

sanguins

2- Polymorphisme des groupes sanguins :

Tous les individus qui composent l'espèce humaine sont génétiquement très proches les uns des autres, mais la présence d'un grand polymorphisme dans l'information génétique crée une biodiversité qui rend chaque être humain unique.

Au-delà de toutes les fonctions physiologiques remplies par le sang dans l'organisme des vertébrés supérieurs et de plusieurs invertébrés, le sang a été utilisé comme marqueur génétique pour l'identification des individus bien avant que nous ne connaissions le polymorphisme de l'ADN. Il a permis sur le plan géographique de suivre la migration des populations sur la terre. En anthropologie l'étude des groupes sanguins a montré chez les primates une structuration qui s'élabore au fur et à mesure de l'évolution des singes avec parfois certains paradoxes (Janot, 2002).

Selon Mansuet-Lupo et al., en 2007, un marqueur génétique est défini par les critères suivants :

- ✓ Une transmission Mendélienne.
- ✓ Un caractère stable au cours de vie d'un individu.
- ✓ Un grand polymorphisme, c'est-à-dire la présence d'un grand nombre d'allèles.
- ✓ Un taux d'hétérozygotie.

Pour caractériser notre population nous avons utilisé les groupes sanguins comme marqueurs.

Le terme groupes sanguins, utilisé de façon isolée, désigne en règle et de façon restrictive les groupes érythrocytaires, sinon, on utilise le terme groupe plaquettaire, leucocytaire, ou sérique. Les principaux groupes sanguins sont ceux qui définissent les systèmes [ABO](#), [Rhésus](#), MNSs et Duffy, mais il en existe beaucoup d'autres (Tableau 01).

Ces systèmes sont les plus étudiés et les plus importants en pratique.

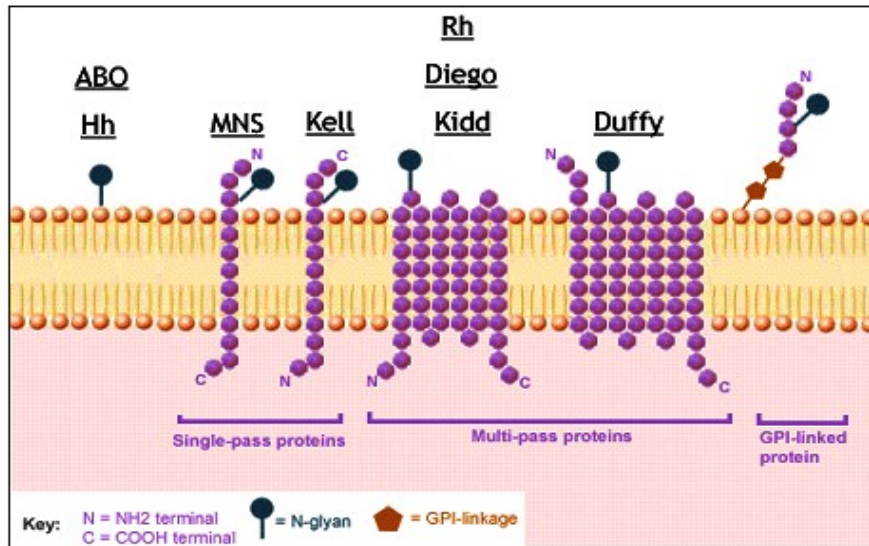


Figure 03: Membrane de globule rouge et certain des antigènes de groupe sanguin fixés à elle (Janot, 2002).

Tableau 01 : Classification des différents groupes sanguins (Janot, 2002).

