques**
- ➔ **Mise à jour 2021 pour les antigènes et systèmes de groupes sanguins**
- ➔ **Exemples de la récente découverte de deux nouveaux systèmes de groupes sanguins par nos équipes**



**LE DÉPARTEMENT NATIONAL DE  
RÉFÉRENCE EN IMMUNO-HÉMATOLOGIE  
ET SANG RARE**

**DEUX SERVICES :**

**CNRGS**

**&**

**BANQUE NATIONALE DE SANG DE  
PHENOTYPE RARE (BNSPR)**

# LE CNRGS

- ➔ **Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins**
- ➔ **35 collaborateurs**
- ➔ **Créé à la fin des années 60**
- ➔ **Laboratoire national de référence en immuno-hématologie**
- ➔ **Rattaché à l'INTS en 1993 puis à l'EFS Île-de-France le 1<sup>er</sup> janvier 2021 (suite à la dissolution de l'INTS)**



**CNRGS  
Site EFS Île-de-  
France "Bouvier"**



# LES 4 LABORATOIRES DU CNRGS

## Laboratoire #1

Laboratoire d'immuno-hématologie spécialisée

Sérologie (anticorps)  
Groupes sanguins rares  
et variants  
Biologie moléculaire  
Programme sang rare

## Laboratoire #2

Recherche et  
développement  
(Inserm/Université de  
Paris)

Caractérisation de  
nouveaux groupes  
sanguins et de leur  
fonction

## Laboratoire #3

Production du panel  
national de référence  
d'hématies-tests pour  
l'identification d'anticorps  
anti-érythrocytaires  
(dispositif de deuxième  
intention)

## Laboratoire #4

Biothèque nationale de référence en immuno-hématologie

# IMMUNO-HÉMATOLOGIE SPÉCIALISÉE

**Résolution et prise en charge des cas les plus complexes d'incompatibilité entre donneurs et receveurs de globules rouges**

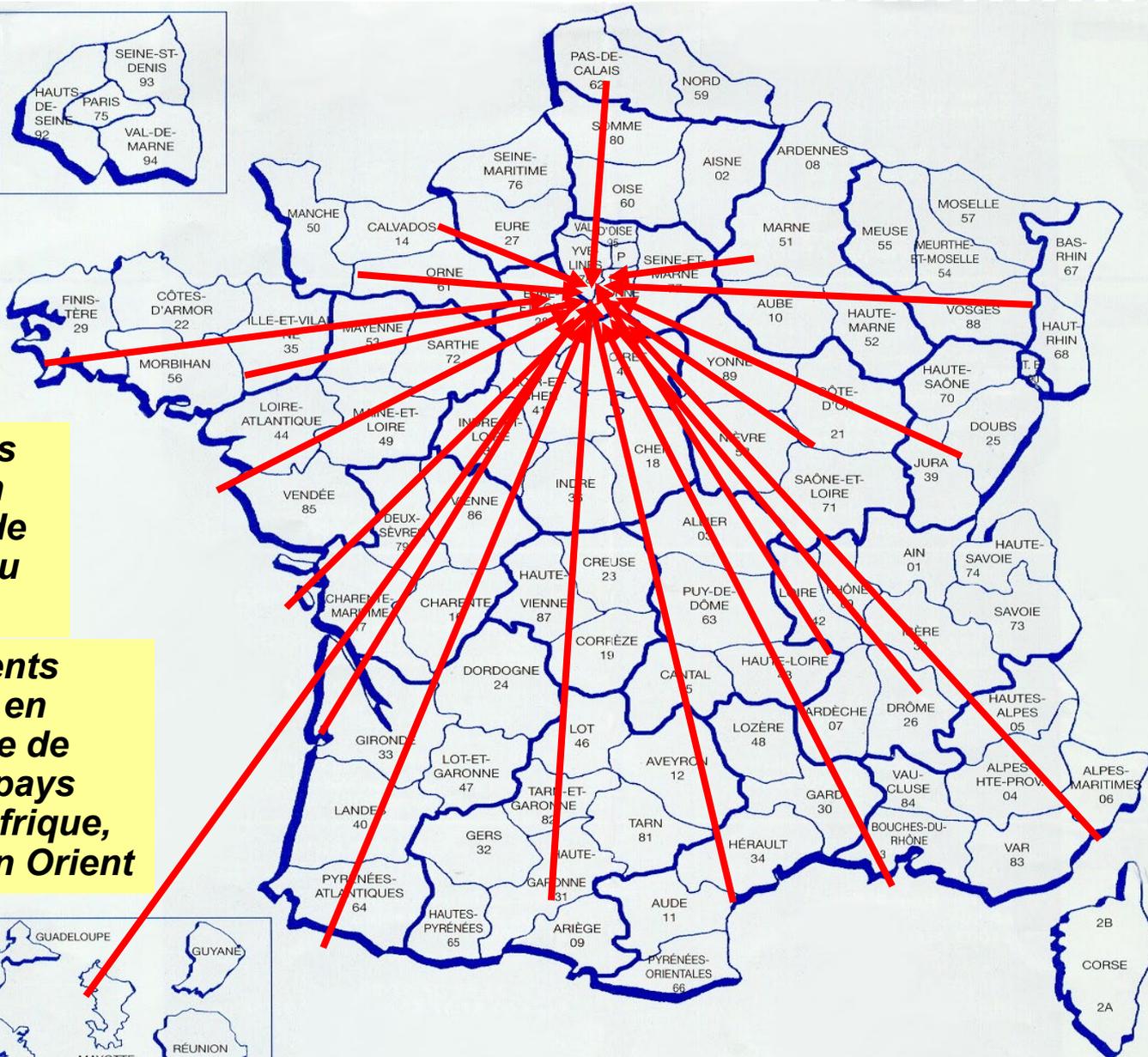
## Sérologie

- Anticorps dirigés contre les globules rouges du donneur
- Variants de groupes sanguins
- Groupes sanguins rares

## Biologie moléculaire

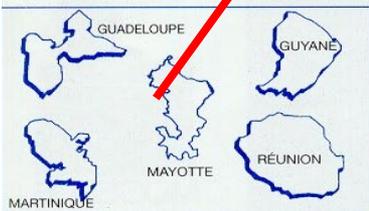
Etude des groupes sanguins au niveau de l'ADN

**~2000 dossiers complexes par an**



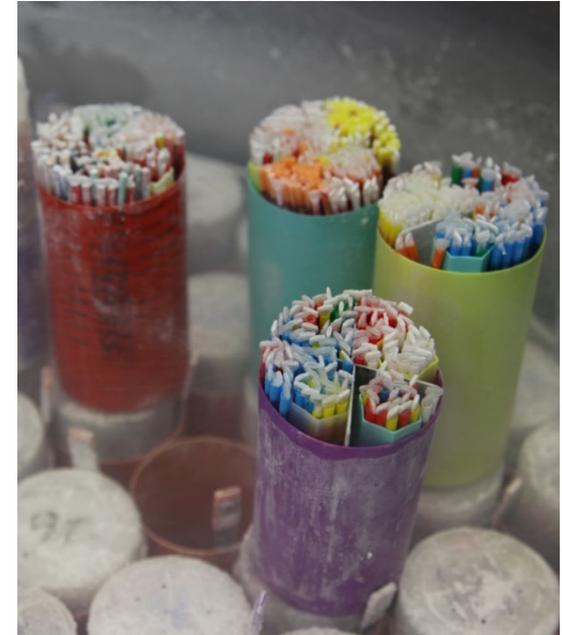
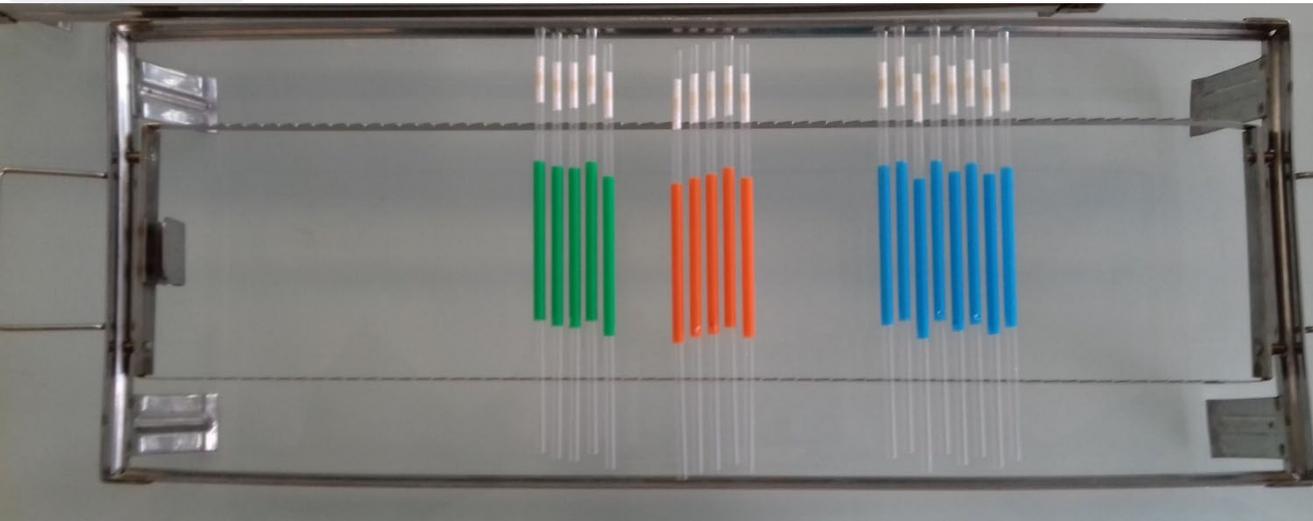
**Prélèvements sanguins en provenance de l'ensemble du territoire**

**Prélèvements sanguins en provenance de nombreux pays européens, Afrique, Canada, Moyen Orient**



# BIOTHÈQUE NATIONALE DE RÉFÉRENCE

~ 700 000 paillettes congelées de globules rouges rares, en azote liquide (16 000 sujets)



~ 200 sources d'anticorps rares d'origine humaine (-80°C)

**=> Ressources essentielles pour la résolution des cas complexes**

# LE PANEL NATIONAL DE RÉFÉRENCE D'HÉMATIES-TEST DU CNRGS

Préparation du panel national de référence d'hématies tests  
(14 cellules minimum, panel d'identification des anticorps anti-érythrocytaires)

Donneurs de sang à usage non thérapeutique





# ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

Édité le 2021/06/08

## PANEL NATIONAL DE RÉFÉRENCE D'HÉMATIES-TESTS DU C.N.R.G.S.

LOT 2021-23

2021/06/07

2021/06/28

REF 51005 CE 0459

Identité patient:

N° Donneur	N° Gr	RH							KEL				FY		JK		LE		MNS				P			LU			DO		YT		CO		XG	Informations complémentaires	RÉSULTATS			
		D1	C2	E3	c4	e5	C <sup>w</sup> 8	K1	k2	Kp <sup>a</sup> 3	Kp <sup>b</sup> 4	Fy <sup>a</sup> 1	Fy <sup>b</sup> 2	Jk <sup>a</sup> 1	Jk <sup>b</sup> 2	Le <sup>a</sup> 1	Le <sup>b</sup> 2	M1	N2	S3	s4	P1	Lu <sup>a</sup> 1	Lu <sup>b</sup> 2	19	Do <sup>a</sup> 1	Do <sup>b</sup> 2	Yt <sup>a</sup> 1	Yt <sup>b</sup> 2	Co <sup>a</sup> 1	Co <sup>b</sup> 2	Xg <sup>a</sup> 1								
33200	1	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+						
33284	2	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+								
36641	3	0	0	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	0	+	0	+									
30176	4	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+								
27902	5	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+								
12260	6	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+									
42954	7	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
36575	8	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	0	0	0	0				
10876	9	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+				
39110	10	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	+				
33473	11	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	0	W						
10357	12	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	+	+				
43374	13	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
39037	14	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+								
10701	15	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+							



