

## **LES SYSTEMES DES GROUPE ERYTHROCYTAIRES**

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

### **PLAN :**

#### **INTRODUCTION**

#### **LES DIFFERENTS SYTEMES DES GROUPE SANGUINS**

##### **I- Les systèmes ABO et associés**

**A- Caractéristiques**

**B- Déterminisme génétique**

**C- Rôle des gènes A et B**

**D- Les variations phénotypiques du groupe ABO**

##### **II- Le système Hh**

##### **III- Le système Ii ou AgI**

##### **IV- Le système Lewis**

**A- Les gènes allèles**

**B- Les Anticorps = de type IgM**

##### **V- Le système Se/se**

##### **VI- Conclusion**

#### **LES SYSTEMES IMMUNOGENES**

##### **I- Le système Rhésus**

##### **II- Les autres systèmes**

**A- Système Kidd**

**B- Système Duffy**

**C- Système Kell**

**D- Système MNSs**

**E- Système P**

**F- Système Xg**

#### **LES EXPLORATIONS IMUNOLOGIQUES**

##### **I- Généralités :**

##### **II- Détermination du groupe ABO**

##### **III- Anticorps du système Rhésus**

##### **IV- Recherche d'agglutinines irrégulières**

#### **LES APPLICATIONS**

##### **I- La transfusion sanguine**

##### **II- La maladie hémolytique du nouveau-né**

##### **III- Les anémies hémolytiques auto-immunes**

#### **CONCLUSION**

# LES SYSTEMES DES GROUPES ERYTHROCYTAIRES

*Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI*

## INTRODUCTION :

- Les systèmes des groupes sanguins sont définis par une mosaïque de substances antigéniques génétiquement déterminées que porte la membrane des globules rouges (GR).
- Ces antigènes (Ag) situés à la membrane du GR sont reconnus par des anticorps (Ac) spécifiques, qui, selon le système considéré, peuvent être naturels ou acquis.
- Ces Ac agglutinent GR et peuvent, s'ils fixent le complément, les hémolyser.
- L'ensemble de ces systèmes représentent un ensemble de marqueurs qui expriment la variation génétique au sein de l'espèce humaine (intérêt médico-légal).

## LES DIFFERENTS SYSTEMES DES GROUPES SANGUINS :

### I- Les systèmes ABO et associés :

- De nombreuses cellules fabriquent les substances du groupe ABO. Ainsi, l'érythroblaste élabore les Ag ultérieurement présents à la surface du GR, alors que les cellules muqueuses synthétisent les substances ABH hydro-solubles chez 80% des sujets de race blanche.

\* Dans l'érythroblaste, 3 systèmes collaborent pour produire les Ag A et B :

- ❖ Le système ABO,
- ❖ Les 2 systèmes Hh et l'Ag I.

\* Dans les cellules muqueuses 2 autres systèmes sont mis en jeu :

- ❖ Le système Se/se,
- ❖ Le système Le/le ou Lewis.

### A- Le système ABO :

#### 1- Les caractéristiques :

- Caractérisé par 2 types d'Ag : A et B et 2 types d'Ac naturels : anti-A et anti-B.

- Par conséquent :

- Les sujets du groupe A possèdent : \* Un Ag A sur le GR,  
\* Un Ac anti-B dans le sérum.
- Les sujets du groupe B possèdent : \* Un Ag B sur le GR,  
\* Un Ac anti-A dans le sérum.
- Les sujets du groupe O possèdent : \* Pas d'Ag,  
\* 2 Ac anti-A et anti-B.
- Les sujets du groupe AB possèdent : \* Les 2 Ag,  
\* Pas d'Ac.

- Dans la race blanche, les fréquences se répartissent comme suit :

- Groupe A : 45%,
- Groupe B : 9%,
- Groupe O : 43%,
- Groupe AB : 3%.

- Les Ag globulaires de nature glycopeptique sont bien développés à la naissance.

#### 2- Déterminisme génétique :

- La présence d'Ag A et B est déterminée par les gènes allèles A et B. ces gènes allèles déterminent le phénotype du sujet qui peut être différent du génotype dans le cas des groupes A et B.

- C'est ainsi que : \* Phénotype A : génotype AA ou AO,
- \* Phénotype B : génotype BB ou BO,
- \* Phénotype O : uniquement OO.

- Seule l'étude de l'arbre généalogique peut permettre de déterminer le génotype.

### 3- Le rôle des gènes A et B :

- Ils induisent la synthèse d'une glycotransférase spécifique : N acétyl-galactosamine transférase pour le gène A et la galactosyl transférase pour le gène B, qui permet de compléter la structure antigénique en fixant le sucre immuno-dominant (N-acétyl galactosamine pour le Ag A et la galactose pour l'Ag B) sur l'accepteur appelé substance H, qui est à la base de la formation des Ag A et B selon que c'est l'un ou l'autre des sucres précités qui se fixe dessus.

