

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



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)**

efs.sante.fr

SFTS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
TRANSFUSION SANGUINE

2021



XXX^e CONGRÈS MARSEILLE

24-26 novembre 2021

LES NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPE SANGUINS ÉRYTHROCYTAIRES DÉCOUVERTS EN 2020/2021 : CTL2, ABCC4, MAM, EMM, ABCC1

Thierry Peyrard

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

ANTIGÈNES ET SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

MISE À JOUR 2021

LES ANTIGÈNES ET SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

ISBT 2021

↪ 43 systèmes de groupes sanguins

345 antigènes

48 gènes (plus 2 gènes associés)

↪ Autres familles d'antigènes

Collections : 14 antigènes

Série 700 : 16 antigènes

Série 901 : 3 antigènes

=> Total de 378 antigènes érythrocytaires
chez l'Homme

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

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

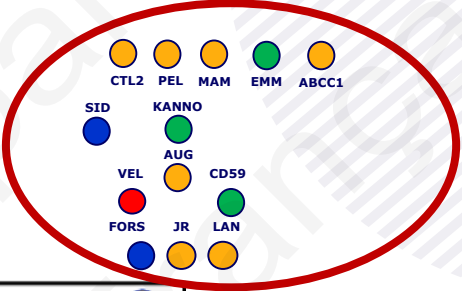
No	Système	Symbole	Gène(s)	Nombre d'Ag
032	Jr	JR	<i>ABCG2</i>	1
033	Lan	LAN	<i>ABCB6</i>	1
034	Vel	VEL	<i>SMIM1</i>	1
035	CD59	CD59	<i>CD59</i>	1
036	Augustine	AUG	<i>SLC29A1</i>	4
037	Kanno	KANNO	<i>PRNP</i>	1
038	Sid	SID	<i>B4GALNT2</i>	1
039	CTL2	CTL2	<i>SLC44A2</i>	2
040	PEL	PEL	<i>ABCC4</i>	1
041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

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

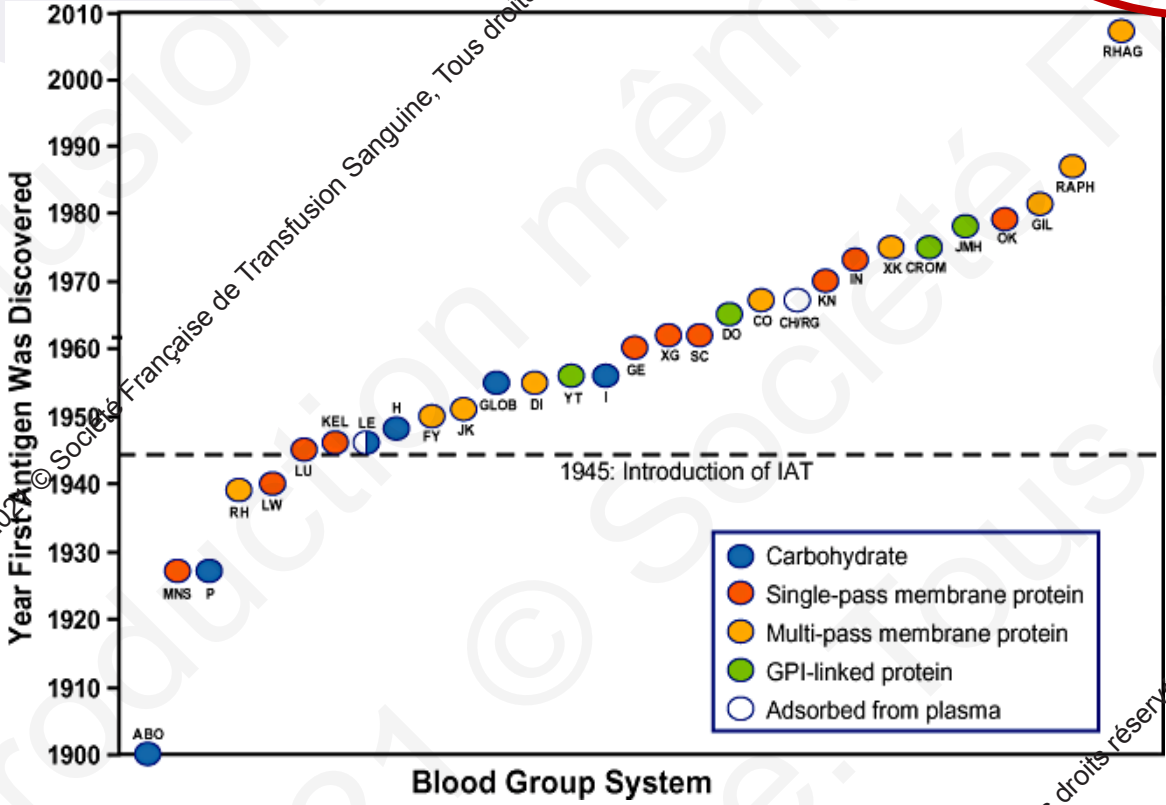
Parmi les 12 derniers systèmes de groupes sanguins découverts depuis 2012, 8 ont été mis en évidence avec les équipes du CNRGS/UMR_S1134 en première ligne : JR, LAN, VEL, AUG, CTL2, PEL, EMM, ABCC1