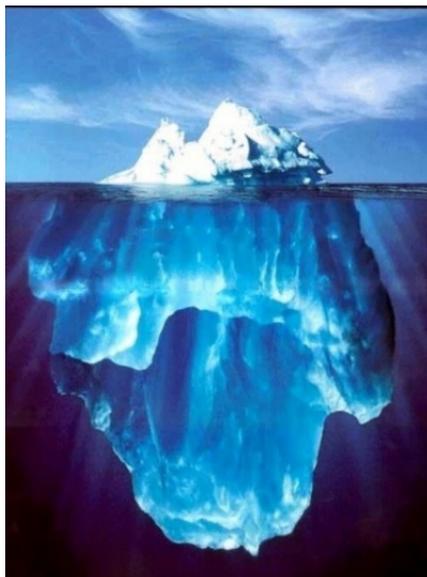
Toutes ces hématies de groupe **ABO:-1,-2,-3 (O)** sont:  
*négatives* pour les antigènes **DI3, KEL6, MNS9, SC2**  
*positives* pour les antigènes **GE2, GLOB1, KEL7, VEL1** sauf mention particulière  
 Réactivité des antigènes **S** = forte **W** = faible

**E.F.S.**  
 20 avenue du Stade de France, 93218 Saint Denis  
 Tél : 01 55 93 95 00 ; Fax : 01 55 93 95 03

Email : [panelcnrgs@efs.sante.fr](mailto:panelcnrgs@efs.sante.fr)

# AUTRES MISSIONS DU CNRGS

➔ **Maintien du Registre National de Référence des sujets présentant un groupe sanguin rare : environ 17 000 personnes**



**Environ 1000 000 de sujets en France présenteraient un groupe sanguin rare !**

Peyrard T & al. Hématologie 2010

# ENREGISTREMENT DES SUJETS DE GROUPE RARE AU CNRGS

**Chaque sujet (donneur ou patient) nouvellement confirmé au CNRGS comme ayant un groupe sanguin rare reçoit un courrier explicatif et un document spécial de type carte individuelle**

**Centre National de Référence  
pour les Groupes Sanguins**

**C.N.R.G.S.**

(arrêté ministériel du 20.06.1985 - J.O. du 26.06.1985)

**CARTE INDIVIDUELLE**

**Phénotypes et/ou Génotypes  
érythrocytaires rares**

(Extrait du fichier national des phénotypes érythrocytaires rares)

**CNRGS : 20, rue Bouvier**  
BP 79 - 75522 Paris Cedex 11  
**Tél. : 01 55 25 12 12 (24 h/24)**  
Fax : 01 55 25 12 03  
E-mail : [cnrgs@ints.fr](mailto:cnrgs@ints.fr)

# Phénotypes et/ou Génotypes érythrocytaires rares

(document personnel)

Nom: B

Prénom: T

Sexe: M

Date de naissance

Lieu de naissance

Adresse personnelle

GRUPE ABO: 1,-2,3,-4 (A2)

**Phénotype : RH:-1,-2,-3,-4,-5**

Génotype : RHAG\*01N.02/\*01  
(543delT)

Anticorps:

Correspondant

Monsieur le Docteur BOURGNE  
EFS VALENCE  
72 avenue du Dr Paul Santy  
26000 VALENCE France

## Phénotype érythrocytaire

RH					KEL				FY		JK		LE		
1	2	3	4	5	8	1	2	3	4	1	2	1	2	1	2
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	+	-		
MNS					P	LU		DO	YT		CO	XG			
1	2	3	4		1	1	2	1	2	1	2		1		
+	+	-	-	W											

Génotype

Document établi le 2021/11/04 à 15:05:49

Dr T. PEYRARD

Dr V. THONIER

Dr B. CHAMI

Dr C. HYON

Allèle 1

*RHAG\*01N.01*

c.154\_157delinsGA

Exon 2

p.Pro52Aspfs\*57

Cherif-Zahar B et al. Candidate gene acting as a suppressor of the RH locus in most cases of Rh-deficiency. Nat Genet **1996**;12(2):168-73

Allèle 2

*RHAG\*01N.19*

c.543delT

Exon 4

p.Phe181Leufs\*5

Vrignaud C, et al. Confirmation of a compound heterozygous status for the RHAG gene in a Rh null subject of the regulator type. Vox Sang **2018**;113 (Suppl.1):260 [abstract]

Vous présentez **un groupe sanguin rare** de type :

## Rh nul

Ceci nécessite des précautions particulières en cas de transfusion sanguine .

Afin que nous puissions assurer votre sécurité transfusionnelle, il importe :

- **De donner régulièrement votre sang (merci de bien vouloir présenter à chacune de ces occasions cette lettre et le document personnel joint).**
- **De prévenir votre médecin traitant, et en cas d'hospitalisation, le personnel médical susceptible de vous prendre en charge (médecin anesthésiste en particulier) en présentant ces documents.**
- De faire rechercher (sous réserve de votre accord) ce même groupe sanguin rare chez vos frères et sœurs. Nous pouvons vous orienter le cas échéant vers des laboratoires en mesure de réaliser ce type d'examen de biologie spécialisée.
- De nous communiquer tout changement de coordonnées : adresse postale, adresse de courriel, numéro de téléphone (domicile, portable, professionnel).

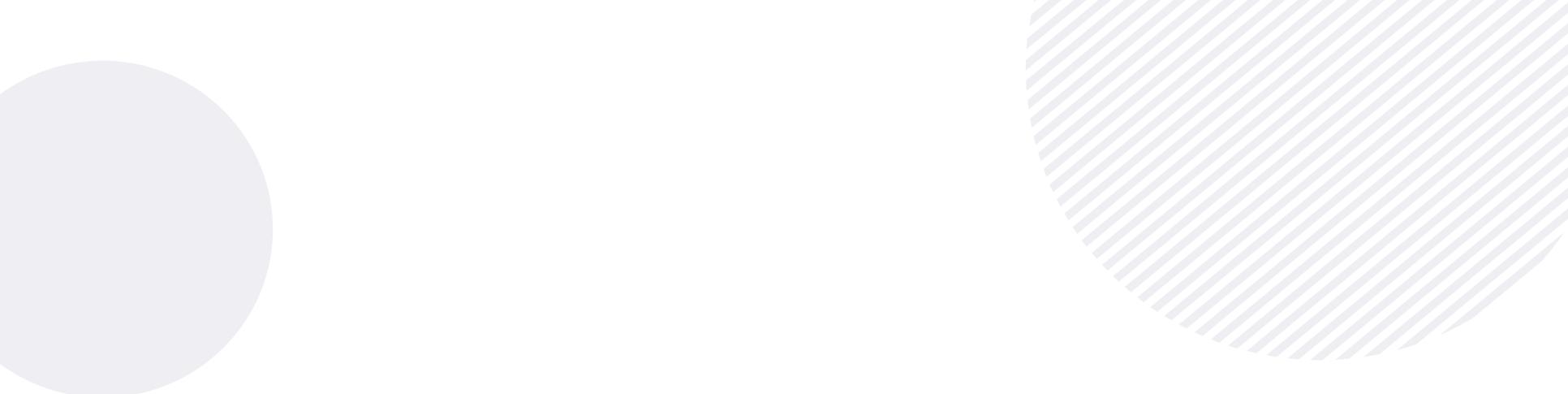
Nous vous joignons un **document personnel** mentionnant les particularités de votre groupe sanguin rare que nous vous conseillons de **conserver sur vous en permanence. Ce document complète mais ne remplace pas l'éventuelle carte de groupe sanguin en votre possession.**

Si vous constatez sur ces documents des éléments qui vous paraissent erronés, nous vous remercions de bien vouloir nous contacter.

Nous sommes à votre disposition pour toute précision ou renseignement complémentaire que vous souhaiteriez obtenir.

# LA BANQUE NATIONALE DE SANG DE PHÉNOTYPE RARE (BNSPR)

- ➔ Environ 7800 CE issus de 1600 donneurs différents
- ➔ Probablement la banque de sang rare la plus riche et diversifiée au monde
- ➔ Congélation du sang à  $-80^{\circ}\text{C}$
- ➔ Durée de vie des CGR jusqu'à 30 ans



# SITUATIONS/QUESTIONS PRATIQUES

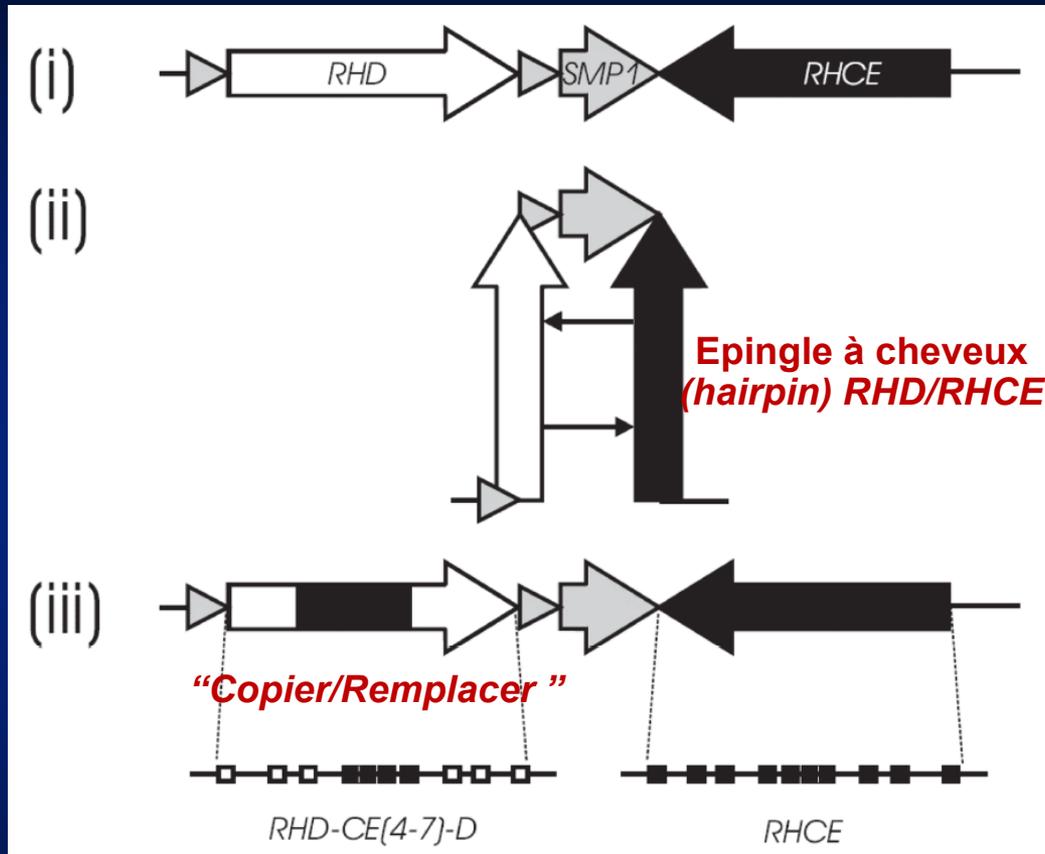
# CAS N°1

**Vous mettez en évidence chez un sujet d'origine africaine le phénotype suivant :**

**D-C+E-c+e+**

**Qu'en pensez-vous ?**

# CONVERSION GÉNIQUE



Orientation  
opposée  
des gènes  
*RHD* et  
*RHCE*

Flegel WA. *Transfus Apher Sci* 2011 44(1):81–91

⇒ Facilite l'apparition de variants RhD et RhCE lors de la méiose

⇒ Enorme diversité allélique, en particulier chez les sujets originaires d'Afrique sub-saharienne (les plus anciennes au niveau génétique)

