

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 16

**APPROCHES AUX MECANISMES MOLECULAIRES
DU PALYMORPHISME DE GROUPES SANGUINS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Rida ELYAMANI
Né le 18 Août 1984 à Bouarfa

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Groupes sanguins – Polymorphisme – Phénotypes nuls – Génétique moléculaire –
Phénotype rares.

JURY

Mr. M. BENKIRANE
Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. BELMEKKI
Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI
Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. M. CHAKOUR
Professeur Agrégé d'Hématologie

Mme. S. BOUHSAIN
Professeur Agrégé de Biochimie

}

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعا وشفاء
من كل داء وسقم



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
---------------------	------------------

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed	Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSAD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrie

56. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

57. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

59. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

61. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

62. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

64. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

65. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

70. Pr. BENSOUHA Yahia

Pharmacie galénique

71. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

72. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

73. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

74. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

75. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

76. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

77. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

79. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

80. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

81. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH

Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

85. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

86. Pr. BENSOUHA Adil

Anesthésie Réanimation

87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUDAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAoui Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 146. Pr. BENAZZOuz Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid
- 164. Pr. BELMAHI Amin
- 165. Pr. BOULANOuar Abdelkrim
- 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANY Azzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*
240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie

374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***



DEDICACES



RIDA ELYAMANI



Louange à Dieu

Que la prière et le salut soit sur le prophète.

Que ce présent mémoire présente mon aviné.

Je dédie ce travail:

A mes chères parents: Abd-Allaoui Jamae et Elyamani

Soulaïman.

*Il y a tant de choses à en sécher tout l'encre de ce monde
mais aucune dédicace n'aurait exprimé mon respect et mon
profond amour.*

Je ne vais jamais oublier vos sacrifices pour moi...

*Votre générosité sans limite, vos sacrifices, votre présence
et vos conseils qui m'ont beaucoup servi dans mes études.*

*Vos récoltes dans ce travail les fruits de vos efforts, votre
présence faisait naître en moi l'espoir nécessaire pour aller de
l'avant.*

*Que Dieu vous garde et vous procure santé, longue vie et
bonheur éternel.*



RIDA ELYAMANI



A mes frères et mes sœurs

Moustapha. Souad. Hajar. Youssef. Salma

*Chacun de vous possède dans ma vie une place originale,
l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.*

*Je suis très heureux de pouvoir vous présenter par ce travail
le témoignage de mon profond amour et les liens de fraternité qui
nous unissent.*

Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

A ma grande mère : Bourzma Fatna.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect.*

Tu es ma mère.

*Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et
le bonheur*

A mon grand père : Abd-Allaoui Abd-Allah :

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tu es mon père

*Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et
le bonheur*



RIDA ELYAMANI

A ma tante. Abd-Allaoui Fouzia :

Je vous exprime ma reconnaissance et mon respect

Je sais que tu as beaucoup supporté pour notre bonheur

Je te remercie infiniment pour ton aide

Je vous souhaite ainsi qu'à Abd- Alhafid bonheur et bonne santé.

A ma tant Abd-Allaoui Najat :"

Je vous exprime ma reconnaissance et mon respect

Je sais que tu as beaucoup supporté pour notre bonheur

Je te remercie infiniment pour ton aide

Je vous souhaite ainsi qu'à tes filles le bonheur et la bonne sante.



RIDA ELYAMANI

A mon oncle : Abd-Allaoui Ramdan :

Je vous remercie pour tous les moments de joie à El-Irfane : le dévouement, le respect et l'amour que nous portons pour vous. Passe à travers ce travail

A toute ma famille: la grande famille :

Je vous remercie pour tous les moments de joie :

Hamide, Abd-Alhakim, abd-Nabi, Hafida, Om-elkhair, Zakia, Naima, Bouchra.

La nouvelle génération des scientifiques: Youssef, Adnan, Aissam et Khalil

Tous les membres de la famille



REMERCIEMENTS



A Notre Maître et président de Thèse

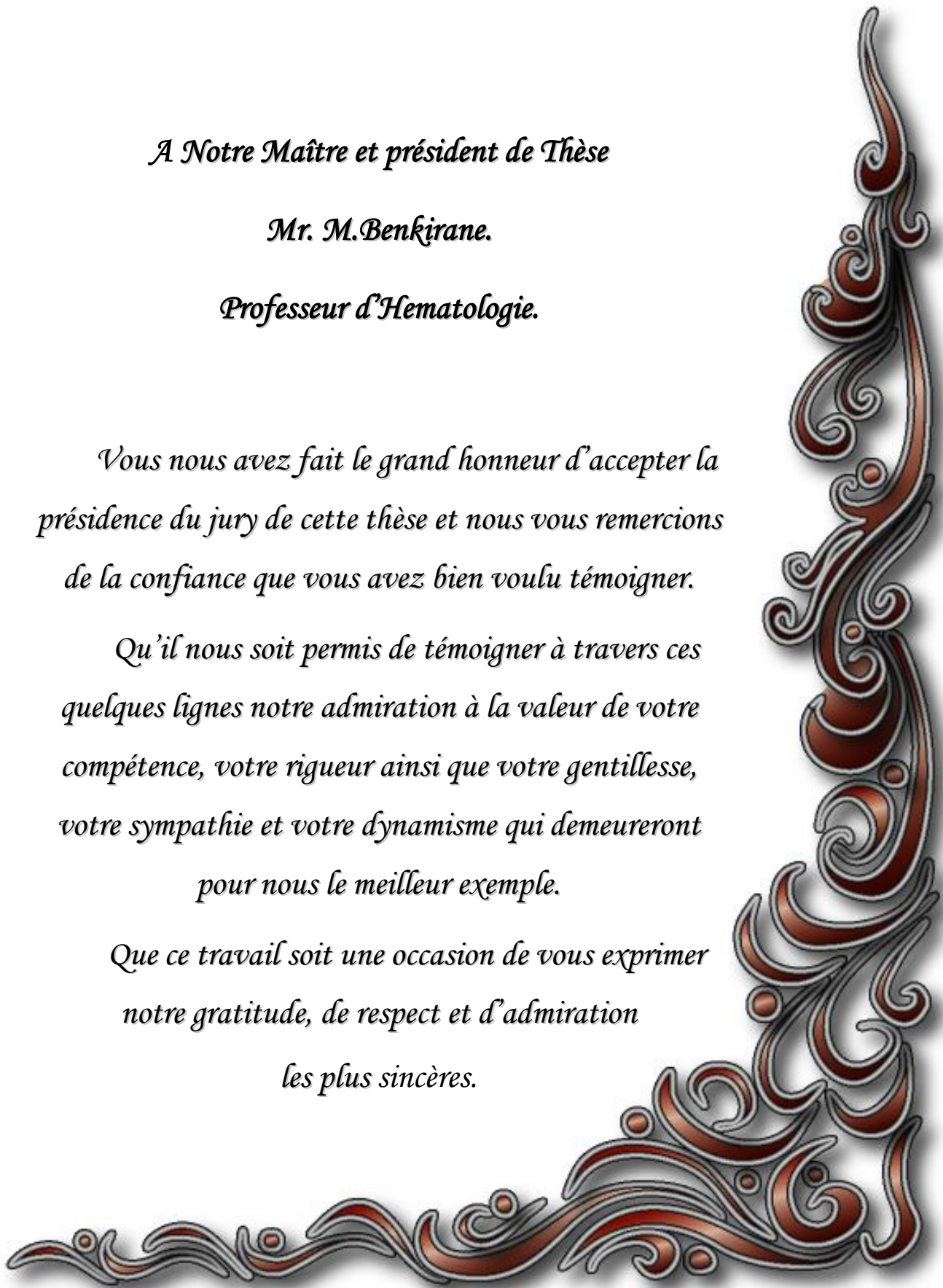
Mr. M. Benkirane.