2020/2021
2019
2015
2013
2012

43 systèmes de groupes sanguins chez l'Homme



« Omics »



- 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

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS DÉCOUVERTS EN 2020/2021

5 NOUVEAUX SYSTÈMES DÉCOUVERTS DEPUIS 2020 !

- ↪ CTL2
- ↪ PEL
- ↪ MAM
- ↪ EMM
- ↪ ABCC1

 **2020 et 2021: deux années exceptionnelles pour les groupes sanguins !** 

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

↪ CTL2
↪ PEL
↪ MAM
↪ EMM
↪ ABCC1

4 de ces nouveaux systèmes ont été découverts grâce aux travaux du CNRGS/UMR_S1134

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

➔ **CTL2 : présenté en avant-première à Nantes en 2019**



PEL



MAM



EMM



ABCC1

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

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

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

➔ **CTL2 : présenté en avant-première à Nantes en 2019**



PEL
MAM
EMM
ABCC1

CTL2 : 39 ^{ème} système	
Gène	SLC44A2
Protéine	CTL2
Nombre d'antigènes	2 (publics) : VER, RIF
Remarques	VER- : phénotype nul, associé à un déficit auditif (dans les aigus) et une probable fragilité vasculaire RIF- : restreint aux sujets originaires du Maroc (côte du Rif)

Vrignaud C. et al. Alloantibodies directed to the SLC44A2/CTL2 transporter define two new red cell antigens and a novel human blood group system. *Transfusion* 2019;59(Suppl S3),18A

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

MAM : 41^{ème} système

Gène	<i>EMP3</i>
Protéine	EMP3 (Epithelial Membrane Protein 3)
Nombre d'antigènes	1 (public) : MAM (auparavant inclus dans la série 901)
Remarques	<ul style="list-style-type: none">• MAM- : phénotype nul, plusieurs bases moléculaires différentes• Phénotype MAM- sans phénotype clinique apparent : surprenant car EMP3 intervient dans la synthèse de la gaine de la myéline compacte <i>EMP3</i> également considéré comme potentiel suppresseur de tumeur• Phénotype MAM- associé à une baisse de réactivité de CD44 (Indian)

Thornton N. et al. Disruption of the tumour-associated EMP3 enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype. *Nature Commun.* 2020 Jul 16;11(1):3569

CTL2
PEL
MAM
EMM
ABCC1

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

EMM : 42^{ème} système

Gène	<i>PIGG</i>
Protéine	PIGG (enzyme)
Nombre d'antigènes	1 (public) : Emm (auparavant inclus dans la série 901)
Remarques	Emm- : phénotype nul, associé à un déficit intellectuel et troubles neurologiques

Duval R. et al. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. *Blood* 2021;137:3660-3669

