

Dr Vincent
THONIER

Pharm D, MSc, EuSpLM

Département national de référence en
immuno-hématologie et sang rare

Centre National de Référence
pour les Groupes Sanguins
(CNRGS)

vincent.thonier@efs.sante.fr

**Quelle prise en charge pour les
donneurs de sang suspectés de
présenter un phénotype McLeod lors
de la Qualification Biologique du
Don ?**



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG (EFS)
- FRENCH BLOOD ESTABLISHMENT
Giving more than just blood

SFTS

2021

XXX^e CONGRÈS
MARSEILLE
24-26 novembre 2021
PALAIS DU PHARO

Déclaration de conflits d'intérêts

Nom : Vincent THONIER

Je n'ai pas de conflit d'intérêt

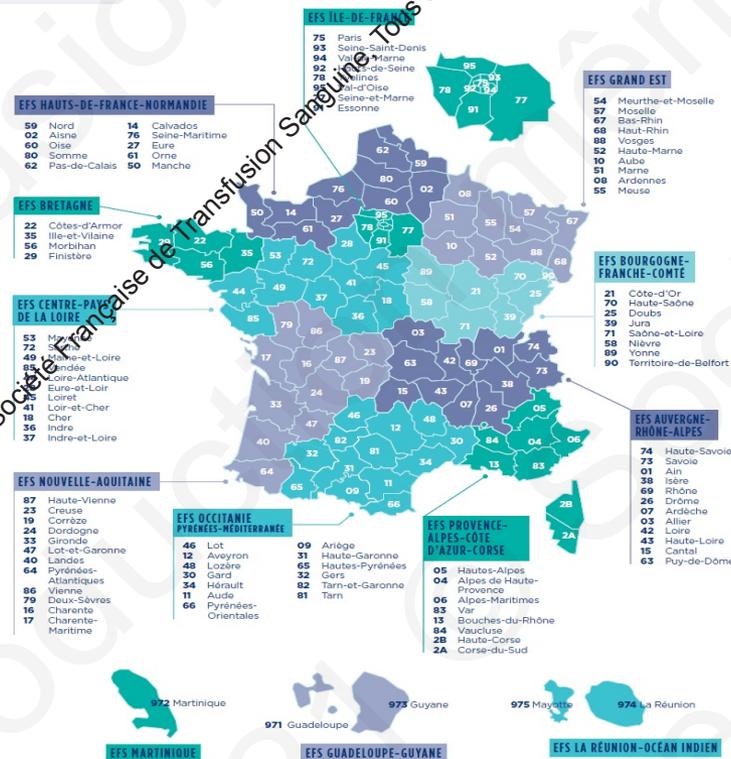
2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

POURQUOI SE POSER CETTE QUESTION ?

CONTEXTE DE LA SITUATION

- ➔ 13 ETS régionaux (10 métropolitains / 3 ultra marins)
- ➔ 7 plateaux de Qualification des Dons (QDB) dont 3 ultra marins



2 circuits de donneurs

=> **Thérapeutique**

ABO, RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, **KEL1**
JK1, JK2, FY1, FY2, MNS1, MNS3, MNS4