Professeur d'Hématologie.

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la
présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions
de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces
quelques lignes notre admiration à la valeur de votre
compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse,
votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront
pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer
notre gratitude, de respect et d'admiration
les plus sincères.*



A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

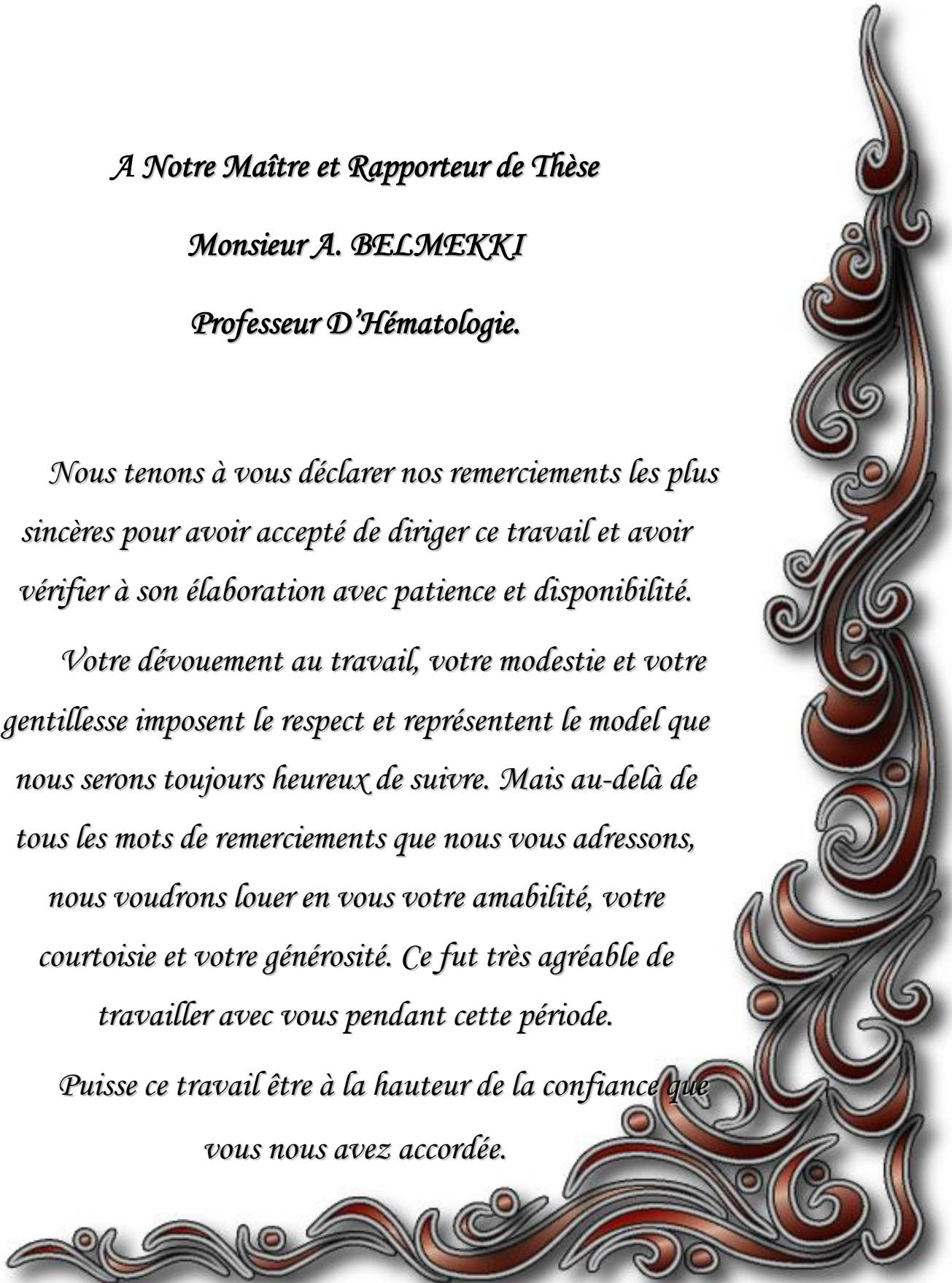
Monsieur A. BELMEKKI

Professeur D'Hématologie.