# HAPLOTYPE CODANT POUR LE PHÉNOTYPE RARE RH:-34

## Haplotype (C)ce<sup>S</sup> type 1

**RHD**

**RHCE**

1006T

733G

48C

Allèle hybride *RHD-CE-D* sur  
une base d'allèle *RHD\*DIIIa*

*RHD\*DIIIa-CE(4-7)-D*

Pas d'antigène D

« C » faible et partiel

*RHCE\*ce<sup>S</sup>* ou *RHCE\*ce48C,733G,1006T*

c partiel

e partiel

Perte de l'antigène public RH34  
(due à la mutation 1006T)

**Pas d'antigène C au niveau génétique !**

# CAS N°1

## Phénotype D-C+E-c+e+ chez un sujet d'origine africaine

- Si génotype  $(C)ce^S$  type 1/ $(C)ce^S$  type 1  $\Rightarrow$  groupe rare RH:-34 (Hr<sup>B-</sup>)  
~10% des D-C+E-c+e+ d'origine africaine sont RH:-34
- Si génotype  $(C)ce^S$  type 1/ $dce$   $\Rightarrow$  phénotype C partiel  
>50% des D-C+E-c+e+ d'origine africaine sont C partiel

Même phénotype érythrocytaire apparent pour homozygotes et hétérozygotes !

C pas toujours affaibli  $\Rightarrow$  Biologie moléculaire indispensable



## CAS N°2

**Vous mettez en évidence chez une patiente d'origine européenne le phénotype suivant :**

**D-C+E-c-e+**

**Qu'en pensez-vous ?**

**Recommandez-vous un test indirect à l'antiglobuline pour la recherche du phénotype D faible ?**

**Recommandez-vous le contrôle du phénotype D- par un test de biologie moléculaire ?**

## CAS N°2

Etude du CNRGS (Babinet J et al. *Transfus Clin Biol* 2017 (Suppl.) [abstract])

- Patients D-C+E-c-e+
  - ✓ 28% ont un gène *RHD*
  - ✓ 20% ont un gène *RHD* fonctionnel, codant pour un phénotype D faible (17%) ou D partiel (3%)
  - ✓ La plupart des phénotypes D faible sont des D faible de type 1 (*RHD\*809G*)

## CAS N°2

Etude du CNRGS (Babinet J et al. *Transfus Clin Biol* 2017 (Suppl.) [abstract])

- Donneurs D-C+E-c-e+

- ✓ 11% ont un gène *RHD*

- ✓ 7% seulement ont un gène *RHD* fonctionnel, codant pour un phénotype D faible (5,5%) ou D partiel (1,5%)

- ✓ Tous les phénotypes D faible sont différents du type 1, 2, 3 (DEL, D faible type 10, D faible type 94...)

## CAS N°2

**Résultats très différents entre donneurs et receveurs !**

**Réactifs moins sensibles pour les receveurs que les donneurs**

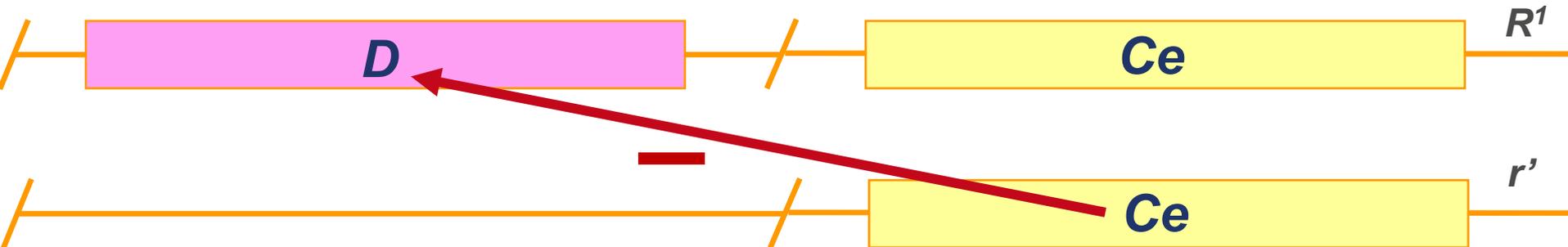
**D'où provient ce problème de sensibilité analytique pour ce phénotype apparemment D-C+E-c-e+ qui est en fait D+ ?**

**=> Effet Ceppellini**

# CAS N°2

## Effet Ceppellini

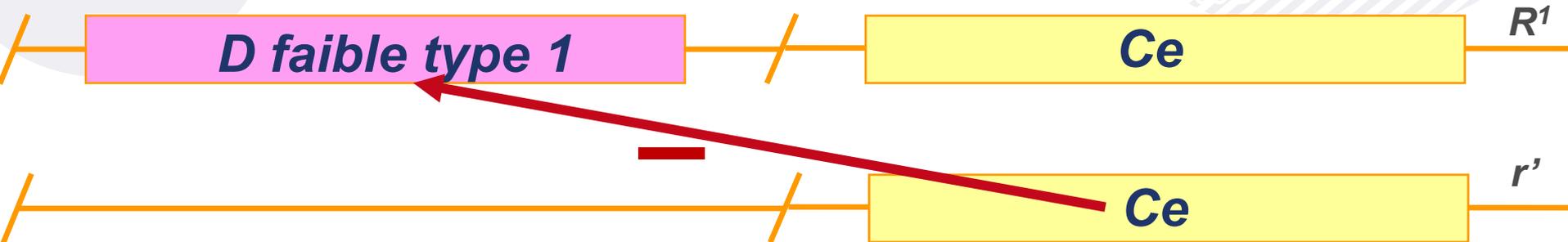
La présence d'un haplotype  $dCe$  ( $r'$ ) est responsable d'une diminution de la densité antigénique D exprimée par l'autre haplotype (effet trans-inhibiteur)



Effet inhibiteur du C en *trans* non visible sur un D normal avec les réactifs usuels

# CAS N°2

## Effet Ceppellini



Effet inhibiteur du C en *trans* **nettement plus visible sur un D déjà affaibli**

- ⇒ **Risque fréquent de réaction négative avec les réactifs anti-D usuels si D faible de type 1**
- ⇒ **Risque de conclure faussement à un groupe rare r'r' et d'inquiétudes inutiles pour le patient**

## CAS N°3

**Vous mettez en évidence chez un sujet d'origine africaine le phénotype suivant :**

**D+C+E-c-e+**

**Qu'en pensez-vous ?**

# L'HAPLOTYPE $R^N$

Haplotype  $R^N$  (basé sur un haplotype  $R^1$ ) surtout rencontré chez les sujets originaires d'Afrique de l'Ouest (Peuls)

*RHD*

*RHCE*



*RHD*\*D01  
D normal

*RHCE*\*Ce-D(4)-Ce

C partiel (parfois affaibli selon les réactifs)  
e partiel (parfois affaibli selon les réactifs)

Perte de l'antigène public RH46 (Sec)

Gain de l'antigène privé RH32 (codé par la jonction exon 4D/5CE)

Homozygotes  $R^N R^N$  sont D+C+E-c-e+, RH:32,-46



Une forte proportion de sujets D+C+E-c-e+ d'origine africaine sont RH:-46 et la plupart des réactifs anti-C et anti-e usuels ne montrent aucun affaiblissement pour les antigènes C et e  
=> risque +++ d'absence de dépistage de ce groupe rare !

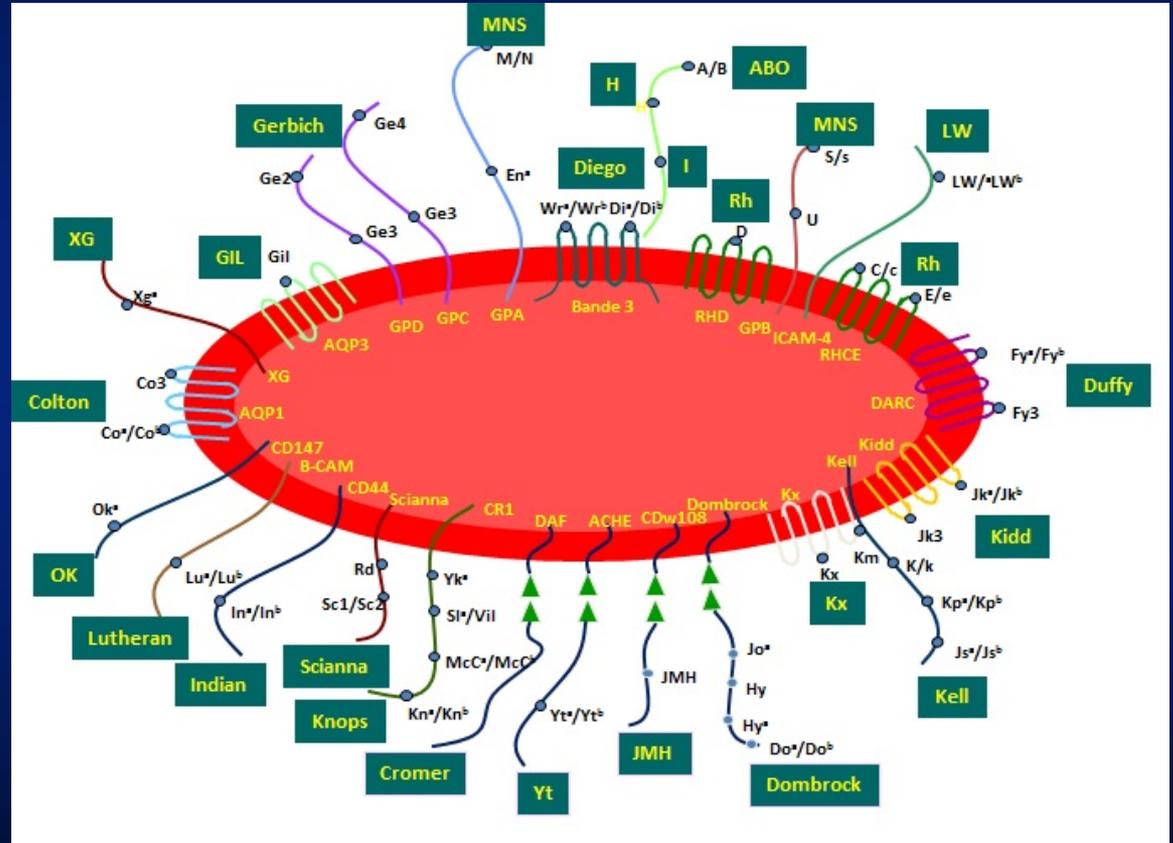


# **ANTIGÈNES ET SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS**

## **MISE À JOUR 2021**

# LES GROUPES SANGUINS

Un antigène érythrocytaire n'existe que si l'anticorps correspondant a été décrit chez l'homme



# LES ANTIGÈNES ET SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

- **43 systèmes de groupes sanguins**
    - 345 antigènes
    - 48 gènes (plus 2 gènes associés : *GATA1* et *KLF1*)
  - **Autres familles d'antigènes**
    - 14 antigènes de « collections »
    - 16 antigènes de la série 700
    - 3 antigènes de la série 901
- ⇒ **Total de 378 antigènes érythrocytaires chez l'homme**