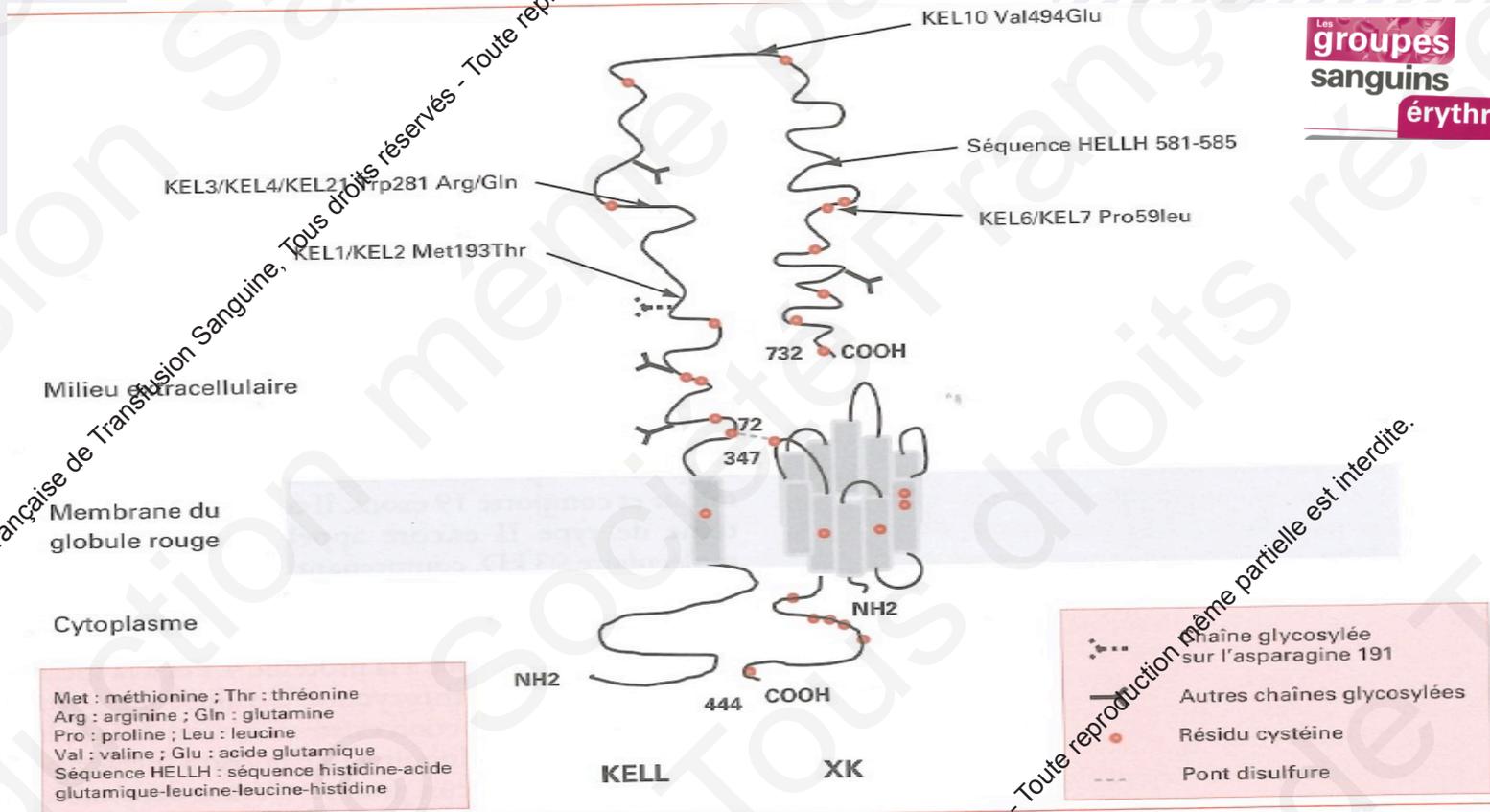
=> **Non-Thérapeutique** (activité en forte progression)

Antigènes supplémentaires testés
KEL2, KEL3, KEL4, LE1, LE2, MNS2, P1PK1, LU1, LU2



Investigation de l'affaiblissement des antigènes du **système KEL** au **CNRGS**

QUE SUSPECTER DEVANT UN AFFAIBLISSEMENT D'UN OU DES ANTIGENES DU SYSTEME KEL ?



Phenotype KEL_{mod}



Phenotype McLeod (XK:-1)

Etude sérologique / Etude biologique moléculaire

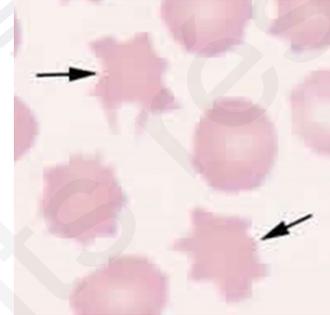
SYNDROME NEUROACANTHOCYTAIRE de McLEOD

=> LES PRINCIPAUX POINTS À RETENIR

Maladie récessive liée à l'X => prédominance masculine +++
Très faible prévalence < 1/1 000 000

- Atteintes biologiques :

- Acanthocytose / Augmentation des CpK
- Absence de la protéine Kx
- Faible expression des antigènes KEL



- Atteintes cliniques graves d'apparition tardive (25 et 60 ans):

- psychiatriques => TOC / dépression / psychose / altération cognitive
- neurologiques => Mvts hyperkinétiques – chorée Huntington like
- musculaires => faiblesse / atrophie musculaire
- cardiaques (cause fréquente de DC) => cardiomyopathie dilatée / Fibrillation auriculaire / arythmie maligne
- Granulomatose septique chronique (atteinte dès l'enfance)