- Et donc :

- Gène A → Synthèse de N-acétyl galactosamine transférase



Substance H + N-acétyl galactosamine → Ag A.

- Gène B → Synthèse de galactosyl transférase



Substance H + galactose → Ag B.

- L'allèle O apparaît comme "silencieux" tant à l'état homo qu'hétéro-zygote. Par conséquent :

- Ceux qui ont les 2 allèles A et B formeront les 2 Ag A et B et seront du groupe AB,
- Ceux qui n'ont ni A ni B ne modifieront pas leur substance H et seront du groupe O,
- Ceux qui n'ont pas la substance H n'auront aucun Ag mais peuvent transmettre l'antigénicité, ils sont dit du phénotype Bombay hh.

### 4- Les variétés phénotypiques du groupe ABO :

- Les sujets du groupe A sont phénotypiquement soit du groupe A1 soit A2.

- Ces 2 sous groupes se définissent :

- Sérologiquement : les GR A2 ne sont pas agglutinés dans les conditions standards par l'anti-A1 comme le sont les GR A1.
- Biochimiquement : les GR A1 ont un nombre de sites antigéniques plus important que les GR A2.

Par ailleurs l'allèle de type A1 code pour une N-acétyl galactosamine transférase active à un pH=6 alors que l'allèle A2 code pour une autre active à un pH=7.

Le groupe A a en outre d'autres variantes déterminées génétiquement mais faibles (Ainterm, A3, Ax, Aendi...).

- De même le groupe B a de nombreuses variantes faibles (B3, Bx, Bm...).

### 5- Les Ac du système ABO :

- Ils sont naturels et constamment présents, ils existent essentiellement sous forme d'IgM.

- Leurs caractéristiques :

- Agglutinants en milieu salin,
- Très actifs à 4°C,

- Non hémolysant,
- Ne passent pas par le placenta,
- Neutralisables par les substances solubles,
- Relativement homogènes sur le plan thermo-dynamique.

- Les Ac immuns acquis par immunisation volontaire ou par grossesse sont en majorité des IgG. Ils sont :

- Plus actifs à 37°C,
- Hémolysant et traversent le placenta.

### **B- Le système Hh :**

- Il est génétiquement indépendant du système ABO mais il lui est fonctionnellement lié.

- En effet, l'allèle H est indispensable pour la formation des Ag A et B. par conséquent tous les sujets, à l'exception des sujets Bombay (dont le génotype est hh) sont de phénotype H.

- Ainsi à la surface du GR, plus il y a de substance A et B, moins il y a de substance H.

- Les groupes O sont donc les plus riches en Ag H.

### **C- Le système Ii ou Ag I :**

- Le substrat h recouvre lui-même probablement l'Ag I qui est également produit par un locus indépendant d'ABO.

- Néanmoins, cette spécificité n'est pas indispensable à la synthèse des Ag A et B, car les sujets dépourvus de I expriment H et ABO.

- L'Ag I n'est définitivement acquis que vers l'âge de 18 mois, les groupes du sang du ---- ont essentiellement l'Ag i.

- Chez l'adulte, la fréquence des sujets i = 8‰.

- Les sujets Bombay ont une relativité i très supérieure à celle du sujet H.

### **D- Le système Lewis :**

#### **1- Les gènes allèles :**

- Régis par un couple de gènes allèles Le/le. Ce n'est pas, à proprement parler, un système érythrocytaire. En effet, les facteurs Lewis sont des substances hydrosolubles adsorbées sur le GR secondairement.

- Au niveau des cellules muqueuses, l'existence ou l'absence du gène le se définit par l'existence ou l'absence de substance Lewis (a) dans les sécrétions en particulier salivaires.

- Le gène Le peut être considéré comme un allèle silencieux ou inefficace.

- Enfin, la substance Lewis (b) résulte de l'interaction entre les produits des gènes H et Le.

- Ceci montre que bien qu'indépendant, ce système a des relations étroites avec les autres systèmes.

#### **2- Les Ac = de type IgM**

- Sont inconstants :

- Les anti-Le<sup>a</sup> naturels sont rares, se voient chez les sujets sécréteurs,
- Les anti-Le<sup>b</sup> se voient chez les sujets non sécréteurs.

### **E- Le système Se/se :**

- Ce système ne s'exprime que dans les cellules muqueuses et contrôle la sécrétion des glycoprotéines à spécificité A, B ou H.

- Seuls les sujets de phénotype Se sont sécréteurs (80% de la race blanche).

- Ce système apparaît comme un régulateur de l'activité du gène H.