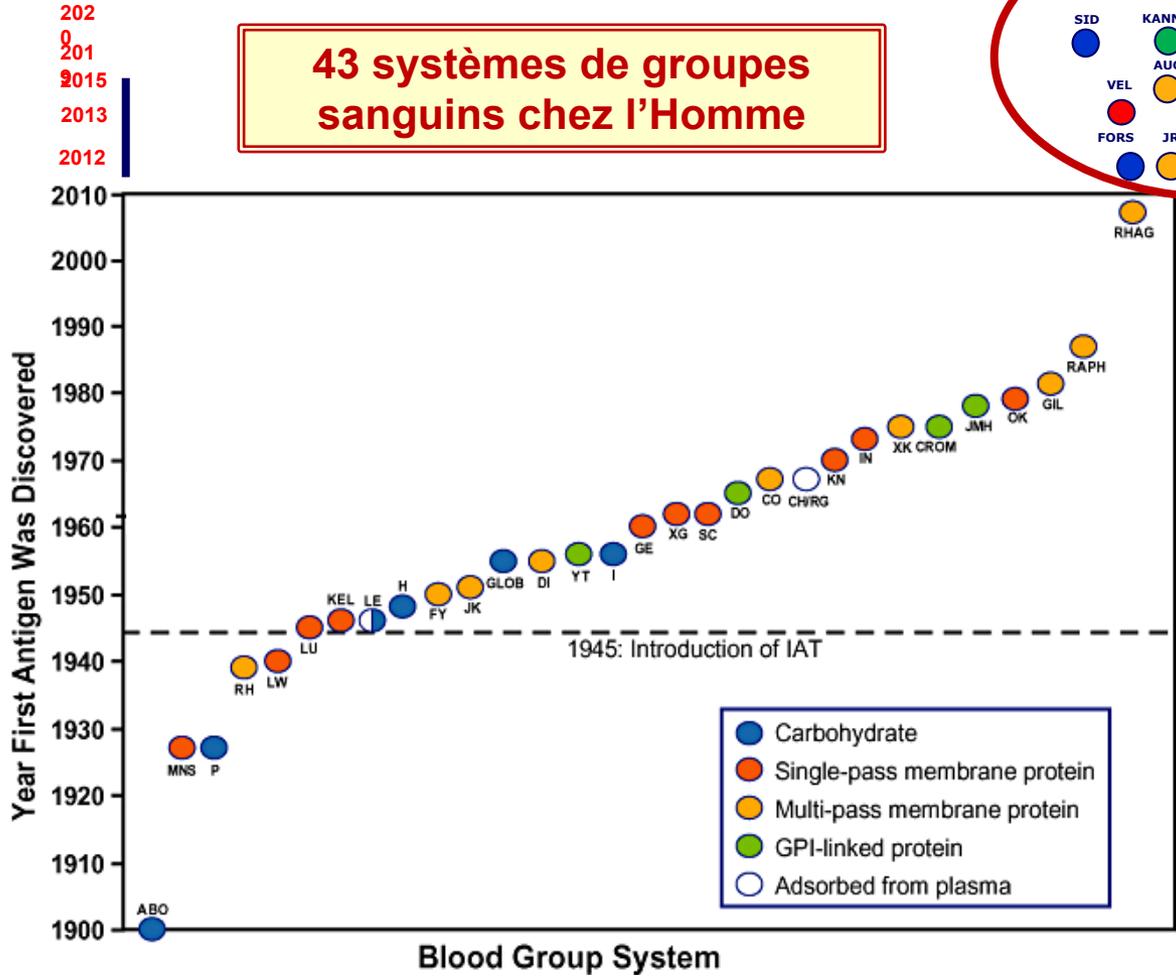
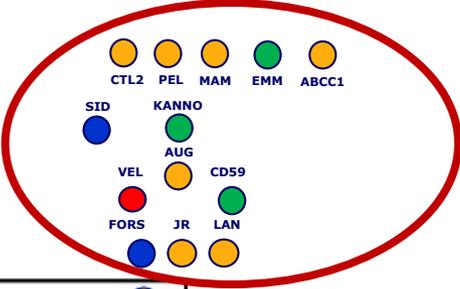
N°	Système	Symbole	Gène(s)	Nombre d'Ag
001	<b>ABO</b>	ABO	<i>ABO</i>	4
002	<b>MNS</b>	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	<b>50</b>
003	<b>P1PK</b>	P1PK	<i>A4GALT</i>	3
004	<b>Rh</b>	RH	<i>RHD, RHCE</i>	<b>56</b>
005	<b>Lutheran</b>	LU	<i>LU</i>	27
006	<b>Kell</b>	KEL	<i>KEL</i>	<b>36</b>
007	<b>Lewis</b>	LE	<i>FUT3</i>	6
008	<b>Duffy</b>	FY	<i>FY</i>	5
009	<b>Kidd</b>	JK	<i>SLC14A1</i>	3
010	<b>Diego</b>	DI	<i>SLC4A1</i>	23
011	<b>Yt</b>	YT	<i>ACHE</i>	5
012	<b>Xg</b>	XG	<i>XG</i>	2
013	<b>Scianna</b>	SC	<i>ERMAP</i>	9
014	<b>Dombrock</b>	DO	<i>ART4</i>	10
015	<b>Colton</b>	CO	<i>AQP1</i>	4
016	<b>Landsteiner-Wiener</b>	LW	<i>ICAM4</i>	3
017	<b>Chido/Rodgers</b>	CH/RG	<i>C4B, C4A</i>	9
018	<b>H</b>	H	<i>FUT1</i>	1

No	Système	Symbole	Gène(s)	Nombre d'Ag
019	<b>Kx</b>	XK	<i>XK</i>	1
020	<b>Gerbich</b>	GE	<i>GYPC</i>	13
021	<b>Cromer</b>	CROM	<i>DAF</i>	20
022	<b>Knops</b>	KN	<i>CR1</i>	12
023	<b>Indian</b>	IN	<i>CD44</i>	6
024	<b>Ok</b>	OK	<i>BSG</i>	3
025	<b>Raph</b>	RAPH	<i>CD151</i>	1
026	<b>John Milton Hagen</b>	JMH	<i>SEMA7A</i>	8
027	<b>I</b>	I	<i>GCNT2</i>	1
028	<b>Globoside</b>	GLOB	<i>B3GALT3</i>	2
029	<b>Gill</b>	GIL	<i>AQP3</i>	1
030	<b>Rh-associated glycoprotein</b>	RHAG	<i>RHAG</i>	4
031	<b>Forssman</b>	FORS	<i>GBGT1</i>	1

No	Système	Symbole	Gène(s)	Nombre d'Ag
032	Jr	JR	<i>ABCG2</i>	1
033	Lan	LAN	<i>ABCB6</i>	1
034	Vel	VEL	<i>SMIM1</i>	1
035	CD59	CD59	<i>CD59</i>	1
036	Augustine	AUG	<i>SLC29A1</i>	4
037	Kanno	KANNO	<i>PRNP</i>	1
038	Sid	SID	<i>B4GALNT2</i>	1
039	CTL2	CTL2	<i>SLC44A2</i>	2
040	PEL	PEL	<i>ABCC4</i>	1
041	MAM	MAM	<i>EMP3</i>	1
042	EMM	EMM	<i>PIGG</i>	1
043	ABCC1	ABCC1	<i>ABCC1</i>	1

**Parmi les 12 derniers systèmes de groupes sanguins découverts depuis 2012, 8 ont été mis en évidence avec les équipes du CNRGS en première ligne :  
JR, LAN, VEL, AUG, CTL2, PEL, EMM et ABCC1**

# 43 systèmes de groupes sanguins chez l'Homme



- Transporteurs et canaux
- Récepteurs
- Molécules d'adhésion
- Enzymes
- Protéines de structure

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

Collections			Antigènes		
N°	Nom	Symbole	N°	Symbole	Prévalence %
205	Cost	COST	205001 205002	Cs <sup>a</sup> (COST1) Cs <sup>b</sup> (COST2)	>98 34
207	li	I	207002	I (I2)	>99
208	Er	ER	208001 208002 208002	Er <sup>a</sup> (ER1) Er <sup>b</sup> (ER2) Er3 (ER3)	>99 <0.01 >99
210			210001 210002	Le <sup>c</sup> Le <sup>d</sup>	1 6
213	MN CHO	MN CHO	213001 213002 213003 213004 213005 213006	Hu M1 Tm Can Sext Sj	1 5 (24% Africains) 25 27 <1 2

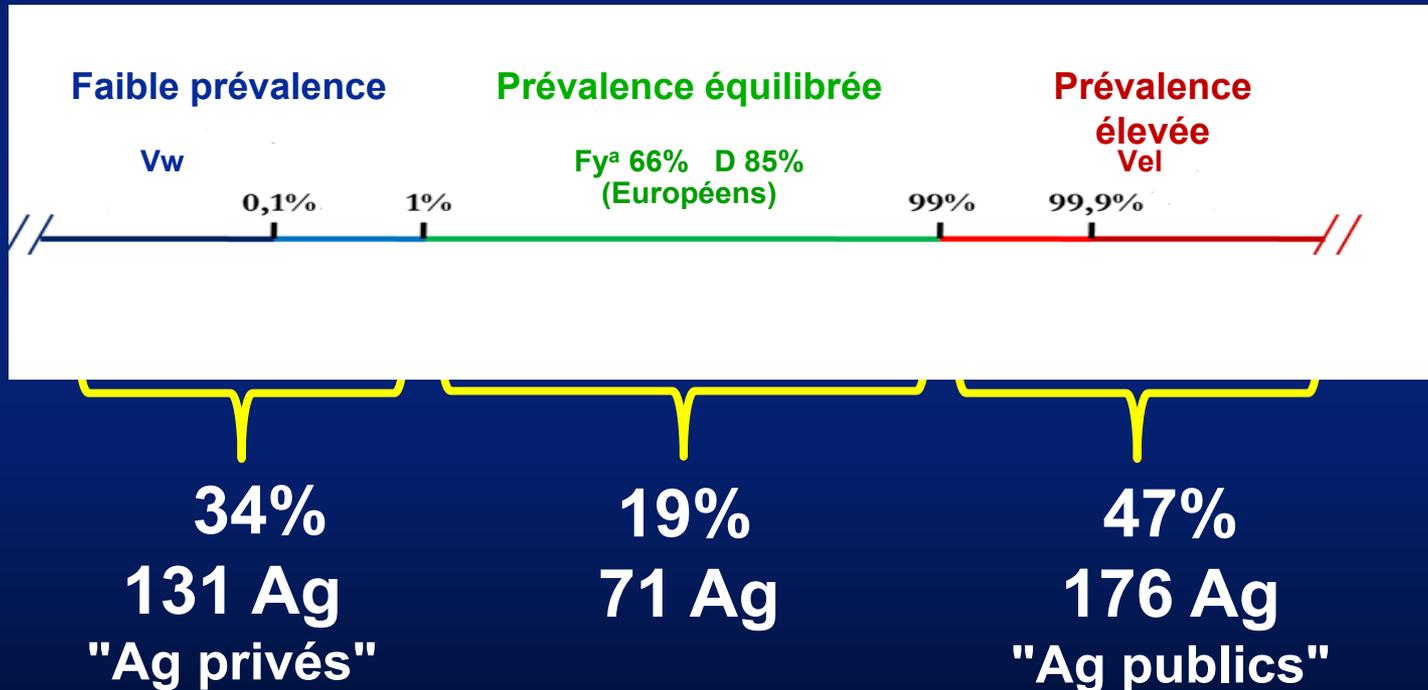
## Série 700

N°	Nom	Symbole
700002	Batty	By
700003	Christiansen	Chr <sup>a</sup>
700005	Biles	Bi
700006	Box	Bx <sup>a</sup>
700017	Torkildsen	To <sup>a</sup>
700018	Peters	Pt <sup>a</sup>
700019	Reid	Re <sup>a</sup>
700021	Jensen	Je <sup>a</sup>
700028	Livesay	Li <sup>a</sup>
700039	Milne	
700040	Rasmussen	RASM
700044		JFV
700047	Jones	JONES
700049		HJK
700050		HOFM
700054		REIT