001	ABO	ABO	ose (N-acétylgalactosamine, galactose)	9
002	MNS	MNS	GPA / GPB (glycophorines A et B)	4
003	P	PI	glycolipide	22
004	Rhésus	RH	protéine	1
005	Lutheran	LU	IgSF (apparenté aux immunoglobulines)	19
006	Kell	KEL	glycoprotéine	7
007	Lewis	LE	ose (fucose)	19
008	Duffy	FY	protéine (ECR ou récepteur de chimiokine, et des <i>Plasmodium vivax</i> et <i>Plasmodium knowlesi</i>)	1
009	Kidd	JK	protéine (transporteur d'urée)	1
010	Diégo	DI	glycoprotéine (bande 3, AE 1, ou échangeur d'anions)	17
011	Cartwright	YT	protéine (AChE, acétylcholinestérase)	7
012	Xg	XG	glycoprotéine	X
013	Scianna	SC	glycoprotéine	1
014	Dombrock	DO	glycoprotéine (fixée à la membrane par le GPI ou glycosyl-phosphatidylinositol)	12
015	Colton	CO	aquaporine 1	7

sanguins

016	Landsteiner-Wiener	LW	IgSF (apparenté aux immunoglobulines)	19
017	Chido/Rodgers	CH/RG	C4A C4B (fractions du complément)	6
018	Hh	H	ose (fucose)	19
019	Kx	XK	glycoprotéine	X
020	Gerbich	GE	GPC / GPD (glycophorines C et D)	2
021	Cromer	CROM	glycoprotéine (DAF ou CD55, régulatrice des fractions C3 et C5 du complément, liée à la membrane par un GPI)	1
022	Knops	KN	glycoprotéine (CR1 ou CD35, capteur d'immun-complexes)	1
023	Indian	IN	glycoprotéine (CD44 fonction d'adhésion ?)	11
024	OK	OK	glycoprotéine (CD147)	19
025	RAPH	MER2	glycoprotéine transmembranaire	11
026	John Milton Hagen	JMH	protéine (liée à la membrane par un GPI)	6
027	Ii	I	polyside ramifié (I) / non ramifié (i)	6
028	Globoside	P	glycolipide	3
029	GIL	GIL	aquaporine 3	9

2-1 - Système ABO :

Le système de groupe sanguin ABO est sans aucun doute le plus important du fait de son implication en transfusion sanguine et pour la transplantation d'organe.

Le système de groupe sanguin ABO présente deux caractéristiques qui sont à l'origine des méthodes de groupage sanguin et expliquent son rôle important en transfusion et transplantation :

- la présence constante d'anticorps « naturels » anti-A et anti-B correspondants aux antigènes absents des globules rouges.
- les antigènes ABO ne sont pas de simples antigènes de groupe sanguin érythrocytaire mais leur présence dans la plupart des tissus et liquides biologiques en fait de véritables antigènes tissulaires (Ruffie, 1974).

2.1.1- Différents groupes sanguins ABO :

Chaque sujet possède dans son plasma (sérum) des anticorps vis à vis de l'antigène A ou B, dans la mesure où ces globules rouges sont eux même dépourvus. Ainsi le sujet de groupe A (globules rouges porteur d'antigène A) ont dans leur sérum

sanguins

des anticorps Anti-B. Tandis que les sujets des groupes B (globules porteurs des antigènes B) ont dans leur sérum des anticorps Anti-A et les sujets du groupe O ont des anticorps naturels Anti-A et Anti-B et ne peuvent recevoir que du sang du groupe O. Les rares sujets du groupe AB n'ayant et ne pouvant avoir d'anticorps Anti-A ni Anti-B, sont les receveurs universels.

Les phénotypes du système ABO sont doublement définissables par les antigènes érythrocytaires et par les anticorps plasmatiques (Tableau 02).

Tableau 02 : Les antigènes et les anticorps courants du système ABO (Ruffie, 1974).