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

JEUDI 25 NOVEMBRE 2021

08:30-10:00

Session de
communications
orales

Salle La Major

OR2 - Communications orales : recherche en immuno-hématologie

*Modérateurs : Wassim EL NEMER, Marseille -
Jean-Yves PY, Orléans*

08:30-08:45

OR2-1 - Apport des phénotypes érythrocytaires nuls dans la compréhension de l'érythropoïèse et le traitement de l'anémie

Slim AZOUZI, Paris

08:45-09:00

OR2-2 - Emm : un nouveau système de groupe sanguin associé à des troubles neurodéveloppementaux

Romain DUVAL, Paris



EMM

ABCC1

NOUVEAUX SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS

- CTL2
- PEL**
- MAM
- EMM
- ABCC1**

Les 2 nouveaux systèmes
décrits plus en détails dans
cette présentation

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

PEL

LE 40^{ÈME} SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN

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

G. L. Daniels^a
H. Simard^b
M. Goldman^c
V. Taliano^c
M. Fleury^c
F. Decary^c
G. Spurlin^d
C. Garcia^d
P. Quillet^e

^a MRC Blood Group Unit, London, UK;

^b Hôpital de Chicoutimi, Quebec,

^c CRC Transfusion Service, Montreal

^d Royal Victoria Hospital, Montreal, and

^e 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^a, Jr^a, 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 (Montréal) sous la supervision du Dr M. Saint-Louis (approche immunochimique)

- ❑ Pas de résultats concluants
- ❑ Quelle autre piste choisir ?
- ⇒ Travail collaboratif avec nos collègues Québécois
- ⇒ Choix de la piste génétique



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 (~20 000 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
- *Variant Filtering Strategy*

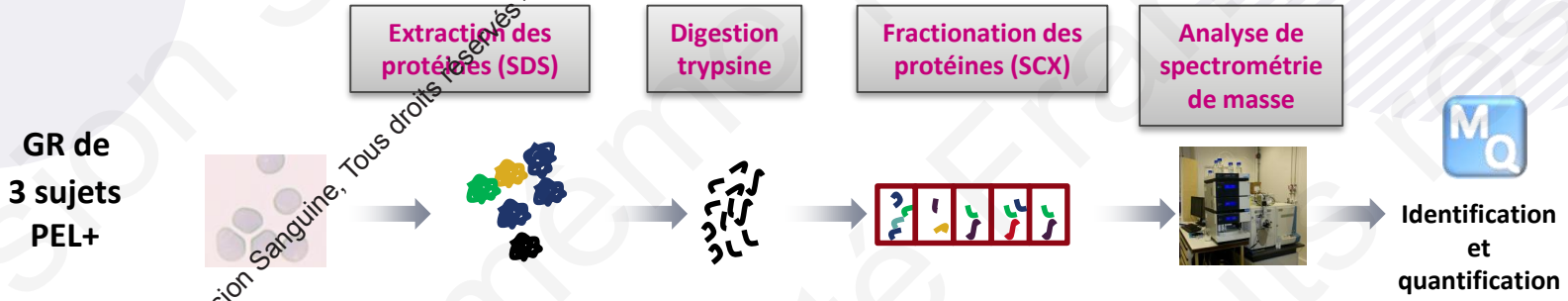


Recherche de mutations rares, à l'état homozygote (ou hétérozygote composite), partagées par tous ces sujets, en se focalisant en priorité sur des gènes codant pour des protéines présentes à la surface du globule rouge

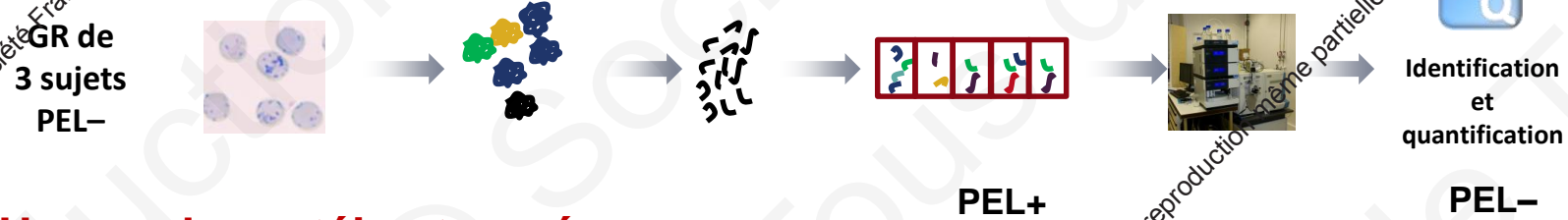
⇒ **Aucun gène candidat mis en évidence...**