## Série 901

N°	Nom	Symbole	Prévalence (%)
901009	Anton	AnWj	> 99
901015		ABTI	>99
901017	Luke	LKE	98

# PRÉVALENCE DES ANTIGÈNES SUJETS D'ORIGINE EUROPÉENNE





# **EXEMPLES DE LA RÉCENTE DÉCOUVERTE DE DEUX NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS**

# 5 NOUVEAUX SYSTÈMES DÉCOUVERTS EN 2020 !

- CTL2
- PEL
- MAM
- EMM
- ABCC1



**2020: un cru exceptionnel pour  
les groupes sanguins !**



# 5 NOUVEAUX SYSTÈMES DÉCOUVERTS EN 2020 !

---

- CTL2
- PEL
- MAM
- EMM
- ABCC1

4 nouveaux systèmes  
découverts grâce aux travaux  
du CNRGS

# 5 NOUVEAUX SYSTÈMES DÉCOUVERTS EN 2020 !

---

- CTL2
- PEL
- MAM
- EMM
- ABCC1

Les deux nouveaux systèmes  
qui seront discutés dans cette  
présentation

**PEL**

**LE 40<sup>ÈME</sup> SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN**

*G. L. Daniels*<sup>a</sup>  
*H. Simard*<sup>b</sup>  
*M. Goldman*<sup>c</sup>  
*V. Taliano*<sup>c</sup>  
*M. Fleury*<sup>c</sup>  
*F. Decary*<sup>c</sup>  
*G. Spurll*<sup>d</sup>  
*C. Garcia*<sup>d</sup>  
*P. Ouellet*<sup>e</sup>

<sup>a</sup> MRC Blood Group Unit, London, UK;

<sup>b</sup> Hôpital de Chicoutimi, Quebec,

<sup>c</sup> CRC Transfusion Service, Montreal

<sup>d</sup> Royal Victoria Hospital, Montreal, and

<sup>e</sup> Hôtel-Dieu de Quebec, Canada

# PEL, a 'New' High-Frequency Red Cell Surface Antigen

**Description de plusieurs individus ayant développé un anticorps anti-public dénommé anti-PEL (d'après le nom du cas index)  
=> phénotype rare PEL–**

PEL joins the 901 series of red cell antigens of high frequency which have not been shown to belong to an existing blood group system. Like several other members of that series – Vel, Lan, At<sup>a</sup>, Jr<sup>a</sup>, and Emm – virtually nothing is known about the molecular nature of the PEL antigen.

# TOUS LES SUJETS PEL– SONT ORIGINAIRES DU QUÉBEC



**Groupe rare PEL– chez 4  
familles Franco-Canadiennes  
(non apparentées au-delà de 5  
générations)**

**12 sujets PEL– rapportés à ce  
jour**

# DE NOMBREUSES TENTATIVES POUR ÉLUCIDER LE MYSTÈRE DE L'ANTIGÈNE PEL

Travaux de recherche actifs à Héma-Québec sous la supervision du Dr. Maryse Saint-Louis, avec un hommage tout particulier à Corinne Nadeau Laroche (1988-2018) pour ses deux années de travail soutenu sur l'antigène PEL, dans le cadre de son Master Recherche (approche immunochimique)

⇒ Pas de résultats concluants

⇒ Quelle autre piste choisir ?



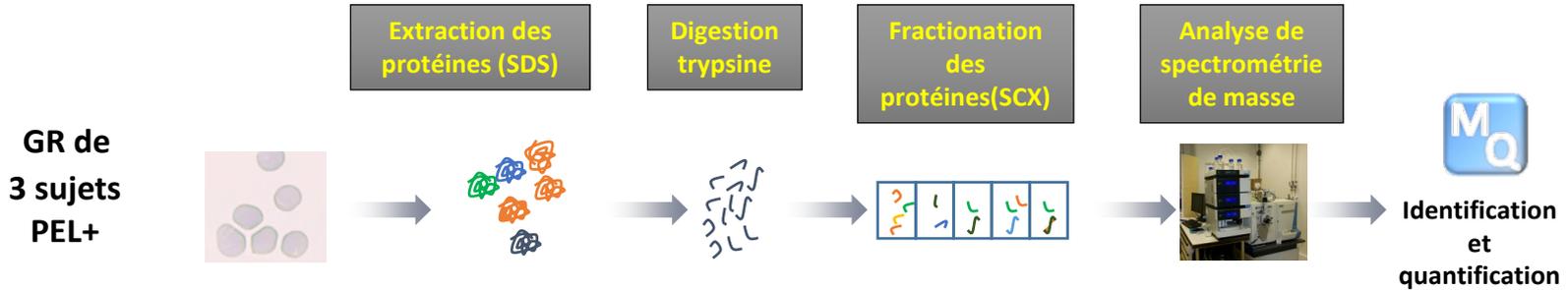
# NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

- **Whole genome sequencing (WGS):** tout l'ADN est séquencé, incluant les introns et régions intergéniques
- **Whole exome sequencing (WES):** séquençage de tout l'ADN codant (exons/introns flanquants). ~1% du génome (~30 000 gènes, 180 000 exons, 30 Mb)
- **Targeted exome sequencing:** ciblage de quelques gènes seulement, par ex. de tout ou partie des 48 (+2) gènes de groupes sanguins

# WHOLE EXOME SEQUENCING (WES)

- Réalisé chez 4 sujets PEL– non apparentés
- Recherche de mutations rares, à l'état homozygote (ou hétérozygote composite), partagées par tous ces sujets
- Aucun gène candidat mis en évidence...
- Mais à cette époque, pas de possibilité simple de mettre en évidence de larges délétions dans un gène (pas d'accès à l'analyse de type "*copy number variation analysis*") => **Le groupe sanguin rare PEL– pourrait-il provenir d'une large délétion, qui conduirait alors à un phénotype nul ?**

# ANALYSE DE PROTÉOMIQUE COMPARATIVE GLOBALE



**=> MRP4/ABCC4 est très probablement la protéine responsable de l'expression de l'antigène PEL**



**Une seule protéine trouvée manquante chez les 3 sujets PEL-**

PEL+

PEL-

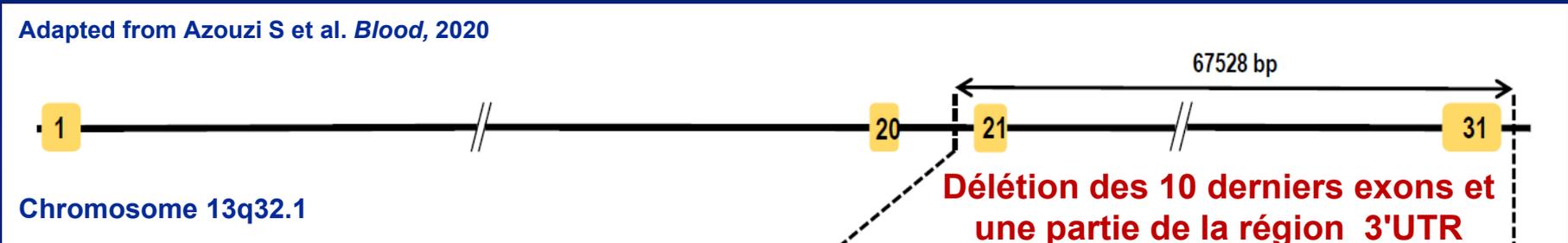
Quantification du signal

Quantification du signal

Multidrug Resistance Protein 4/MRP4	<b>ABCC4</b>	223190000	129780000	155310000	0	0	0

# NOUVELLE APPROCHE DE WHOLE EXOME SEQUENCING

- “*Integrative Genomics Viewer CNV*” => **large délétion homozygote de 67,528 bp dans le gène *ABCC4***



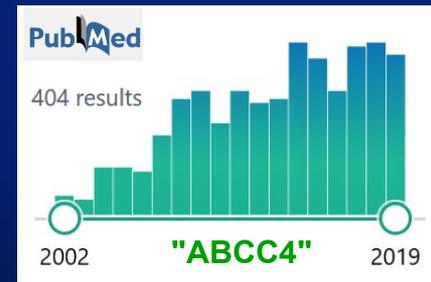
Les sujets PEL– sont prédits comme n’exprimant pas du tout la protéine ABCC4

Le phénotype PEL– est probablement un phénotype nul

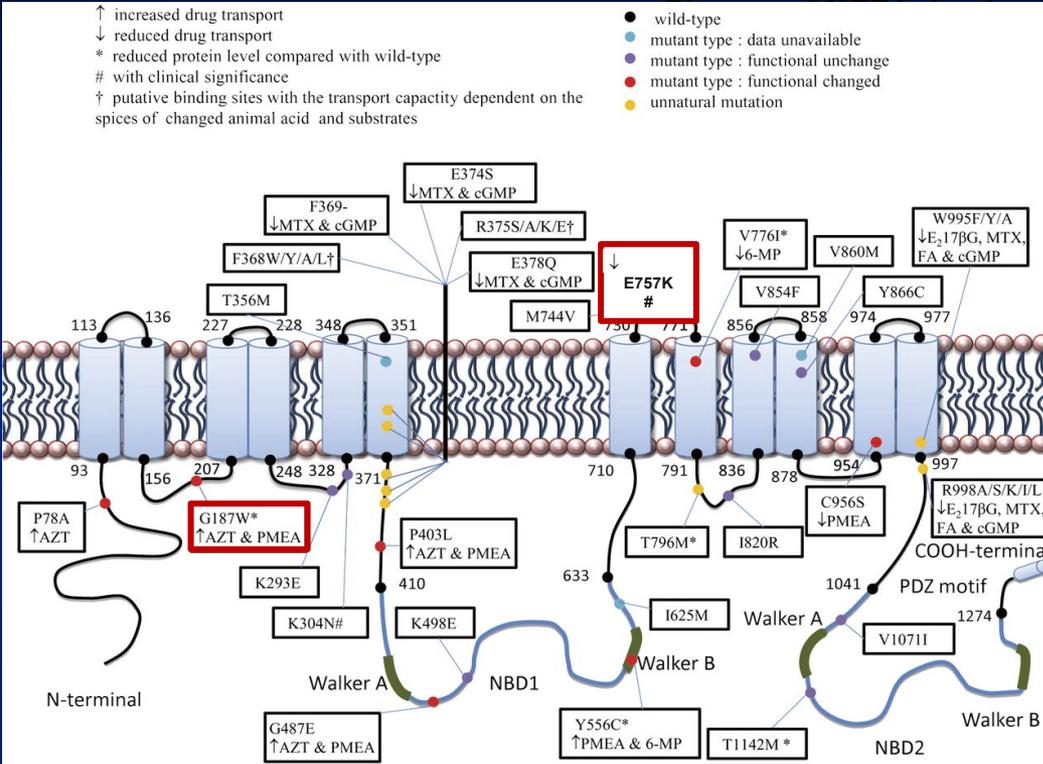
=> Après avoir réalisé plusieurs études d’expression, ABCC4 a été confirmé comme portant l’antigène PEL