DIFFICULTÉS POUR L'EFS / BENEFICE POUR LE DONNEUR (PATIENT)

=> Diagnostiquer un syndrome de Mc Leod

Repose essentiellement sur l'étude moléculaire du gène XK

=> Orienter dans le circuit sang rare les unités d'un tel donneur

=> S'assurer de l'aptitude au don (risque cardiaque)

=> Transfuser les sujets McLeod par des unités XK:-1 : forte immunogénicité / anticorps anti-XK1 dangereux en transfusion

=> Conseil génétique / Diagnostic prénatal

=> Prise en charge clinico-psychologique adaptée même en l'absence de traitement curatif / TTT symptomatique

Forts impacts éthiques et réglementaires de la médecine génomique

QUE DIT LA LOI POUR LES EXAMENS DE GÉNÉTIQUE CONSTITUTIONNELLE POST NATAL CHEZ DES PERSONNES ASYMPTOMATIQUES ?

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

- ⇒ **But principal éviter l'errance diagnostique**
- ⇒ **L'individu doit rester au centre des préoccupations**

Ainsi ces tests ne doivent être prescrits / pratiqués que si :

- **Utilité clinique**
- **Souhaité par le patient**

2 étapes critiques :

- Recueil du consentement éclairé du sujet à la réalisation d'analyses génétiques => prescription de l'examen
- Transmettre le résultat

Situation différente pour l'EFS => un donneur qui n'a pas demandé à avoir ce diagnostic => **Que faire avec ce que l'on ne veut pas voir ?**

DECOUVERTE SECONDAIRE / VARIANT DE SIGNIFICATION INCONNU

Plan France médecine génomique 2025

=> un des buts est de limiter l'errance dans les maladies rares avec le déploiement du séquençage à haut débit

Découvertes secondaires (déf ABM) =>

Variations pathogènes, sans relation directe avec l'indication initiale, activement recherchées en analysant une liste de gènes

Loi de bioéthique du 02 Aout 2021 => Retour de ces informations au patient s'il ne s'y ait pas opposé

Variants de classification inconnue (VUS) => SVN gène XK non répertorié

Absence de consensus sur le rendu des résultats.

Société savante USA diffusion aux prescripteurs (ré-analyse dans la cadre de la recherche) mais pas aux patients

ABM va dans le même sens => **Nécessité d'éditer des recommandations précises**

CONCLUSION

- Devoir (Ethique) de l'EFS de donner une suite à une suspicion de syndrome de McLeod => une maladie orpheline grave et de mauvais pronostic **MAIS bénéfique pour le patient et pour le système transfusionnel.**
- Le suivi médical donneur EFS n'est pas à même de le faire seul
- Respecter l'esprit de la loi (Réglementaire) => **Médecin généraliste prescripteur** juge de l'opportunité clinique de proposer la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques avec l'appui d'un médecin généticien et/ou spécialiste de la pathologie. Importance d'une équipe pluridisciplinaire.
- Ce qui « reste à faire » à l'EFS :
 - écrire une procédure au niveau national / courrier d'information au médecin généraliste / Eléments de langage
 - **développer une coopération avec des centres de référence CRMR en s'identifiant comme une porte d'entrée auprès d'une des Filières Santé Maladie Rare**
 - => **FILNEMUS (maladies neuromusculaires rares)**
 - => **CARDIOGEN (cardiomyopathie)**
 - => Interaction avec des centres de compétence (maillage territorial)

Remerciements :

Les co-auteurs de ce sujet :

**M.Beguet-Yachine¹, X.Lafarge¹, F.Lassurguere⁵, S.Augereau⁴, I.Helias²,
J.Babinet³, T. Peyrard³, V. Thonier³**

1 Laboratoire d'immunohématologie érythrocytaire, EFS Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux Pellegrin

2 Laboratoire de qualification biologique des Dons – Plateau OUEST, EFS Centre-Pays de la Loire, Angers

3 Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins rares, EFS Ile de France, Paris

4 Service des prélèvements, EFS Centre-Pays de la Loire, Nantes

5 Service des prélèvements, EFS Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux

**La direction Médicale de l'EFS – Siège pour porter ce sujet
institutionnellement :**

P.Richard et AM.Fillet



efs.sante.fr