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.



À Notre Maître et Juge de Thèse

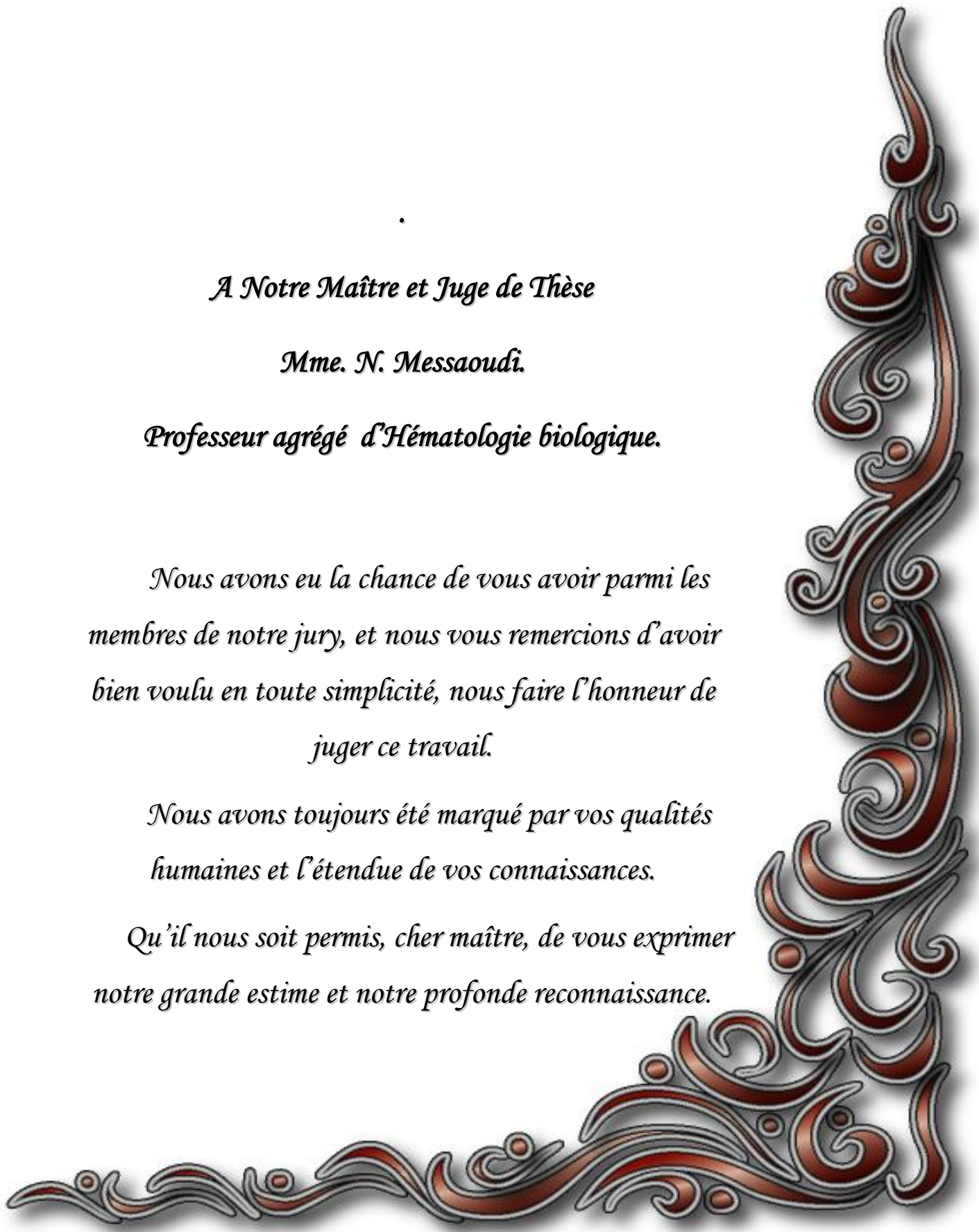
Mme. N. Messaoudi.

Professeur agrégé d'Hématologie biologique.

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les
membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir
bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de
juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqué par vos qualités
humaines et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*