Mais importante limite à cette époque : pas de possibilité simple de mise en évidence de larges délétions dans un gène (pas de "*copy number variation analysis*") ⇒ Le phénotype rare PEL– serait-il dû à une large délétion, conduisant alors à un phénotype nul ?

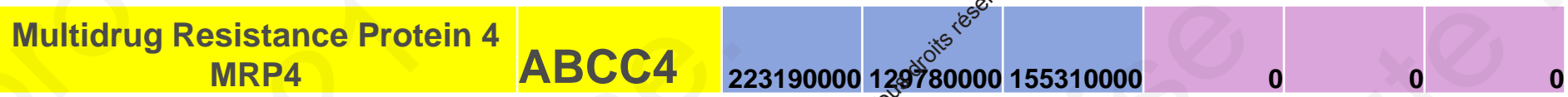
ANALYSE DE PROTÉOMIQUE COMPARATIVE GLOBALE



⇒ 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-



NOUVELLE APPROCHE ULTÉRIEURE DE WHOLE EXOME SEQUENCING

➔ **“Copy number variation analysis”** => large délétion homozygote de 67,528 bp dans le gène **ABCC4**

Adapté de Azouzi S et al *Blood*, 2020



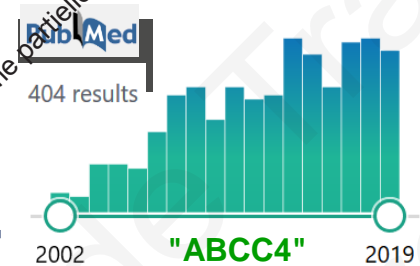
Les sujets PEL- sont prédits comme n'exprimant pas du tout la protéine ABCC4

Le phénotype PEL- est très certainement 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” (**Multidrug Resistance Protein 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 liée à un groupe sanguin et on ne pensait pas du tout que le phénotype nul puisse exister chez l'Homme !



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,^{1,2} Elise Dreano,^{1,2} Tiphaine Belleville-Rolland,¹⁻³ Orjeta Kuci,^{1,2} Blandine Dizier,^{1,2} Amine Bazaa,⁴ Bérard Coqueran,^{2,5} Anne-Marie Lompre,^{6,7} Cécile V. Denis,⁴ Jean-Sébastien Hulot,^{6,7} Christilla Bachelot-Loza,^{1,2,*} and Pascale Gaussem^{1-3,*}

¹INSERM Unité Mixte de Recherche S1140, Faculté de Pharmacie, Paris, France; ²Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France;