Groupe sanguin	Antigène érythrocytaire	Anticorps sérique
O	Aucun	anti-A et anti-B
A	Ag A	Anti-B
B	Ag B	Anti-A
AB	Ag A et Ag B	Aucun

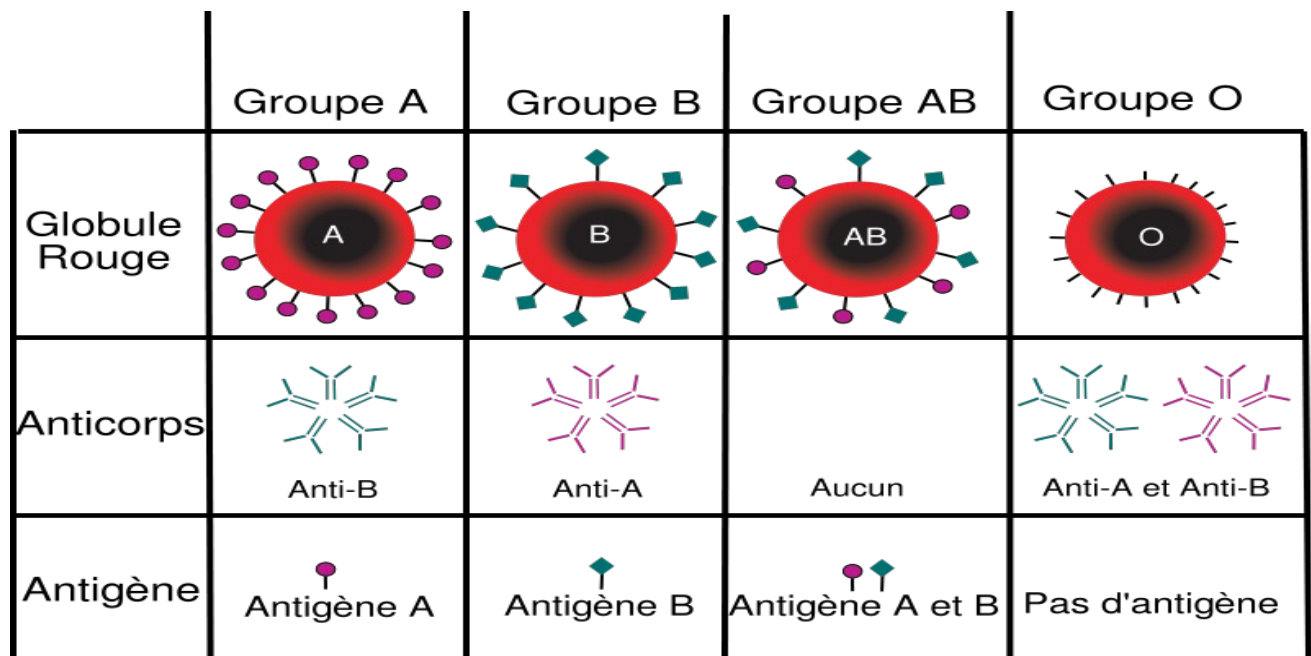


Figure 04 : Les quatre principaux Phénotypes du système ABO (Ruffie, 1974).

2-1-2- Répartition des groupes sanguins dans le monde:

sanguins

La distribution des quatre types du système ABO : A, B, AB, et O, diffèrent dans les populations à travers le monde entier. Elle est déterminée par la fréquence des trois allèles du gène d'ABO dans les différentes populations. Le groupe O a la fréquence la plus élevée, suivi du groupe A. Le groupe B est moins commun, et le groupe AB est le moins réparti.

Certains auteurs (Vogel et Moyulski, 1982) ont liés la distribution mondiale du polymorphisme du système ABO à des grandes épidémies et à certaines maladies infectieuses. Ainsi, la fréquence élevée de l'allèle ABO*O chez les Amérindiens peut être attribuée à un avantage sélectif de cet allèle pour la réponse immunitaire à la Syphilis.

La fréquence relativement élevée de l'allèle ABO*B chez les populations Asiatiques peuvent être le résultat d'une double action sélective de la peste contre l'allèle ABO*O et de la variole contre l'allèle ABO*A (Vogel et Moyulski, 1982).