. A Notre Maître et Juge de Thèse

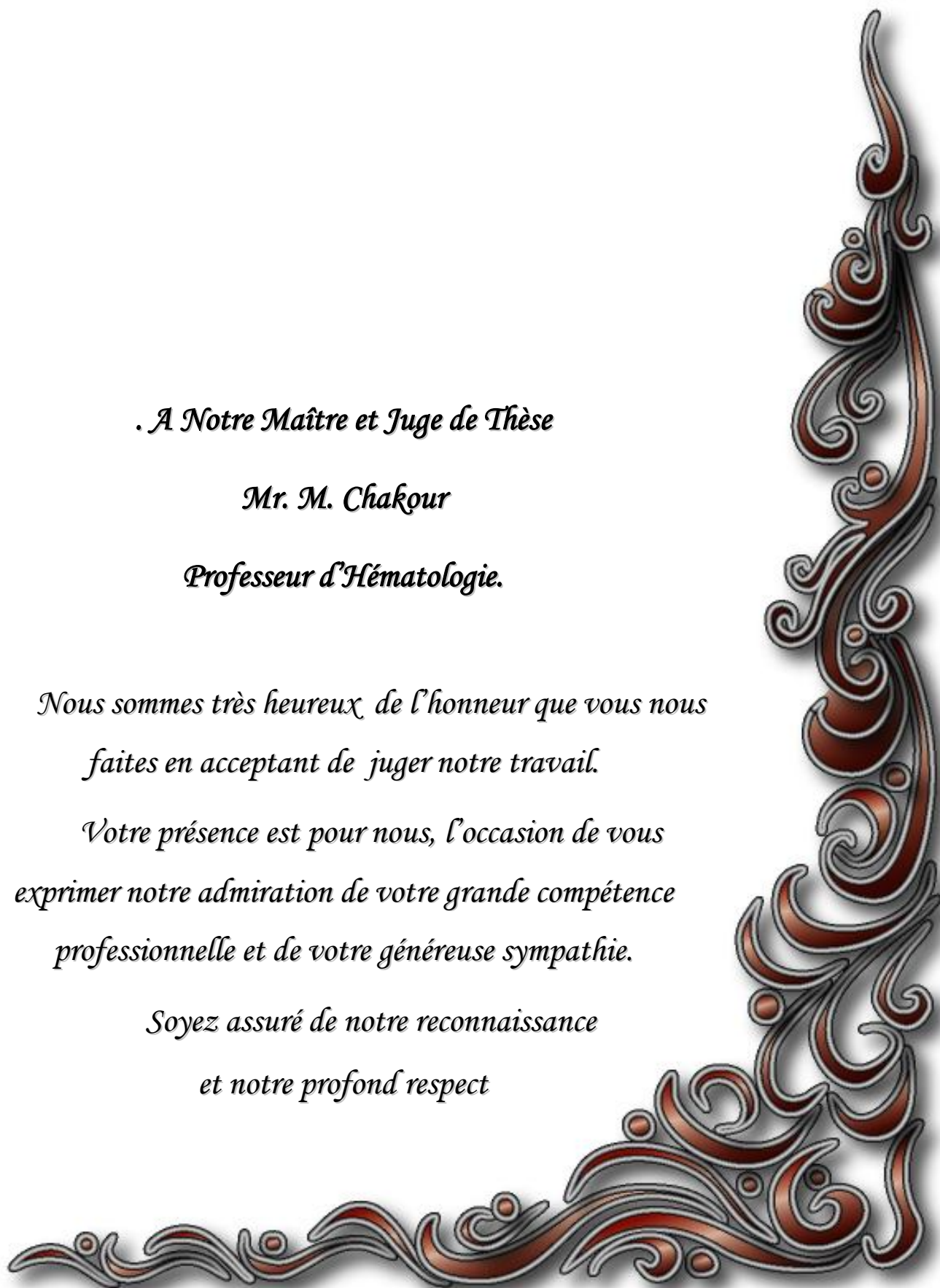
Mr. M. Chakour

Professeur d'Hématologie.

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous
exprimer notre admiration de votre grande compétence
professionnelle et de votre généreuse sympathie.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance
et notre profond respect*



. À Notre Maître Mme. S. Bouhsain.

Professeur agrégé de biochimie.

*Nous avons toujours apprécié votre gentillesse,
votre patience et votre savoir faire.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous
exprimer notre admiration de votre grande compétence
professionnelle et de votre généreuse sympathie.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer
notre gratitude, de respect et
d'admiration les plus sincères.*