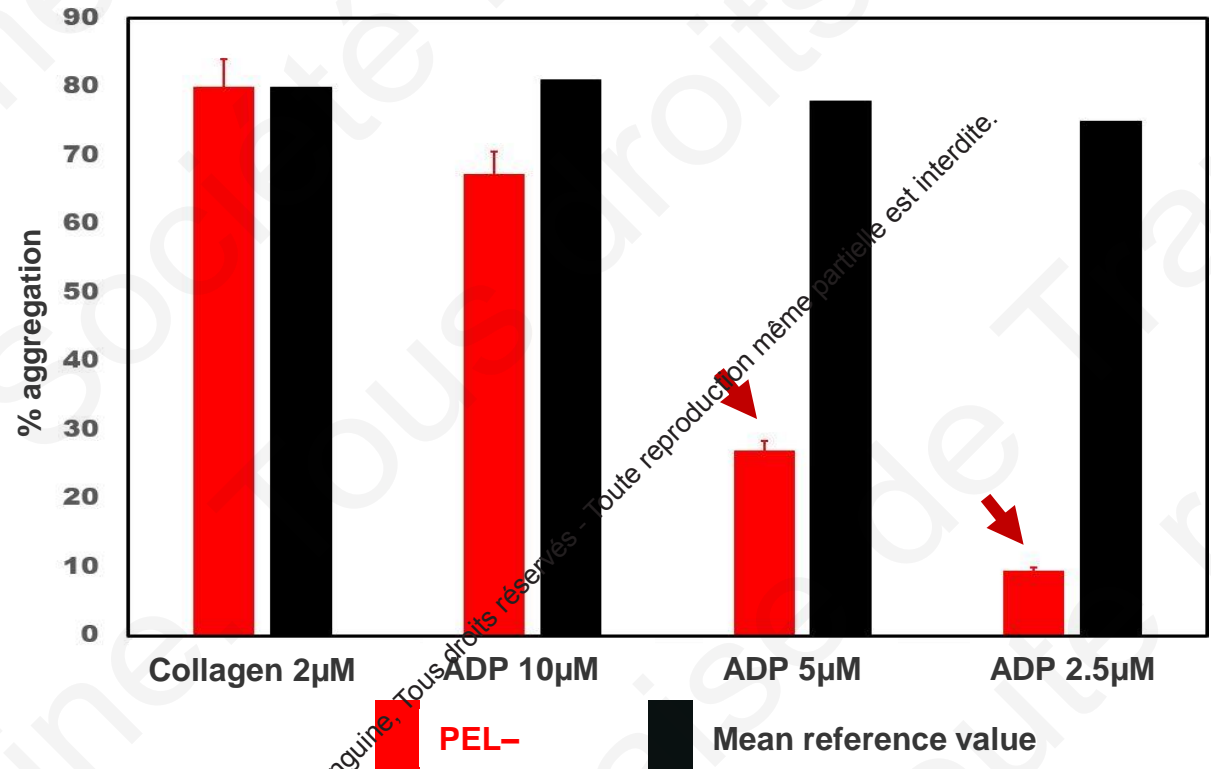
³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Hématologie Biologique, Paris, France; ⁴INSERM Unité Mixte de Recherche S1176, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁵Equipe d'Accueil 4475, Faculté de Pharmacie, Paris, France; ⁶Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Univ Paris 06, Faculté de Médecine, Unité Mixte de Recherche S1166, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Paris, France; and ⁷Assistance 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-

Agrégation 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

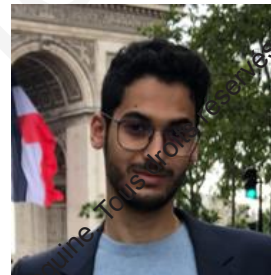
Regular Article

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

TRANSFUSION MEDICINE

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

Slim Azouzi,^{1-4,*} Mahmoud Mikdar,^{1-4,*} Patricia Hermand,^{1,2,4} Emilie-Fleur Gautier,^{4,5} Virginie Salnot,^{4,5} Alexandra Willemetz,¹⁻⁴ Gaël Nicolas,^{4,6} Cédric Vrignaud,¹⁻⁴ Alexandre Raneri,^{2,3} Patrick Mayeux,^{4,5} Christine Bole-Feysot,⁷ Patrick Nitschké,⁸ Jean-Pierre Cartron,² Yves Colin,^{1,2,4} Olivier Hermine,⁹ Gabriele Jedlitschky,¹⁰ Marc Cloutier,¹¹ Jessica Constanzo-Yanez,¹² Carole Ethier,¹³ Nancy Robitaille,¹² Maryse St-Louis,¹¹ Caroline Le Van Kim,^{1,2,4,†} and Thierry Peyrard^{1-4,†}



ABCC1

LE 43^{ÈME} SYSTÈME DE GROUPE SANGUIN

ABCC1

- **Octobre 2017 : anticorps anti-public de spécificité indéterminée mis en évidence chez un jeune patient Brésilien de 25 ans, transfusé à l'âge de 8 ans lors d'une transplantation rénale**
- **Deux frères compatibles (12 et 20 ans)**
- **Une sœur incompatible (22 ans)**



POURSUITE DES INVESTIGATIONS AU BRÉSIL

- **Investigations sérologiques et moléculaires au laboratoire du Colsan Blood Center à São Paulo et au laboratoire de Hemocentro à Campinas**