La fréquence de l'allèle A1 est élevée en Europe surtout dans la région Scandinave et dans certains régions de l'Europe centrale ; des fréquences élevées sont aussi élevés chez les Aborigènes de l'Australie du sud-ouest, mais c'est chez certains tribus indiennes de l'ouest d'Amérique du nord que l'on rencontre la fréquence la plus élevée (Goudemand et Salmon, 1980).

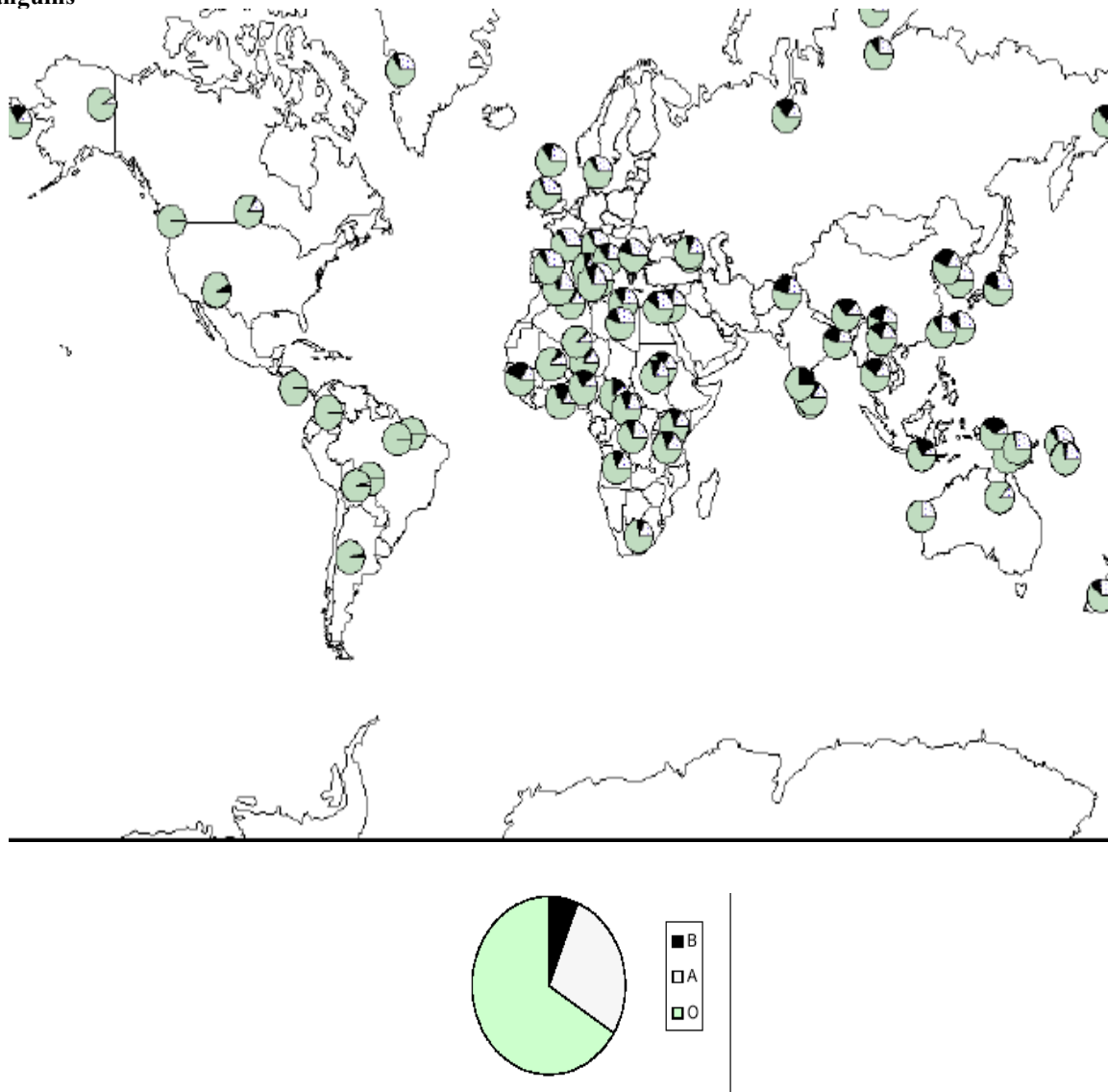


Figure 05: Les variations des allèles A, B et O à travers le monde (Sanchez, 2007).