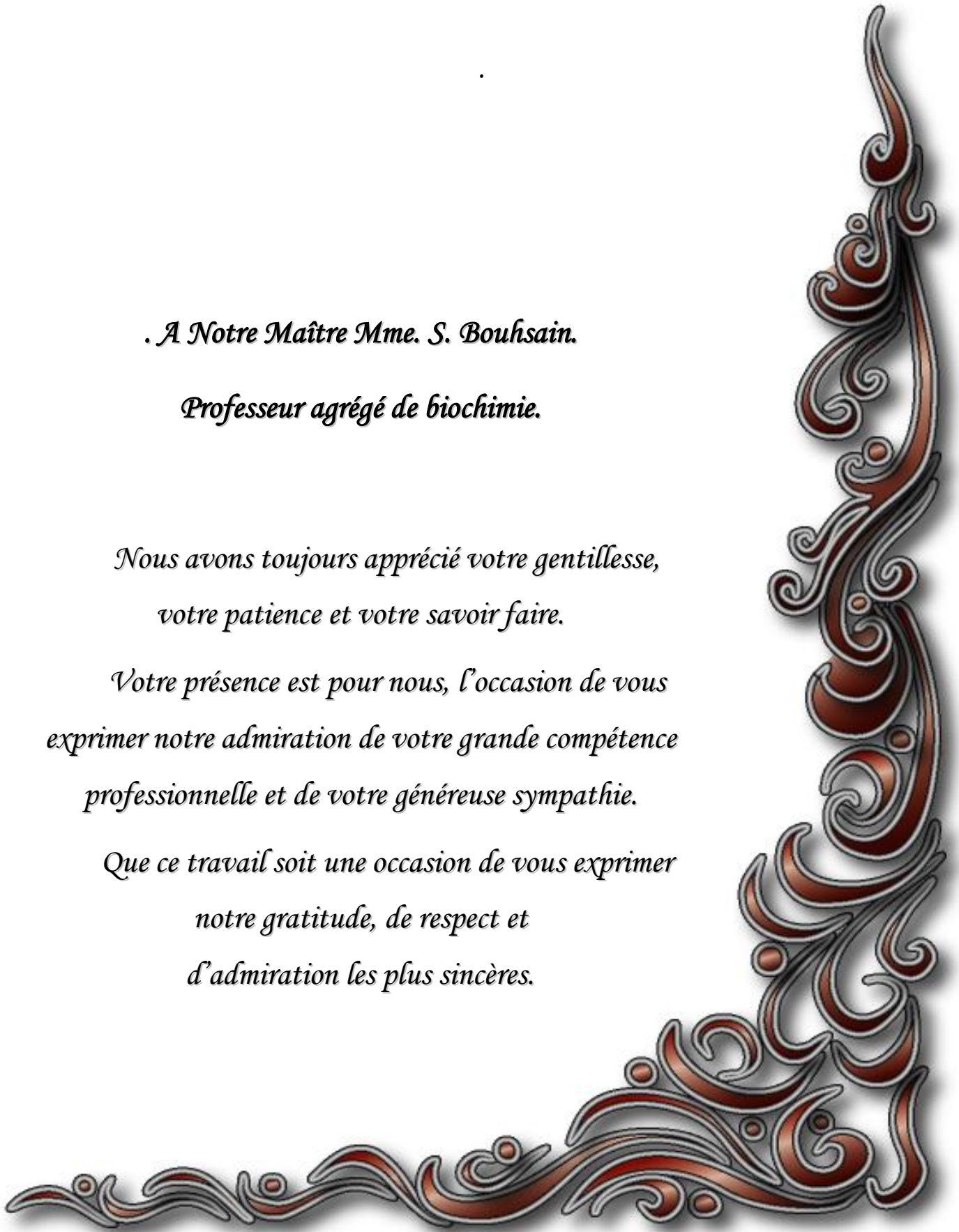


Table des matières :

INTRODUCTION GENERALE:	1
I/ HISTORIQUE:	5
II/LA NOMENCLATURE ET LA CLASSIFICATION DES ANTIGENES	
ERYTHROCYTAIRES :	11
1/ INTRODUCTION:	12
2/RAPPELS ET DÉFINITIONS: [3]	13
2-1/Types d'antigènes, définition :	13
2-1-1/L'antigène :	13
2-1-2/Antigènes membranaires des cellules sanguines :	13
2-1-3/Antigènes érythrocytaires :	14
2-1-4/Antigènes leucocytaires :	14
2-1-5/Antigènes plaquettaires :	15
2-2/ Notion d'Epitope et crypto-antigènes :	15
2-2-1/Les derminants antigéniques (épitope) :	15
2-2-2/Les crypto-antigènes :	15
3/ LES SYSTÈMES, LES COLLECTIONS, LA SÉRIE 700, LA SÉRIE 900 :	16
3-1/les Systèmes :	16
3-2/les Collections :	16
3-3/la série 700 :	18
3-4/la série 901 :	20
4/NOMENCLATURE DES ANTIGENES ÉRYTHROCYTAIRES :	22
4-1/les antigènes :	22
4-2/les phénotypes :	23
4-3/les géotypes:	24
III/ANTIGENES, FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES, ET IMPLICATIONS	
CLINIQUES DE GROUPES SANGUINS :	26
INTRODUCTION :	27
I/SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS DONT LES DÉTERMINANTS	
SONT DE NATURE GLUCIDIQUE:	28

1/ Système ABO (ISBT 001) et Hh-Sese (ISBT018) :	28
1-1/Les phénotypes ABO :	29
1-1-1/Les phénotypes communs :	29
1-1-2/Phénotypes A1 / A2 :	30
1-1-3/Phénotypes A-faibles :	31
1-1-4/Phénotypes B-faibles:	33
1-1-5/ Autres phénotypes rares du système ABO :	34
1-1-6/Phénotypes déficients en antigène H :	37
1-2/Les anticorps ABO :	40
1-3/La biosynthèse des antigènes ABH :	41
1-3-1/La structure chimique :	41
1-3-2/Biosynthèse dans les érythrocytes :	42
1-3-3/Biosynthèse dans les sécrétions :	43
1-3-4/Biosynthèse dans le plasma :	44
1-3-5/Biosynthèse dans les autres tissus :	46
1-3-5-1/ Biosynthèse dans les autres cellules du tissu hématopoïétique:	46
1-3-5-2/Biosynthèse dans les autres tissus :	46
1-4/Groupes sanguins ABO et maladies :	47
1-4-1/Groupes sanguins ABO et maladies infectieuses :	48
1-4-2/Antigènes ABH et autres maladies :	48
1-5/IMPLICATIONS DES GROUPES SANGUINS ABO/H EN CLINIQUE :	49
II/SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS DONT LES DÉTERMINANTS	
SONT DE NATURE PROTÉIQUE :	51
1/Système Rh (ISBT004) :	51
1-1/Locus du gène RH :	52
1-2/Les phénotypes du système Rhésus :	53
1-2-1/Phénotype D-négatif :	55
1-2-2/Phénotypes D partiels :	56
1-2-3/Phénotypes D faibles :	58
1-2-4/Antigènes <i>CW</i> (RH8), <i>CX</i> (RH9), <i>MAR</i> (RH51) :	60
1-2-5/Antigènes composés :	61

1-2-6/Phénotypes liés aux allèles RHCE-D-CE :.....	61
1-2-7/Les phénotypes <i>Rhnul</i> :	61
1-3/Implications clinicobiologiques liées à l'existence de ces variant :	63
1-4/Génotypage RHD fœtal à partir de sang maternel :	64
1-5/Anticorps du système RH :	65
1-6/ Développement, répartition et fonction des antigènes du système RH :....	66
2/Système MNS (ISBT002):.....	69
2-1/Antigènes et phénotypes du système MNS :.....	70
2-1-1/Antigènes et phénotypes courants :.....	70
2-1-2/Phénotypes déficitaires en glycophorines :	71
2-1-3/Antigènes de faible fréquence du système MNS :	74
2-2/Anticorps du système MNS :	75
2-3/Développement, répartition et fonction des antigènes du système MNS :...	76
4/Système Kell (ISBT 006) :	78
4-1/Anticorps du système Kell :	78
4-2/Structure, développement, répartition et fonction des antigènes du système Kell :	78
5/Système Duffy (ISBT 008) :	80
5-1/Antigènes et phénotypes du système Duffy :	80
5-2/Anticorps du système Duffy :	82
5-3/Structure, développement, répartition et fonction des antigènes du système Duffy :	83
6/Système Kidd (ISBT 009) :	84
6-1/Antigènes et phénotypes du système Kidd :	85
6-2/Anticorps du système Kidd :	86
6-3/Structure, développement, répartition et fonction des antigènes du système Kidd :	86
IV/LA BIOLOGIE MOLECULAIRE ET GROUPE SANGUINS :	88
INTRODUCTION :	89
1/NOTION DU POLYMORPHISME :	90