=> Pas de résultats concluants

- **Envoi d'échantillons au CNRGS**



INVESTIGATIONS AU CNRGS

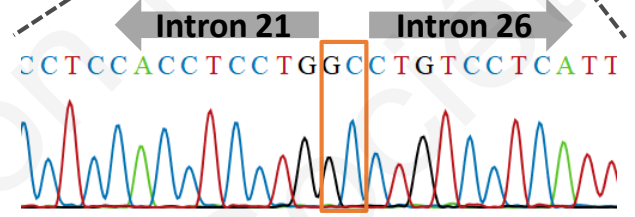
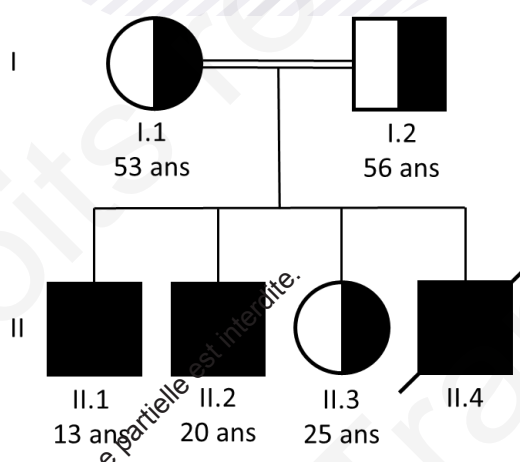
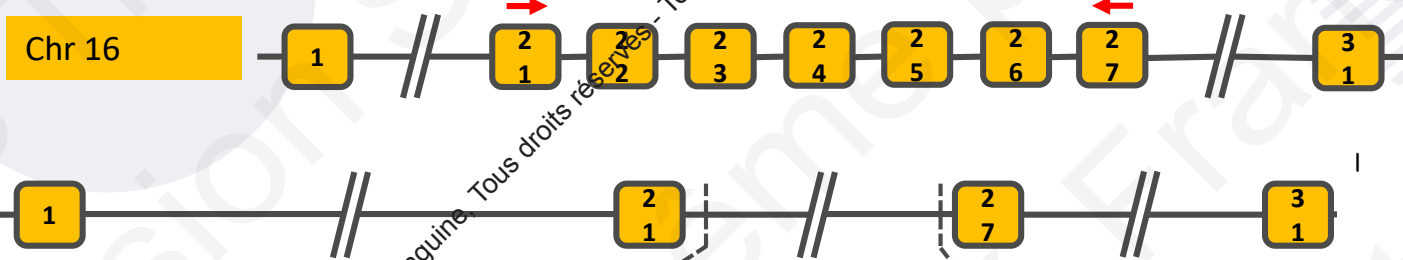
Malgré tous nos efforts, impossibilité de caractériser la spécificité de l'anticorps anti-public...

=> *Whole exome sequencing*

=> Mise en évidence d'une **large délétion, homozygote, dans le gène *ABCC1***

ABCC1: Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1)

INVESTIGATIONS AU CNRGS



Large délétion de 21,249 bp

englobant 5 exons (introns 21 à 26) => **phénotype ABCC1_{null}**

=> Après avoir réalisé différentes études d'expression, la protéine ABCC1 a été confirmée comme étant la cible de l'anticorps développé par le propositus

PHÉNOTYPE CLINIQUE ASSOCIÉ ?

- Le propositus décède à l'âge de 26 ans d'une insuffisance rénale
- ABCC1 est une protéine décrite comme jouant un rôle protecteur au niveau des cellules épithéliales rénales (Fonseca LM et al, *PLoS One* 2013)

OPEN ACCESS Freely available online



ABCC1 Is Related to the Protection of the Distal Nephron against Hyperosmolality and High Sodium Environment: Possible Implications for Cancer Chemotherapy

Leonardo M. Fonseca¹, Adriana B. Alvarez², Rachel C. Rodrigues², Diego H. F. Santos², Anibal G. Lopes², Marcia A. M. Capella^{1,2*}

¹Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ²Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

Aims: Glutathione (GSH) plays an important role in protecting cells against oxidative damage. ABCC1 protein transports GSH. Although this protein is largely studied in cancer, due to multidrug resistance phenotype, its role in the tubular cells of the kidney is unknown. The goal of this study was to find out whether ABCC1 has a role in protecting cells from the distal nephron against the stress caused by high medullar osmolality.