2-2 – Système Rhésus :

Le système Rhésus est l'un des systèmes les plus complexes connus chez l'homme. Sa découverte il y a un peu plus de 60 années où il a été baptisé par erreur du nom du singe Rhésus, a constitué une étape importante de l'histoire de l'immuno-hématologie, puisque ce système est responsable de l'allo-immunisation provoquée par voie foeto-maternelle, mais également par voie transfusionnelle à cause de son polymorphisme et de l'immunogénicité de ses antigènes (Bach, 1993).

sanguins

En effet en 1939 Lévine et Stetson constatent que le sérum d'une femme ayant accouché d'un enfant atteint de maladie hémolytique néo-natale agglutine non seulement les hématies de l'enfant et du père mais aussi celles de 85 % des sujets testés.

Landsteiner et Wiener en 1940 constatent que le sérum dilué d'un lapin immunisé par des hématies de *Macacus rhesus* agglutine les hématies des mêmes sujets.

En fait, compte tenu que le sérum du lapin non dilué reconnaissait 100 % des sujets, il apparaissait que cet hétéro anticorps reconnaissait un antigène différent de l'antigène RH1, présent sur la majorité des hématies humaines mais dont la densité antigénique est plus importante chez les sujets porteurs de l'antigène RH1 que chez les sujets qui en sont dépourvus.

L'antigène incriminé dans cette confusion a été nommé LW (Landsteiner et Wiener) et le terme de RH a été maintenu pour désigner le système initialement concerné.

2-2-1- Phénotype :

On appelle Rhésus positif, les sujets dont les hématies sont agglutinées par l'allo-anticorps initiale, anti-Rhésus des femmes enceintes et l'antigène ainsi défini est par convention appelé D, il est produit par le gène D.

On appelle Rhésus négatif, les sujets dont les hématies ne sont pas agglutinées par cet anticorps des femmes enceintes, ces sujets manquent du gène D (Ruffie et Colombies, 1987)(tableau 03).

Tableau 03 : Phénotype du système Rh, (Goudemant et Salman, 1980).

Phénotype Rhésus	Génotype
Rhésus positif (ou D positif)	DD (homozygote) Dd (hétérozygote)
Rhésus négatif	dd (homozygote)

sanguins

Cet antigène étant le plus immunogène des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires sa détermination le rend indissociable du groupage sanguin ABO. L'antigène RH1 est bien développé à la naissance, il est strictement limité aux érythrocytes. La densité antigénique est fonction du phénotype (100 000 sites pour les hématies D⁺/D⁺ à 10 000 sites) conformément à la réduction suivante :

$$D : DccEE > DCCee > DCcee > Dccee$$

2-2-2- Répartition du système Rhésus dans le monde :

L'haplotype Rh*cde est particulièrement fréquent chez les basques et les habitants des vallées pyrénéennes occidentales, par contre ce haplotype est très rare en Asie de l'est et le sud d'Amérique, et il n'existe pas en Australie, en nouvelle Guinée et chez les Océaniens (Roychoudhury et Nei, 1988).

L'haplotype Rh*Cde est exceptionnellement fréquent chez les indiens d'Amérique et aussi au sud-est asiatique.

La fréquence de l'haplotype Rh*cDe est élevée chez les négroïdes et au proche orient, et l'haplotype Rh*Cde varie d'une fréquence de moins de 5% chez certaines populations Africaines (Bantu du sud Afrique) à 95% chez les Océaniens (Micronésie) et chez des tribus de la nouvelle guinée. Parmi les haplotypes les plus rares, on trouve l'haplotype Rh*CDE, qui marque une fréquence de 3% chez certaines tribus Australiennes.