2/LES BASES MOLÉCULAIRES DU POLYMORPHISME DE GROUPES

SANGUINS :.....91

2-1/Rappel du code génétique : depuis l'ADN au polypeptide:.....91

2-2/Polymorphisme portant sur un seul nucléotide (SNP):.....94

2-2-1/Des multiples SNP aux exons :97

2-2-2/Un simple SNP au niveau d'un exon :98

2-2-3/Polymorphisme portant sur un seul nucléotide (SNP) au niveau de
l'intron:102

2-2-4/SNP au niveau de la région régulatrice : le promoteur :105

2-3/la délétion et l'insertion d'un nucléotide :106

2-4/la délétion d'un gène et les gènes hybrides :108

2-5/Les pseudo-gènes et la présence d'un gène inhibiteur:.....111

3/LES GÉNOTYPES RARES :.....113

3-1/Phénotype érythrocytaire caractérise par l'absence d'expression d'un antigène
de fréquence élevée dans la population générale :113

3-2/Phénotype érythrocytaire rare caractérisé par l'absence d'expression de
plusieurs antigènes au sein d'un même système de group sanguin :114

3-3/Phénotype érythrocytaire rare caractérisé par l'absence d'expression
d'antigènes de fréquence équilibrée au sein de plusieurs systèmes de groupes
sanguins :114

3-4/Phénotype caractérisé par l'absence d'un antigène de fréquence équilibrée ou
élevée au sein d'un ou plusieurs systèmes de groupes sanguins d'intérêt transfusionnel
et pour lesquels les réactifs de groupage sont rarement disponibles :115

3-5/Les génotypes rares :115

4/L'INTÉRÊT DU GÉNOTYPAGE DES GROUPES SANGUINS:117

CONCLUSION GENERALE :122

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

Liste des abréviations:

Abréviation	Signification.
aa	Acide Aminé
Gly	Glycine
Ala	Alanine
Met	Méthionine
Leu	Leucine
Ser	Serine
IgA	Les anticorps de la classe A
IgG	Les anticorps de la classe G
Ag	Antigène
H	L-fucose
B	D galactose
A	N-acetyl-Glucosamine.
GlcNAc	N-acetyl-galactosamine.
GalNAc	N-acetyl-galactosamine.
Arg	Arginine.
Se	Sécréteur.
MHNN	Maladies hémolytiques néonatales.
AHAI	Anémies hémolytiques auto-immunes.
A	Adénosine.
G	Guanine.
C	cytosine
T	Thiamine.
Pro	Proline.
TM	Transmembranaire.

IC	Intracellulaire.
EC	Extracellulaire.
Thr	Thréonine
KDa	Kilo-Dalton.
SNP	Polymorphisme portant sur un seul nucléotide.
ADN	Acide désoxyribonucléique.
ARN	Acide ribonucléique.
Cys	Cystéine.
Leu	Leucine.
CFU-E	Colony Forming unity erythrocytes.
Gln	Glutamine.
Ile	Isoleucine.
ISBT	La société international de la transfusion sanguine.
In	Gène inhibiteur.
PCR	Polymerase chain reaction
p	Bras long du chromosome.
q	Bras court du chromosome.
Asn	asparagine
His	Histidine.
<i>elu</i>	Elution (technique).

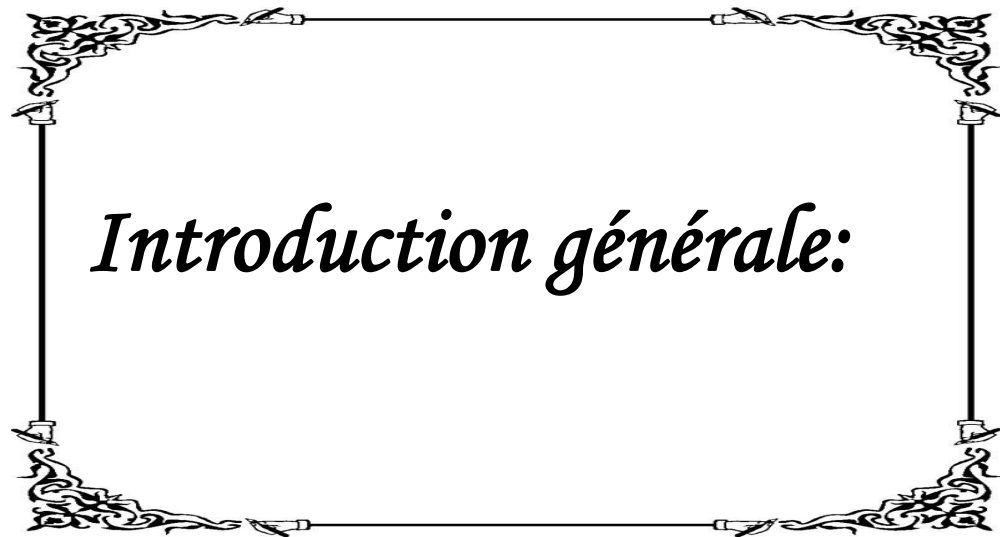
Liste des Figures:

Numéro de Figure	Titres des figures	Page
1	Exemple de groupe <i>ABO</i> et <i>Rh</i> sur les vêtements de l'armée russe	13
2	les antigènes et les déterminants antigéniques	15
3	représentant les différentes molécules de la membrane des globules rouges	21
4	la différence structurale entre les phénotypes : <i>A1</i> et <i>A2</i>	30
5	Images d'agglutination de globules rouges <i>A</i> faible : <i>A3</i> , <i>Ax</i> , <i>Aend</i>	32
6	des anticorps monoclonaux anti- <i>A</i> , marqués à l'or, incubés avec les hématies d'un patient <i>Ael</i>	33
7	Phénotypes déficients en antigène H	37
8	Distribution des antigènes <i>H</i> et <i>A</i> à la surface des hématies	37
9	schéma général de la biosynthèse des groupes sanguins <i>ABO</i>	42
10	Schéma simplifié de la biosynthèse des antigènes <i>ABH</i> et <i>Lewis</i>	45
11	Modèle de la protéine <i>Rh</i> dans la membrane du globule rouge	52
12	Spécificités <i>C^w</i> et <i>C^x</i>	60
13	Exemple de diagnostic du <i>Rh_{nul}</i>	62
14	La protéine <i>Rh</i> .	69
15	Glycoprotéines <i>Kell</i> et <i>Kx</i>	80
16	Glycoprotéine <i>Duffy</i>	81
17	La structure de l'antigène <i>Kidd</i> .	85
18	le phénomène d'épissage	92

19	les étapes de traduction du code génétique.	94
20	Un exemple du SNP	95
21	une altération de l'épissage suite à une mutation au niveau de l'intron, le phénotype B3	103
22	le phénotype JKnul est dû à un SNP au niveau d'un intron entraînant un blocage du cadre de la lecture.	104
23	un SNP au niveau de la région régulatrice, expliqué l'absence des antigènes au niveau des hématies	106
24	le phénotype A2 est dû à une délétion d'un seul cytosine entre 1059 au 1061, ce qui introduit un nouvel domaine à la protéine au niveau C-terminus.	107
25	le group O est dû à une délétion d'une guanine en 261	107
26	les phénomènes de la recombinaison et le croisement (crossing-over) lors de la méiose	108
27	modèle expliquant l'absence du gène RHD chez les sujets D -négatif	109
28	Modèle de développement des gènes hybrides des glycophorines.	111

Liste des Tableaux :

<i>Numéro du tableau</i>	<i>Titre du tableau.</i>	<i>Page</i>
1	Les six collections de groupes sanguins, les 12 antigènes correspondants et leur prévalence dans la population générale caucasienne	17
2	Les 18 antigènes de la série 700.	19
3	Les huit antigènes de la série 901.	20
4	les 30 systèmes de groupes sanguins	25
5	les phénotypes communs de système ABO et leur fréquence.	29
6	Phénotypes déficitaires en antigène H	39
7	Fréquence des haplotypes RH en Europe et en Afrique subsaharienne.	53
8	la fréquence des antigènes et des phénotypes Rh dans les populations	55
9	Exemples de D faibles liés à des mutations	59
10	Exemples du polymorphisme des systèmes de groupes sanguins	95
11	Phénotypes D partiels liés à des gènes hybrides	110



Introduction générale:

L'immuno-hématologie est la discipline qui s'occupe de l'étude des antigènes portés par les éléments figurés du sang, de l'immunisation qu'ils peuvent induire, et les conflits antigènes-anticorps qui en résultent. Ces molécules biologiques sont très diversifiées en termes structuraux et fonctions physiologiques, aujourd'hui 30 systèmes de groupes sanguins ont été décrits, leurs études biochimiques ont montrées que la distribution de ces molécules ne se limite pas aux tissus érythroïdes, pour aller marquer d'autres types de tissus, jouant ainsi un rôle majeur non seulement en médecine transfusionnelle, où le respect de la compatibilité entre les groupes sanguins est une règle impérative, mais encore dans la greffe d'organe et pendant la grossesse (les maladies hémolytiques du nouveau-né). D'une façon théorique, pour chaque antigène érythrocytaire correspond un anticorps spécifique, qui peut être impliqué dans un désordre immunologique. Certains anticorps sont présents de façon naturels et avant toute stimulation interhumaine, par transfusion ou grossesse, compte tenu de la répartition ubiquitaires de certains antigènes, et qui sont imputés à des accidents hémolytiques, en cas du non respect de la compatibilité. L'identification du phénotype dans ce cadre est appliquée pour l'ensemble des patients dans le contexte prétransfusionnel potentiel ou avéré, alors que la détermination des autres antigènes (le phénotype étendu) est réservée à des circonstances cliniques et biologiques particulières, notamment en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les polytransfusés comme les drépanocytaires, les thalassémiques ou les myélodysplasiques : *FY1 (Fy^a)* , *FY2 (Fy^b)* , *JK1 (JK^a)* , *JK2 (JK^b)* , *MNS3 (S)* et *MNS4 (s)*.

Rappelons l'importance de ces diagnostics pour ces patients en particulier, puisque une fois le typage est porté, et avant toute transfusion ou action thérapeutique, il constituera une référence et aide importante en cas de survenu d'alloimmunisation complexe.

Les antigènes érythrocytaires décrits à ce jour ont des fonctions physiologiques catégorisées aux quatre classes : i) les canaux et les transporteurs(*DI, CO, JK, RH*), ii) les récepteurs des ligands exogènes des virus, pour des bactéries ou des parasites (*FY, MNS, P*) iii) les molécules d'adhésion (*LW, LU, XG, OK, JMH*), iv) les enzymes (*ABO, H, LE, KEL, DO*), v) les protéines de structure(*GE : 020*). Les gènes codant pour ces systèmes sont indépendant les uns des autres, décrivant une matrice antigénique de plus de 308 antigènes, qui s'organisent en plusieurs niveaux : les systèmes, les collections et les séries, où le passage d'un niveau à un autre est possible par accomplissement de certains critères (le système *P, Cromer* ou *Auberger*), cela laisse une réflexion sur deux points essentiels :

❖ Le polymorphisme de groupes sanguins : un élément fondateur pour connaître la classification phénotypique. Les connaissances et la maîtrise du polymorphisme est un point clé pour la réussite des actions thérapeutiques dans le domaine de l'immunohématologie. Au sein d'une population donnée, il existe plusieurs phénotypes définis par un mécanisme moléculaire constant, et pour des populations différentes le même phénotype peut être créé par des mécanismes moléculaires différents et constants. Les mécanismes moléculaires responsables du polymorphisme permettent l'acquisition d'une base théorique solide en matière de biologie moléculaire des groupes sanguins en vue d'une application du génotypage moléculaire, dans les services de l'immunohématologie.