# LA PROTÉINE ABCC4

- Membre de la superfamille des **ATP-binding cassette (ABC) transporteurs**
- ABCC4 est un membre de la sous-famille MRP, impliquée dans la **“multi-drug resistance”** (**M**ultidrug **R**esistance **P**rotein 4)
- Export de nombreux substrats à travers la membrane des cellules (detoxification cellulaire)
- **Très étudiée en oncologie** : impliquée dans la résistance à plusieurs agents anti-cancéreux, en particulier dans les LAL
- Protéine jamais reliée à un groupe sanguin et **on ne pensait pas du tout que le phénotype nul puisse exister chez l’Homme !**



# ABCC4 EST TRÈS POLYMORPHE !



Adapté de Jiagen Wen et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354:358-375

The Pharmacogenomics Journal (2015) 15, 380–384  
 © 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1470-269X/15  
 www.nature.com/tpj

## ORIGINAL ARTICLE

### Multidrug resistance protein 4 (*MRP4*) polymorphisms impact the 6-mercaptopurine dose tolerance during maintenance therapy in Japanese childhood acute lymphoblastic leukemia

Y Tanaka<sup>1</sup>, A Manabe<sup>2</sup>, H Fukushima<sup>3</sup>, R Suzuki<sup>3</sup>, H Nakadate<sup>4</sup>, K Kondoh<sup>5</sup>, K Nakamura<sup>6</sup>, K Koh<sup>7</sup>, T Fukushima<sup>3</sup>, M Tsuchida<sup>8</sup>, K Koike<sup>9</sup>, N Kiyokawa<sup>9</sup>, E Noguchi<sup>10</sup>, R Sumazaki<sup>3</sup> and T Komiya<sup>1</sup>

LYMPHOID NEOPLASIA

## Brief report

### Polymorphisms in multidrug resistance-associated protein gene 4 is associated with outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia

Marc Ansari,<sup>1,2</sup> Géraldine Sauty,<sup>1</sup> Malgorzata Labuda,<sup>1</sup> Vincent Gagné,<sup>1</sup> Caroline Laverdière,<sup>1,3</sup> Albert Moghrabi,<sup>1,3</sup> Daniel Sinnett,<sup>1,3</sup> and Maja Krajcinovic<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, QC; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; and Departments of <sup>3</sup>Pediatrics and <sup>4</sup>Pharmacology, University of Montreal, Montreal, QC

**Les variants d'ABCC4 peuvent augmenter la toxicité ou causer des résistances à des agents anti-cancéreux : mutations de type « Loss-of-function » ou « gain-of-function »**

**=> Les patients PEL-, sans aucune expression de la protéine ABCC4, seraient-ils plus sensibles à la toxicité de certains agents anti-cancéreux ?**

# ABCC4 : UN TRANSPORTEUR MAJEUR DE NUCLÉOTIDES CYCLIQUES

- Transporteur majeur de GMPc dans de nombreuses cellules et tissus
- Exporte de manière importante l'AMPc au niveau des plaquettes => **ABCC4 stimule l'aggrégation plaquettaire dans un modèle murin**

**PLATELETS AND THROMBOPOIESIS**

BLOOD, 8 OCTOBER 2015 • VOLUME 126, NUMBER 15

## Impaired platelet activation and cAMP homeostasis in MRP4-deficient mice

Benoit Decouture,<sup>1,2</sup> Elise Dreano,<sup>1,2</sup> Tiphaine Belleville-Rolland,<sup>1-3</sup> Orjeta Kuci,<sup>1,2</sup> Blandine Dizier,<sup>1,2</sup> Amine Bazaa,<sup>4</sup> Bérard Coqueran,<sup>2,5</sup> Anne-Marie Lompre,<sup>6,7</sup> Cécile V. Denis,<sup>4</sup> Jean-Sébastien Hulot,<sup>6,7</sup> Christilla Bachelot-Loza,<sup>1,2,\*</sup> and Pascale Gaussem<sup>1-3,\*</sup>

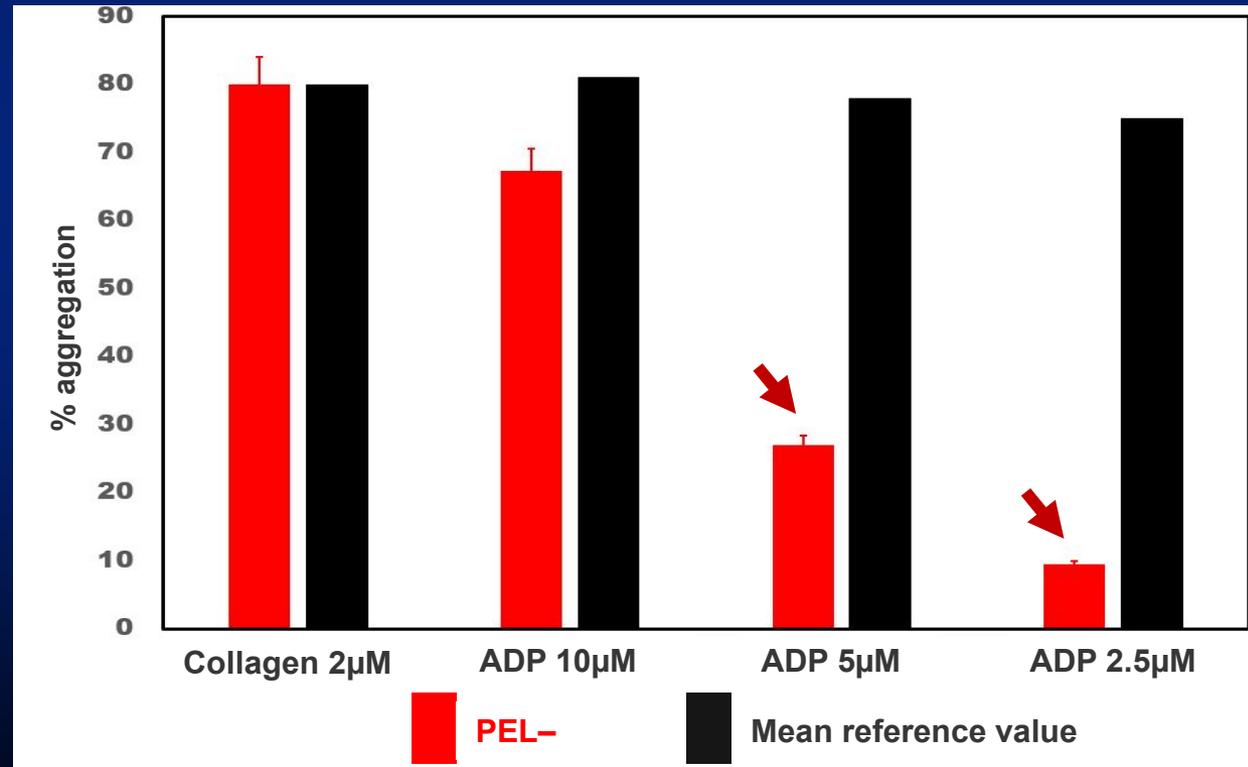
<sup>1</sup>INSERM Unité Mixte de Recherche S1140, Faculté de Pharmacie, Paris, France; <sup>2</sup>Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>3</sup>Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Hématologie Biologique, Paris, France; <sup>4</sup>INSERM Unité Mixte de Recherche S1176, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France; <sup>5</sup>Equipe d'Accueil 4475, Faculté de Pharmacie, Paris, France; <sup>6</sup>Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Univ Paris 06, Faculté de Médecine, Unité Mixte de Recherche S1166, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France; and <sup>7</sup>Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie et Centre d'Investigation Clinique 1421, Paris, France

# SUJETS PEL- ( $ABCC4_{nul}$ ) : ALTÉRATION (MODÉRÉE) DE L'AGGRÉGATION PLAQUETTAIRE

Tests  
d'agrégométrie  
plaquettaire chez 4  
sujets PEL-

Aggrégation  
plaquettaire  
significativement  
altérée, à de faibles  
concentrations  
d'ADP

Résultats  
comparables à ceux  
des souris  $ABCC4^{-/-}$   
(Decouture B et al., *Blood* 2015)



# PEL : NOUVEAU SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN N°40

- Gène *ABCC4*
- Protéine *ABCC4* ou *MRP4*
- 1 antigène à ce jour dans ce système, PEL, de fréquence élevée et correspondant à un antigène “total”

# PEL : NOUVEAU SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN N°40

## Regular Article

### TRANSFUSION MEDICINE

# Lack of the multidrug transporter MRP4/ABCC4 defines the PEL-negative blood group and impairs platelet aggregation

Slim Azouzi,<sup>1-4,\*</sup> Mahmoud Mikdar,<sup>1-4,\*</sup> Patricia Hermand,<sup>1,2,4</sup> Emilie-Fleur Gautier,<sup>4,5</sup> Virginie Salnot,<sup>4,5</sup> Alexandra Willemetz,<sup>1-4</sup> Gaël Nicolas,<sup>4,6</sup> Cédric Vrignaud,<sup>1-4</sup> Alexandre Raneri,<sup>2,3</sup> Patrick Mayeux,<sup>4,5</sup> Christine Bole-Feysot,<sup>7</sup> Patrick Nitschké,<sup>8</sup> Jean-Pierre Cartron,<sup>2</sup> Yves Colin,<sup>1,2,4</sup> Olivier Hermine,<sup>9</sup> Gabriele Jedlitschky,<sup>10</sup> Marc Cloutier,<sup>11</sup> Jessica Constanzo-Yanez,<sup>12</sup> Carole Ethier,<sup>11</sup> Nancy Robitaille,<sup>12</sup> Maryse St-Louis,<sup>11</sup> Caroline Le Van Kim,<sup>1,2,4,†</sup> and Thierry Peyrard<sup>1-4,†</sup>

**Blood. 2020;135(6):441-448**

**EMM**

**SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN #42**

**UN SYSTÈME ASSEZ COMPLEXE...**

# LES DÉBUTS DE L'HISTOIRE EMM

Au moment de nos investigations, l'antigène Emm était rattaché à la série 901

## Emm

A red cell antigen of very high frequency

G. L. DANIELS, V. TALIANO, M. T. KLEIN, AND J. MCCREARY

Anti-Emm, an antibody to a public red cell antigen, was found in the serums of four Emm—propositi and in the serum of the Emm—brother of one of them. Three of the propositi were men, and their antibodies, as well as that of the compatible brother, were believed to be "naturally occurring." Since there are two Emm—siblings in one family, Emm is probably an inherited characteristic. **TRANSFUSION** 1987;27:319–321.

**Anti-Emm décrit comme un anticorps naturel chez le cas index**

### *Patient 1*

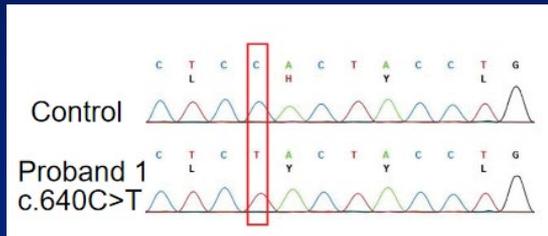
A 29-year-old man of French origin, born in Madagascar and suffering from an unidentified neurologic disease, was found during routine blood testing to have an atypical antibody in his serum. Red cells of his three sisters were incompatible with his antibody. He had never been transfused.