### **F- Conclusion :**

- Les systèmes ABO, Hh et I ; indépendants génétiquement ; contrôlent la synthèse des Ag ABH et I de l'érythroblaste.

### **I- Les systèmes immunogènes :**

- Ce sont les systèmes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNSs...

- L'absence de l'Ag dans l'un de ces systèmes ne s'accompagne pas d'Ac naturels mais une allo-immunisation volontaire ou non provoque la formation d'Ac immuns pouvant être dangereux par la suite.

#### **A- Le système Rhésus :**

- Explique la physiopathologie de la maladie hémolytique du nouveau-né qui a été à l'origine de sa découverte.

- C'est le plus important. C'est un système complexe indépendant du système ABO. Il possède 35 Ag connus de fréquence et d'importance variable.

- L'Ag Rh standard ou classique est l'Ag D, présent chez 85% des sujets qui sont dits Rh+. Il est codé par le gène D transmis selon les lois mendéliennes.

- Les 15% des Rh- ne voient pas leurs GR agglutinés par le sérum anti-D et jusqu'à nos jours il n'a pas été mis en évidence d'Ac anti-D.

- Par ailleurs, on définit à côté de D et d, 4 autres principaux Ag qui sont : C,c,E,e.

- Ils correspondent avec les 2 premiers à 3 couples de gènes allèles étroitement liés, ces couples sont : Dd, Cc et Ee qui, situés dans cet ordre sur la chromosome 1, forment un haplotype transmis en bloc lors de la méiose.

- Les autres Ag correspondent à des allèles sur un des locis déjà cités et ont une expression phénotypique affaiblie par rapports aux Ag majeurs, le cas du facteur D4 qui est une variante génétique faible de l'Ag D.

- Sa mise en évidence est fondamentale car il peut être immunisant chez les Rh-.

🚩 NB :

- Le système Rh des noirs n'est pas tout à fait comparable à celui des blancs.

### **B- Les autres systèmes :**

#### **1- Le système Kidd :**

- Présente 2 allèles JKq et JKb. L'Ag JKq est très immunogène, sa fréquence est de 80%, son Ac est relativement fréquent chez les polytransfusés et est souvent d'identification difficile.

## **2- Le système Duffy :**

- Présente lui aussi 2 allèles  $Fy^a$  et  $Fy^b$ . L'Ag  $Fy^a$  existe chez 65% des blancs.

## **3- Système Kell :**

- Occupe la 3<sup>ème</sup> place après ABO et Rh. Existe chez 8% des blancs, très immunogène, présente 2 allèles K et k.

- En fait ce système est complexe et est représenté par une série d'halotypes.

## **4- Système MNSs :**

- Représente 2 séries d'allèles ou pseudo-allèles : M et N, S et s. ces pseudo-allèles s'organisent en 4 halotypes : Ms, Ms, MS et NS.

- Ce système est utile dans l'analyse des ségrégations.

## **5- Système P :**

- 2 phénotypes principaux : \* P1 porteur de spécificités P1 et P.  
\* P2 porteur des spécificités P.
- Les sujets P2 fabriquent parfois des Ac naturels irréguliers anti-P1.
- Les spécificités sont portées par des glycolipides.
- Peut être à l'origine d'accidents transfusionnels.

## **6- Système Xg :**

- Non immunogène, lié au chromosome X.

# **LES EXPLORATIONS IMMUNOLOGIQUES :**

## **I- Généralités :**

- L'étude immunologique des groupes sanguins repose sur la réaction d'agglutination : Ac-Ag. Cependant, bien que fixés à la surface du GR, certains Ag ne sont pas agglutinés et c'est pourquoi on a souvent recours à des artifices techniques pour mettre en évidence cette agglutination :

- GR traités par des enzymes,
- GR avec sérum albumine.

## **II- Détermination du groupe ABO :**

- Elle fait appel :

- D'une part à la détermination des Ag globulaires à l'aide d'antisérums spécifiques contrôlés : anti-A, anti-B.
- D'autre part à la mise en évidence des Ac sériques à l'aide des Gr sélectionnés (A1, A2 et B).

- La concordance de ces 2 épreuves globulaires est nécessaire de réaliser des réactions témoins afin d'éliminer :

- L'existence d'agglutinine irrégulière dans le sérum (allo),
- L'existence d'auto-Ag des GR (auto),
- L'existence d'agglutination des GR en milieu sérique dépourvu d'Ac (témoin AB).

- La détermination du groupe ABO se fait :

- 2 fois,
- Par 2 méthodes différentes,
- Par 2 techniques différentes.