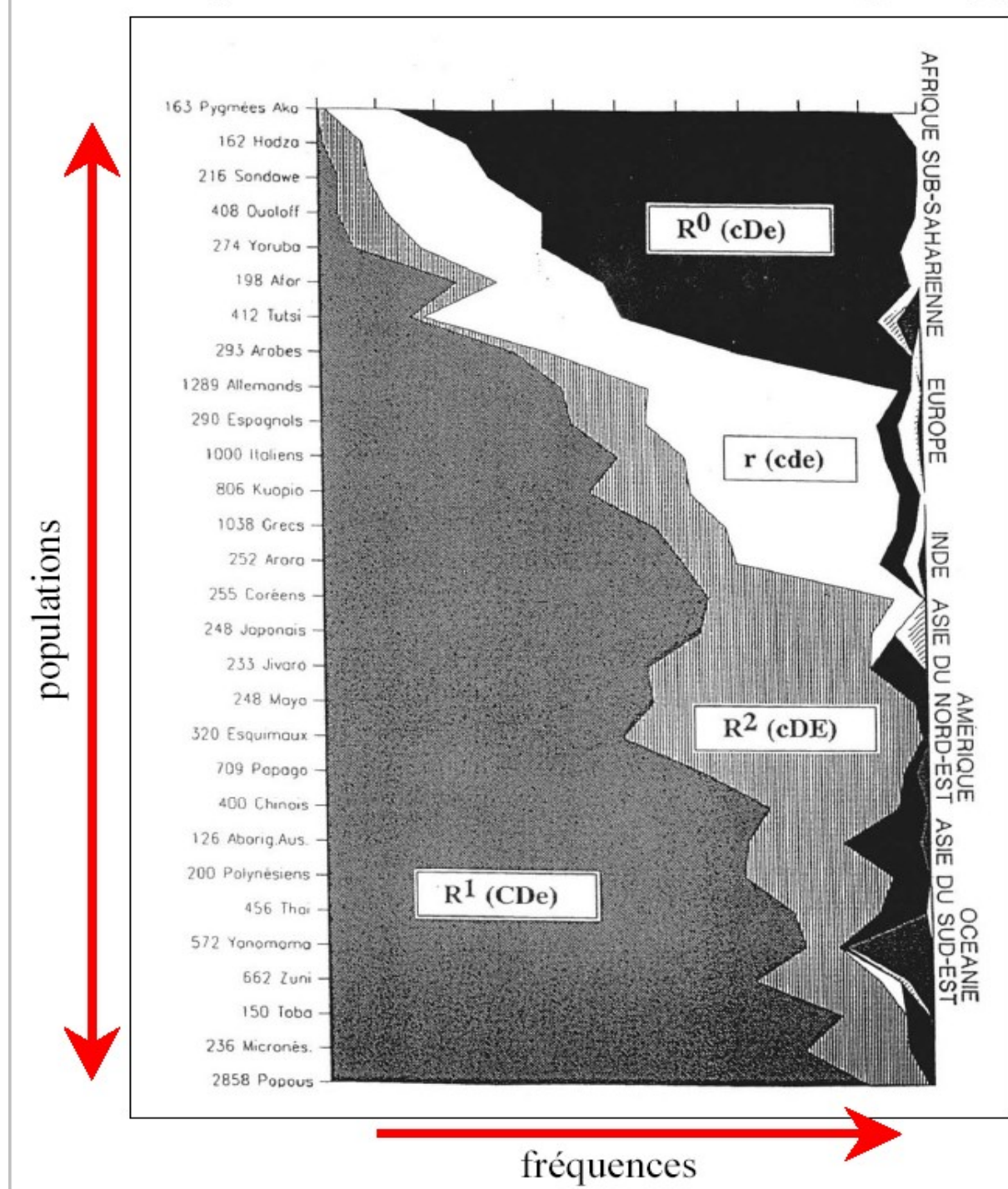


Figure 06: Fréquences mondiales des haplotypes du système Rhésus (Sanchez, 2007)

sanguins

2-3- Système Duffy :