# EMM

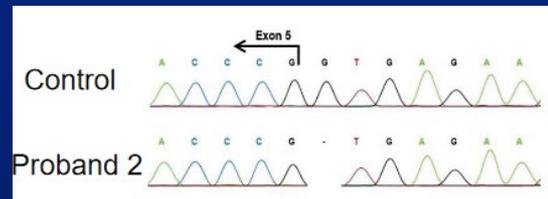
- 3 cas d'exceptionnels sujets Emm– connus et disponibles au sein de la bibliothèque du CNRGS
  - *Whole exome sequencing* chez ces 3 sujets
- => Un gène candidat : **PIGG**

# LE GROUPE RARE EMM-

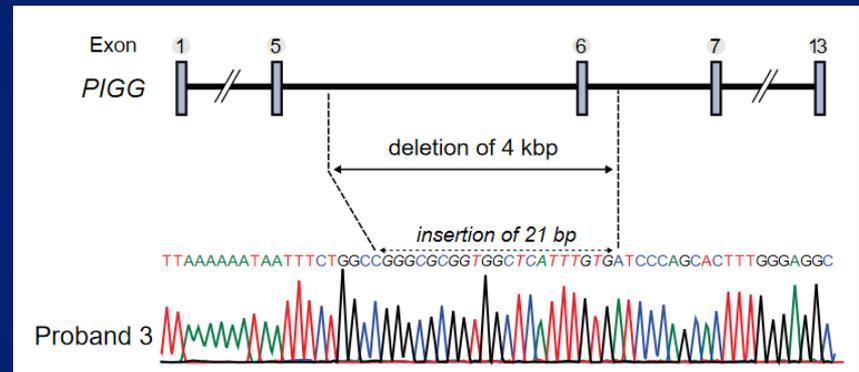
## Diverses mutations dans *PIGG* responsables du phénotype Emm-



p. His214Tyr



Intron 5  
c.901+1delG



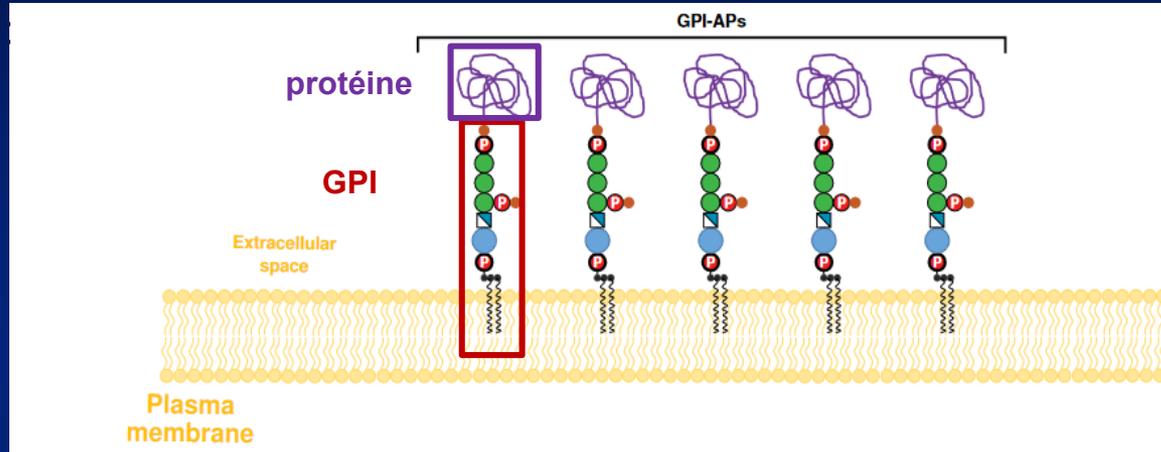
**Découverte de 3 différentes formes moléculaires responsables d'un gène *PIGG* silencieux**

**=> Emm- est un phénotype nul**

**Après avoir réalisé plusieurs études d'expression, *PIGG* a été confirmé comme étant le gène impliqué dans l'expression de l'antigène Emm**

# PIGG: UN DES NOMBREUX GÈNES IMPLIQUÉS DANS LA BIOSYNTHÈSE DES PROTÉINES DE TYPE « GLYCOSYLPHOSPHATIDYLINOSITOL (GPI) ANCHORED PROTEINS »

## Biosynthèse et trafficking des “GPI anchored proteins” (GPI-APs)

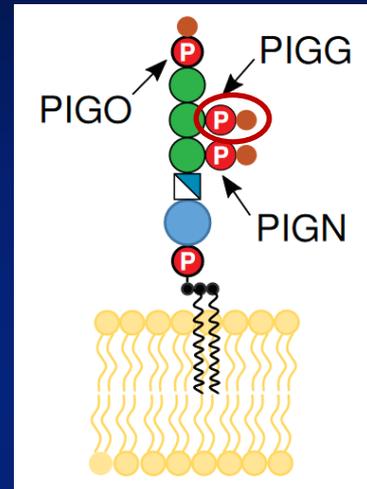
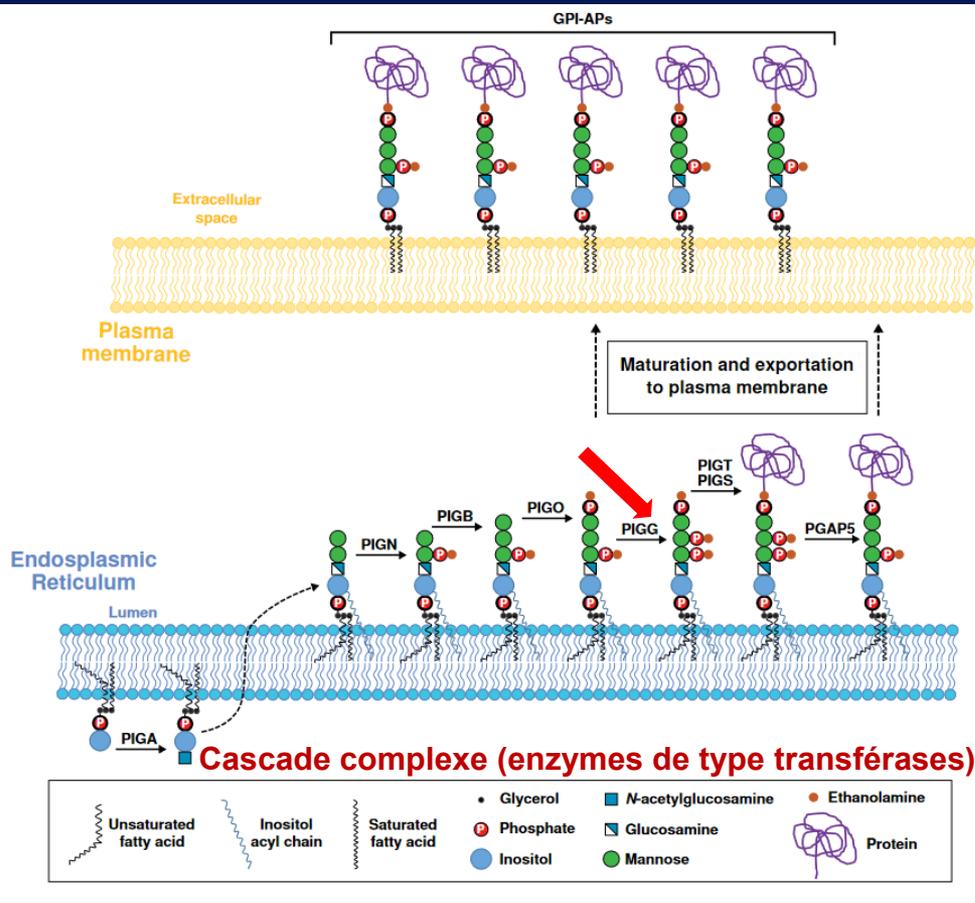


**Glycosylphosphatidylinositol (GPI) : une ancre glycolipidique (*glycolipid anchor*) pour de nombreuses protéines de surface, e.g. Cromer, Dombrock, Cartwright dans l’univers des groupes sanguins**

**Les déficits héréditaires en GPI (« *Inherited GPI deficiency* » - IGD) sont connus pour être associés à des symptômes neurologiques plus ou moins graves (syndromes épileptiques, retard/déficit intellectuel, atrophie cérébrale, hypotonie...)**

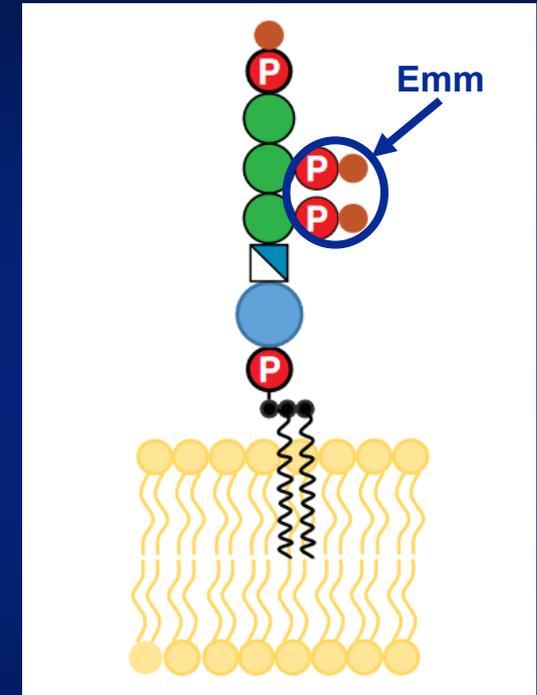
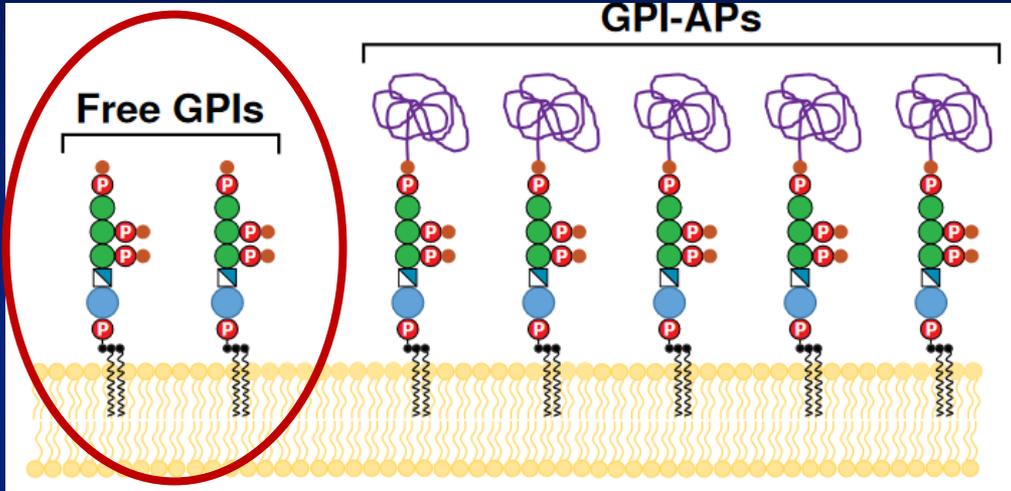
**Le cas index, Mr. Emm... souffrait d’hypotonie et d’un déficit intellectuel**

# RÔLE DU GÈNE *PIGG* DANS LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES DE TYPE *GPI-ANCHORED*



*PIGG* code pour une protéine de 983 AA, une **GPI éthanolamine phosphate (EtNP) transférase 2**, impliquée dans l'addition d'une chaîne latérale sur le second mannose du GPI