		Groupes sanguins					
		A1	A2	B	A1B	A2B	O
Beth vincent	Anti-A	+	+	-	+	+	-
	Anti-B	-	-	+	+	+	-
	Anti-A+B	+	+	+	+	+	-
	Anti-A1	+	-	-	+	-	-
	Anti-H	-	+	-	-	+	+
Smonin	GR A	-	-	+	-	-	+
	GR B	+	+	-	-	-	+

+ : Agglutination.

- : Pas d'agglutination.

### III- Ac du système Rh :

- Ce sont des Ac d'immunisation type IgG, en règle incapables d'agglutiner dans les conditions standards les GR correspondants.

- On a donc recours à un artifice technique qui est le sérum albumine.

- On recherche l'Ag D en milieu avec l'albumine sur plaque chauffante à 45°C.

- Le dépistage du phénotype DU se fait par technique enzymatique ou par test de Coombs. Il est impératif chez les donneurs Rh-.

- Le test de Coombs direct : consiste à mettre en contact les  $\gamma$  globulines de lapin anti- $\gamma$ globulines humains et des GR recouverts de ces  $\gamma$  globulines déjà fixées. L'Ac du lapin reconnaît les  $\gamma$  globulines humains sur les GR et les agglutinent.

- Le test de Coombs indirect : consiste à fixer les  $\gamma$  globulines humains sur les GR supposés correspondants aux  $\gamma$  globulines du lapin puis faire un test de Coombs direct.

### IV- Recherche d'agglutinines irrégulières :

- Elle consiste à mettre en présence le sérum à étudier et des GR convenablement choisis en fonction de leur phénotype.

- Les Ac les plus constants sont :

- d'une part des Ac naturels : Anti-P1, anti-Le(a),
- d'autre part des Ac immun : anti-O, anti-D+C, anti-K.

- Les techniques utilisées sont nombreuses :

- Agglutination en milieu salin.
- Agglutination en milieu albumineuse.
- Test de Coombs indirect.

## LES APPLICATIONS :

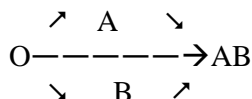
- L'étude des groupes sanguins a 3 corollaires fondamentaux.

### I- Transfusion sanguine :

- Sera incompatible dans 2 cas :

- Le donneur apporte un Ag chez un receveur possédant l'Ac spécifique dirigé contre cet Ag.
- Le donneur apporte un Ac capable d'hémolyser les GR du receveur.

- En règle la transfusion sanguine doit être iso-groupe iso-Rhésus, mais en cas d'urgence vitale on peut utiliser la règle suivante :



- A condition de ne pas dépasser 750cc en cas de transfusion non iso groupe, et d'utiliser des concentrés ou culots globulaires pour diminuer l'apport d'Ac dans le sérum.

- La transfusion iso-groupe (ABO) iso-Rhésus doit être respectée quelle que soit la fraction du sang utilisée (concentrés de GR, de GB, de plaquettes, de plasma ou autre).

- Des précautions strictes sont à envisager au fur et à mesure que l'on a affaire à une polytransfusion ou à une transfusion chez les grandes multipares car le risque d'allo-immunisation se trouve augmenté.

- Les principaux Ac d'allo-immunisation sont dirigés contre les Ag du système Rh, Kell, Duffy et Kidd.

- C'est une allo-immunisation pluri- directionnelle, elle s'oppose à la maladie hémolytique néonatale qui est uni directionnelle.

## II- La maladie hémolytique du nouveau-né :

- L'Ag le plus souvent en cause est l'Ag D. L'allo-immunisation est due au passage de GR fœtaux « D » dans le sang d'une mère Rh-, le père étant obligatoirement Rh+, à la fin de la grossesse ou au cours de l'accouchement.

- La mère fabrique alors un anti-D type IgG qui est capable de franchir le placenta lors d'une 2<sup>ème</sup> grossesse et lorsque le fœtus de cette grossesse est RH+ il y aura destruction de ses GR réalisant cette maladie dont le danger est représenté par la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux (ictère nucléaire).

- D'autres systèmes peuvent être aussi en cause mais très rarement : Kell, Kidd, ABO (le O dangereux).

## III- Les anémies hémolytiques auto-immunes :

- Les Ac fixés sur les GR sont détectés par le test de Coombs direct. Ils sont dirigés contre des systèmes de grande fréquence :

- Les IgM : spécificité anti- I et anti-i.
- Les IgG : spécificité anti-Rh.

- Dans ces cas exceptionnels on a montré une spécificité P.

## CONCLUSION :

- Les antigènes des groupes sanguins loin de se limiter aux seuls Gr sont distribués à la surface de la plupart des cellules de l'organisme.

- Leur implication en matière de transplantation est certaine, mais reste encore à préciser pour certains systèmes (ABO).

\*

\*\*