En 1950 Cutbush découvre un nouvel anticorps chez un hémophile polytransfusé dont le nom fut donné au système. L'année suivante Ikin décrit l'anticorps antithétique dans le sérum d'une Berlinoise. Chez les Caucasiens, ces deux anticorps anti-FY1 (anti-Fya) et anti-FY2 (anti-Fyb) définissent trois phénotypes FY : 1, 2, FY : -1, 2 et FY : 1, -2 correspondant aux génotypes FY1FY2, FY2FY2 et FY1FY1 respectivement.

Ce système est important en pathologie humaine car l'antigène FY1, très immunogène peut être responsable d'accident hémolytique de transfusion gravissime et d'incompatibilité fœto-maternelle.

En 1955 Sanger constate que le phénotype FY : -1, -2 est très fréquent chez les Noirs et qu'il correspondrait au génotype FYFY, FY étant un allèle silencieux aux gènes FY1 et FY2. On sait désormais que le gène FY est un mutant du gène FY2 capable de coder pour la production de la glycoprotéine FY dans les cellules des tissus mais pas au niveau de la lignée érythroïde.

Le phénotype FY : -1, -2 a été aussi observé, bien que rarement, chez les Caucasiens mais il correspond à un déterminisme génétique différent du phénotype FY : -1, -2 des Noirs (Cutbush et al., 1950).

Les glycoprotéines des antigènes du système Duffy présentent un double intérêt biologique. Leur forme érythrocytaire constitue les récepteurs, in vivo ou in vitro, pour les mérozoïtes de Plasmodium vivax et Pl. knowlesi, agents responsables de différentes formes de malaria chez l'homme et chez le singe respectivement. Ceci a influencé la variation des groupes sanguins du système Duffy vus dans les populations où la Malaria est présente

Ce sont également des récepteurs pour une famille de polypeptides chimiotactiques (IL 8) leur conférant ainsi un rôle régulateur dans la réponse inflammatoire (Rayner et al., 2005).

sanguins

2-3-1- Les antigènes du Système Duffy :

Les deux antigènes principaux et antithétiques sont FY1 et FY2. Ils permettent de définir 3 phénotypes essentiels : FY : 1, 2 ; FY : -1, 2 et FY : 1, -2. Les variantes FY2 faibles ont été décrites. Chez les Asiatiques, l'antigène FY1 est un antigène public.

Un 4ème phénotype est très fréquent chez les Noirs et exceptionnel en dehors de la race noire : le phénotype FY :-1, -2. Il proviendrait de la transmission en double dose de 2 gènes FY «silencieux ». De ce fait, la fréquence des 3 autres phénotypes est différente de celle des Caucasiens.

Tableau 04: Phénotype, anticorps et génotypes du système Duffy (Rayner *et al*, 2005).

Phénotype	Réaction avec		Génotype
	Anti-Fy1	Anti-Fy2	
Fy (1,-2)	+	-	Fy1Fy1 ou Fy1Fy
Fy (-1,2)	-	+	Fy2Fy2 ou Fy2Fy
Fy (1,2)	+	+	Fy1Fy2
Fy (-1,-2)	-	-	FyFy

La glycoprotéine qui porte les antigènes FY est présente au niveau des tissus. Les antigènes sont bien développés à la naissance et ont pu être mis en évidence dès la 6e semaine d'aménorrhée. L'antigène FY1 est le plus immunogène.