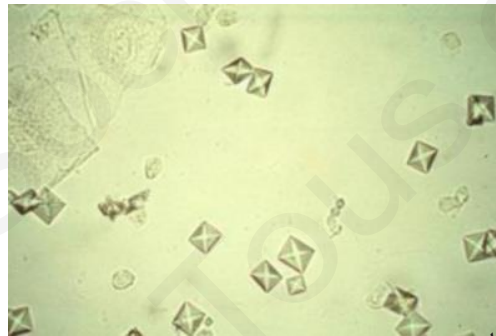
Main Methods: MA104 cells were treated with high concentrations of sodium chloride, urea, or both to raise the osmolality of the culture medium. Cell viability was accessed by MTT and trypan blue assays. ABCC1 expression and extrusion of carboxy-fluorescein (CF), a fluorescent ABCC1 substrate, were measured by flow cytometry.

Key Findings: Incubation of MA104 cells in a high sodium concentration medium resulted in changes in cell granularity and altered expression and activity of ABCC1. Urea did not alter ABCC1 expression or activity, but reversed the observed NaCl effects. High sodium concentrations also had a negative effect on cell viability and urea also protected cells against this effect.

Significance: Our findings demonstrate that ABCC1 plays a significant role in the protection of kidney epithelial cells against the stress caused by high sodium environment present in renal medulla.

PHÉNOTYPE CLINIQUE ASSOCIÉ ?

Pas de signes cliniques apparents chez les deux frères (12 et 20 ans) également $ABCC1_{null}$, ni d'anomalies biologiques au niveau hématologiques ou biochimiques, à l'exception d'une **présence significative de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines, particulièrement importante chez le frère âgé de 20 ans**



Cela pourrait-il être le signe avant-coureur d'un dysfonctionnement rénal ?

ABCC1 : SYSTEME DE GROUPE SANGUIN N°43

Vox Sanguinis 2020;115(Suppl. s1):40



4A-S21-03

NULL ALLELE OF ABCC1 ENCODING THE MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN 1 DEFINES A NOVEL HUMAN BLOOD GROUP SYSTEM

H Sugier^{1,2,3}, C Vrignaud^{1,2,3}, R Duval^{1,2,3}, C Le Van Kim^{1,2,3}, C Arnoni⁴, T Vendrame⁴, F Latini⁴, R De Medeiros⁴, L Castilho⁵, S Azouzi^{1,2,3} and T Peixard^{1,2,3}

¹Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins, Institut National de la Transfusion Sanguine ²UMR_S1134, Inserm / Université Paris Diderot ³Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Institut Imagine, Paris, France ⁴Colsan, Associação Beneficente de Coleta de Sangue, São Paulo ⁵Hemocentro, Unicamp, Campinas, Brazil

Le 4^{ème} système de groupe sanguin de type ABC transporteur après ABCG2 (JR), ABCB6 (LAN) et ABCC4 (PEL)

CONCLUSIONS

⇒ 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



⇒ Avec parfois à la clé la découverte d'un nouveau système de groupe sanguin !

PERSPECTIVES

- **Antigènes publics de la série 901**

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

- **Plusieurs dizaines de cas d'anticorps anti-publics encore non résolus au CNRGS !**



=> De futurs nouveaux systèmes ??

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

Physiologie
Biologie cellulaire

Cancérologie

Toxicologie

Groupes sanguins

Microbiologie
Parasitologie

Anthropologie

Hématologie fondamentale

REMERCIEMENTS

TOUTES LES ÉQUIPES DU CNRGS ET DE L'UMR_S1134

LABEX GR-EX – INSTITUT IMAGINE

MERCI À TOUS POUR VOTRE ATTENTION

Contact : thierry.peyrard@efs.sante.fr