# BASE STRUCTURELLE DE L'ANTIGÈNE EMM



Nous avons pu démontrer que :

- Emm est porté par le GPI libre (sans protéine ancrée sur le GPI)
- La forme de GPI libre existe chez l'Homme (inconnu auparavant)
- L'antigène Emm est composé du second et troisième Ethanolamine Phosphate du GPI libre

# EMM : NOUVEAU SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN N°42

## Regular Article

### TRANSFUSION MEDICINE

## Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders

Romain Duval,<sup>1-4</sup> Gaël Nicolas,<sup>4,5</sup> Alexandra Willemetz,<sup>1-4</sup> Yoshiko Murakami,<sup>6</sup> Mahmoud Mikdar,<sup>1-4</sup> Cedric Vrignaud,<sup>1-4</sup> Hisham Megahed,<sup>7</sup> Jean-Pierre Cartron,<sup>2</sup> Cecile Masson,<sup>8</sup> Samer Wehbi,<sup>9</sup> Bérengère Koehl,<sup>1-3</sup> Marie Hully,<sup>10</sup> Karine Siquier,<sup>11</sup> Nicole Chemlay,<sup>12</sup> Agnes Rotig,<sup>12</sup> Stanislas Lyonnet,<sup>12</sup> Yves Colin,<sup>1,2,4</sup> Giulia Barcia,<sup>11</sup> Vincent Cantagrel,<sup>11</sup> Caroline Le Van Kim,<sup>1,2,4</sup> Olivier Hermine,<sup>4,12</sup> Taroh Kinoshita,<sup>6</sup> Thierry Peyrard,<sup>1-4,\*</sup> Slim Azouzi,<sup>1-4,\*</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris, Unité Mixte de Recherche en Santé (UMR\_S) 1134, Biologie Intégrée du Globule Rouge (BIGR), INSERM, Paris, France; <sup>2</sup>Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France; <sup>3</sup>Département Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins, Etablissement Français du Sang, Ile-de-France, France; <sup>4</sup>Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Paris, France; <sup>5</sup>INSERM U1149, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Équipes de Recherche Labellisées (ERL) 8252, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Université Paris Diderot, Site Bichat, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; <sup>6</sup>Research Institute for Microbial Diseases and WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan; <sup>7</sup>Clinical Genetics Department, Human Genetics and Genome Research Division, National Research Center, Cairo, Egypt; <sup>8</sup>Bioinformatics Facility, Institut Imagine, INSERM U1163, Paris Descartes Sorbonne, Paris Cite University, Paris, France; <sup>9</sup>Pediatrics Department, André Mignot Hospital, Le Chesnay, France; <sup>10</sup>Department of Paediatric Neurology, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France; <sup>11</sup>Université de Paris, Imagine Institute, Developmental Brain Disorders Laboratory, INSERM UMR 1163, Paris, France; and <sup>12</sup>UMR 1163 Institut Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

#### KEY POINTS

- The Emm red cell antigen is carried by the free GPI.
- The rare Emm-negative phenotype is associated with developmental disorders.

Glycosylphosphatidylinositol (GPI) is a glycolipid that anchors >150 proteins to the cell surface. Pathogenic variants in several genes that participate in GPI biosynthesis cause inherited GPI deficiency disorders. Here, we reported that homozygous null alleles of *PIGG*, a gene involved in GPI modification, are responsible for the rare Emm-negative blood phenotype. Using a panel of K562 cells defective in both the GPI-transamidase and GPI remodeling pathways, we show that the Emm antigen, whose molecular basis has remained unknown for decades, is carried only by free GPI and that its epitope is composed of the second and third ethanolamine of the GPI backbone. Importantly, we show that the decrease in Emm expression in several inherited GPI deficiency patients is indicative of GPI defects. Overall, our findings establish Emm as a novel blood group system, and they have important implications for understanding the biological function of human free GPI.

*Blood* (2021) 137 (26): 3660–3669.

Submitted:  
November 3, 2020

Accepted:  
March 8, 2021

# EMM : NOUVEAU SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN N°42

[www.nature.com/scientificreports](https://www.nature.com/scientificreports)

**scientific** reports

 Check for updates

OPEN

## *PIGG* defines the Emm blood group system

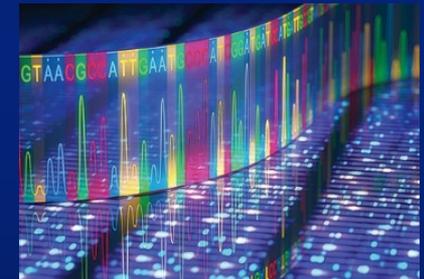
William J. Lane<sup>1,2✉</sup>, Judith Aeschlimann<sup>3</sup>, Sunitha Vege<sup>3</sup>, Christine Lomas-Francis<sup>3</sup>, Anna Burgos<sup>3</sup>, Helen H. Mah<sup>1</sup>, Justin B. L. Halls<sup>1,2</sup>, Peter Baeck<sup>4</sup>, Peter C. Ligthart<sup>5</sup>, Barbera Veldhuisen<sup>5</sup>, Ripal J. Shah<sup>6</sup>, Sanmukh R. Joshi<sup>7</sup> & Connie M. Westhoff<sup>3</sup>

Scientific Reports | (2021) 11:18545 |

Received: 18 December 2020; Accepted: 31 August 2021

# CONCLUSIONS

- ⇒ Malgré les efforts soutenus des laboratoires de référence, la cible d'anticorps anti-publics déjà connus (série 901) ou encore non répertoriés (pas de nom encore attribué) peut être très difficile à identifier
- ⇒ Le NGS (et tout particulièrement l'approche de type *Whole Exome Sequencing*) peut aujourd'hui être une aide très utile pour caractériser, de manière indirecte, la spécificité d'un anticorps ciblant un antigène public de spécificité indéterminée



# CONCLUSIONS



## TRANSFUSION MEDICINE

Comment on Azouzi et al, page 441

### “OMICs” reveal the molecular basis of a rare blood group

John D. Schuetz | St. Jude Children's Research Hospital

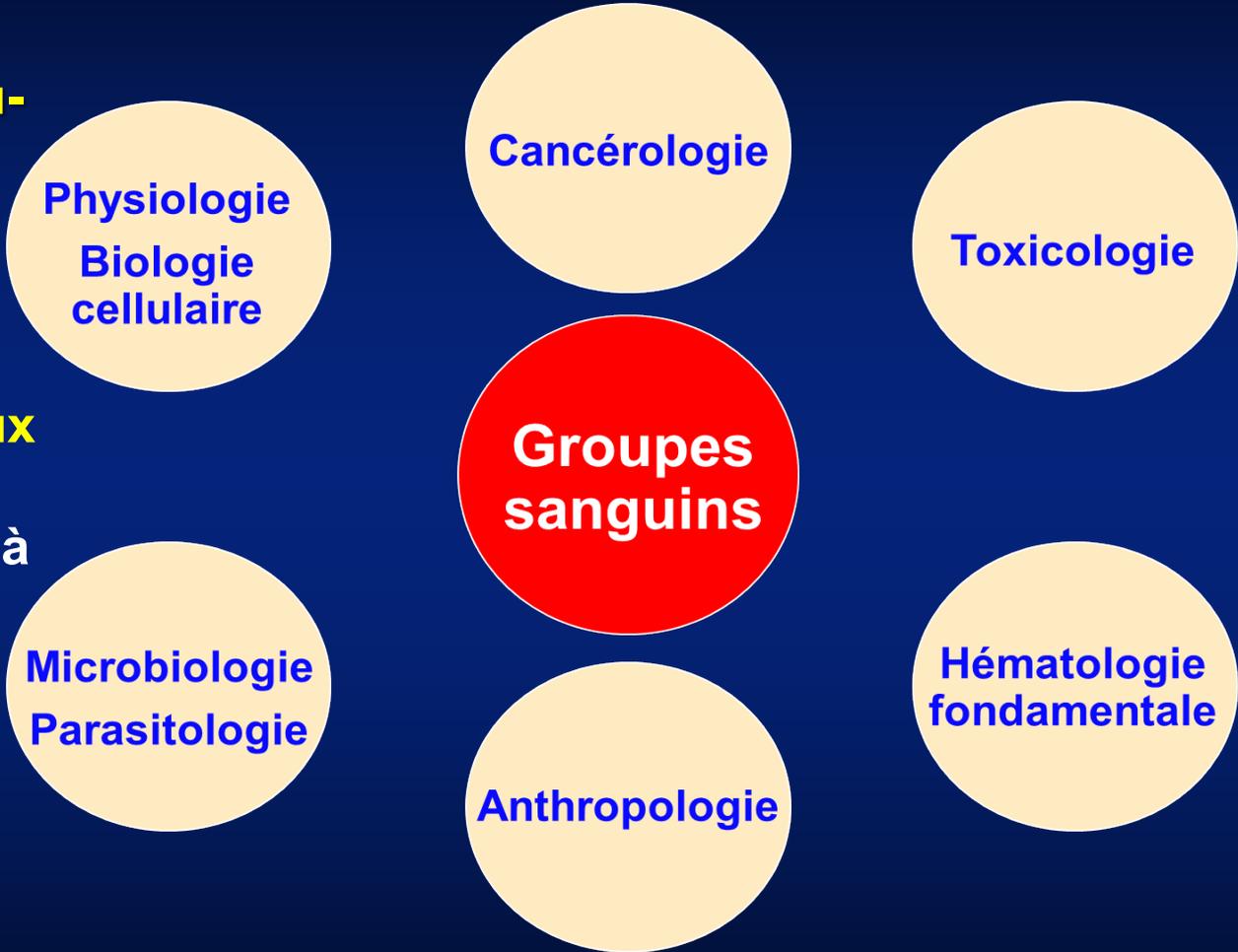
Blood groups are defined by membrane proteins that are either single-pass, multi-pass, or glycosylphosphatidylinositol-linked proteins. The antigens defining the blood groups can be either the proteins themselves or the complexes of sugars that decorate these membrane proteins. For antigens that are present at high frequency on red blood cells, transfusion incompatibility problems, due to the absence of undefined blood group antigens, may cause difficulty in finding matching blood. This transfusion complication can only be remedied when the identity of the blood group antigen is discovered. In this issue of *Blood*, Azouzi et al,<sup>1</sup> using a combination of complementary “omic” approaches, reveal the molecular identity of a rare blood group (PEL) that was first reported almost 40 years ago by Daniels et al,<sup>2</sup> the high frequency antigen, ABCC4 (an ATP-binding cassette [ABC]-transporter).

 blood® 6 FEBRUARY 2020 | VOLUME 135, NUMBER 6

La combinaison de plusieurs approches peut aussi se révéler très utile, comme nous l'avons démontré pour la caractérisation de l'antigène PEL, avec une approche à la fois **génétique et protéomique**

La découverte d'un nouveau système de groupe sanguin peut avoir un **impact bien au-delà de la médecine transfusionnelle !**

Ceci est d'autant plus vrai en cas de découverte de **nouveaux phénotypes nuls**, pouvant être assimilés à des "**knockouts humains**" et qui représentent une ressource unique pour les laboratoires d'immuno-hématologie de référence et la recherche médicale





**MERCI À TOUTES LES ÉQUIPES DU CNRGS ET DE LA  
BNSPR POUR LEUR ENGAGEMENT AU QUOTIDIEN**

**MERCI À TOUS POUR VOTRE ATTENTION**

**Contact e-mail :  
[thierry.peyrard@efs.sante.fr](mailto:thierry.peyrard@efs.sante.fr)**