Le nombre de sites par hématie d'expression homozygote FY : 1, -2 et FY : -1, 2 a été estimé à 13 000 et 14 000 respectivement. Il est de moitié à la surface des hématies d'expression hétérozygote. Les antigènes FY1 et FY2 sont des polypeptides altérables par l'ensemble des enzymes protéolytiques : chymotrypsine, pronase, ficine, broméline et en particulier la papaïne qui les détruit totalement. La seule enzyme n'entraînant aucune altération de l'antigène FY1 est la trypsine pure dénuée de toute trace de chymotrypsine, par contre l'antigène FY2 est modifié.

sanguins

Enfin, Williams a observé la perte progressive des antigènes FY1, FY2 et FY3 au cours de la conservation des hématies dans une solution de faible pH ou de basse force ionique (Rayner *et al.*, 2005).

2.3.2- Répartition du système Duffy dans le monde :

L'allèle Fy est très fréquent en Afrique de l'ouest, où la majorité des populations résistent à *Plasmodium vivax*. De même, il a été retrouvé avec des fréquences relativement élevées chez les Juifs du Yemen et en Arabie Saoudite. En Afrique du nord (Algérie, Libye et en Egypte), la fréquence de l'allèle Fy a tendance à s'égaliser avec celle de Fy1 et ou Fy2.

L'allèle Fy1 est omniprésent chez toutes les populations avec des fréquences élevées en Asie de l'Est, très élevées en Australie et en Mélanésie. Les fréquences faibles de cet allèle ont été retrouvées en Amérique (sud et nord), en Afrique noire et au Moyen-Orient.

L'allèle Fy2 est fréquent en Europe et dans quelques régions d'Afrique (Libye, Namibie). Cependant, il est rare en Asie, en Australie et en Nouvelle Guinée (Cavalli-Sforza, 1994).

2-4 – Système MNSs :

Le système MNSs est le deuxième système de groupe sanguin découvert par Landsteiner et Levine en 1927 à l'aide d'hétéro-anticorps, après l'injection des lapins par des cellules de globules rouges humains. Des antigènes appelés M et N ont été identifiés d'abord, mais ce n'est que 20 ans plus tard que les antigènes S et s furent nommés. Actuellement, plus de 40 antigènes sont identifiés dans ce système dont les plus importants sont abordés : MNS1, MNS2, MNS3 et MNS4 (Landsteiner *et al.*, 1927).

2-4-1- Les antigènes du système MNS

Les antigènes du système MNS sont des polypeptides dont la séquence d'acides aminés est déterminée. Les études ont permis de montrer que les antigènes MNS1 et MNS2 sont portés par une structure et les antigènes MNS3 et MNS4 par une autre. Ces deux structures sont des sialoglycoprotéines (SGP). La SGP MN ou glycophorine A porte les antigènes MNS1 et MNS2. Les seules différences entre les SGP des sujets MNS: 1, -2 et MNS :-1, 2 portent sur 2 acides aminés en position 1 et 5 de la partie N terminale. Ceci illustre la fonction des deux gènes induisant la synthèse des antigènes MNS1 et MNS2 :

Tableau 05 : La différence d'Acides Aminés entre les antigènes MNS1 et MNS2 (Landsteiner *et al.*, 1927).

	1	2	3	4	5
MM	Ser	Ser	Thr	Thr	Gly
NN	Leu	Ser	Thr	Thr	Glu

La SGP Ss ou glycophorine B porte les antigènes MNS3 et MNS4. La seule différence entre les SGP des sujets MNS : 3, -4 et MNS :-3, 4 porte sur un acide aminé en position 29 qui est une Méthionine pour S et une Thréonine pour s (Huang *et al.*, 1995).

2-4-2- Répartition du système MNSs dans le monde :

La distribution des haplotypes dépend essentiellement de la fréquence de l'allèle Ss*s. Celui-ci est généralement plus fréquent que Ss*S en Europe, en Asie et en Afrique. Les allèles MN*M et MN*N ont une distribution géographique régulière.

Les haplotypes Ms et Ns sont toujours plus fréquent que MS et NS, et l'haplotype Ms est plus fréquent que Ns en Afrique du Nord et en Europe du sud (Roychoudhury et Nei, 1988).