❖ Les génotypes rares : ces génotypes définissant des phénotypes rares, souvent sont découverts fortuitement lors d'un bilan prétransfusionnel de routine ou le suivie de grossesse, lorsqu'ils présentent des anticorps correspondant de leur spécificité rare.

Avec la complétude du programme de séquençage humaine, les bases moléculaires des groupes sanguins sont connues, ouvrant de larges perspectives de l'application des techniques de la biologie moléculaire dans le domaine de l'immunohématologie.

A travers ce travail nous allons encadrer les connaissances concernant les groupes sanguins, depuis la nomenclature appliquée au domaine de l'immunohématologie, passant par les grands traits de la structure biochimique des antigènes ce qui nous permet de définir les différents phénotypes, les fonctions physiologiques qui ont été attribuées à ces groupes sanguins et les implications cliniques de chaque système. Et nous allons discuter par la suite une approche des différents mécanismes moléculaires mis en jeu dans le polymorphisme des groupes sanguins, nous allons tenter de définir chaque mécanisme par des exemples des systèmes de groupe sanguins majeur (***ABO***, ***Rh***, ***MNS***, ***Kell***, ***Kidd*** et ***Duffy***) enchaînerons par la définition des génotypes rares, pour arriver à l'intérêt de l'application des techniques moléculaires dans le domaine de l'immunohématologie.



I/ Historique:

De longue date, il était connu que le mélange des sangs de deux espèces différentes induit une agglutination, puis une destruction des globules rouges, qu'on appellera plus tard l'« hémolyse ». Tentées dès le XVII^e siècle pour sauver un malade anémique ou un blessé atteint d'hémorragie, les premières transfusions interhumaines, ne parlons pas de celles où un homme recevait le sang d'un chien ou d'une autre espèce, se soldaient parfois par la mort du receveur, surtout en cas de transfusions répétées : cela indiquait que les sangs étaient également loin d'être toujours compatibles au sein de l'espèce humaine. En 1875, l'Allemand Landois a établi que le mélange de globules rouges d'une espèce avec le sérum d'une autre espèce entraîne une agglutination.

En 1895, Jules Bordet a, pour la première fois, démontré le caractère antigénique des globules rouges : l'injection de sang humain à une espèce animale induit chez elle la production d'anticorps « hémolysants ». Karl Landsteiner (1868-1943, médecin biologiste Autrichien, prix Nobe 1930) a réalisé une expérience semblable, qui l'a conduit aux mêmes observations mais il a renoncé à publier ses résultats lorsqu'est paru l'article de Bordet faisant part des siens. En fait, sa propre recherche ne porte pas sur l'incompatibilité entre espèces, mais sur l'incompatibilité au sein de l'espèce humaine. Certes, avant lui, une agglutination des globules rouges a été décrite lors de certains mélanges de sangs humains, mais le phénomène a toujours été mis sur le compte d'une anomalie contenue dans les échantillons étudiés. Curieusement, tous les chercheurs précédents n'ont utilisé que des prélèvements sanguins de malades et ont conclu que l'agglutination observée était imputable à la maladie présente. En 1899, l'Anglais Samuel George Shattock a été bien près de découvrir les groupes sanguins humains, quand il a constaté l'agglutination de globules

rouges normaux entraînés par le sérum de patients atteints de pneumonie aiguë ou d'autres pathologies. Il a qualifié ce phénomène de formation de « rouleaux irréguliers » : ne le reproduisant pas avec le sérum de quelques sujets sains, il a déduit que ces « rouleaux » étaient uniquement liés au caractère inflammatoire de telle ou telle maladie.

La publication dans laquelle Landsteiner, en 1900, mentionne la découverte la plus importante de sa carrière, était dans une revue de bactériologie : « Le sérum des sujets sains n'a pas seulement un effet agglutinant sur les globules rouges des animaux, mais souvent, on peut observer qu'il a le même effet chez les humains. Il reste à établir si l'origine de ce phénomène est liée à des variations d'un individu à un autre, ou à l'influence de quelque anomalie, par exemple une infection bactérienne ». En 1901, première année d'un siècle destiné aux plus grands contrastes, une nouvelle publication, intitulée [Sur le phénomène d'agglutination du sang humain normal], va heureusement plus loin. Landsteiner y donne une réponse affirmative à cette question déterminante : l'agglutination est bien liée à la variabilité des sangs humains. Il est parvenu à cette conclusion grâce à son talent propre, certes, mais allié à la méthode, toute de rigueur, que lui ont inculquée ses premiers professeurs de l'université de Vienne. L'expérience a été fort simple : Landsteiner a séparé, dans chaque échantillon de sang, globules et sérums et dilué les premiers dans une solution saline. Les prélèvements proviennent de cinq collègues du laboratoire et de Landsteiner lui-même, tous en bonne santé. Dans autant de tests différents, le sérum de chacun a été mélangé avec les globules rouges des autres et réciproquement. Landsteiner note que la réaction d'agglutination survient dans certains mélanges, mais non dans tous, et réporte, en les notant en « positifs » ou en « négatifs » (selon que l'agglutination ait lieu ou pas), les résultats observés

sous forme de table, avec pour les sérums, les noms des donneurs en vertical et, pour les globules rouges, les noms en horizontal. Le hasard, qui fait souvent bien les choses, veut que, parmi les six personnes prélevées, trois groupes sanguins différents dans le système **ABO** aient été représentés. Le 14 novembre 1901, Karl Landsteiner publie la découverte des deux premiers antigènes de groupes sanguins **A** et **B**, les dénommant avec les deux premières lettres de l'alphabet. Les hématies humaines n'étant pas agglutinées par les anticorps anti-**A** et anti-**B** furent alors considérés dans un premier temps comme présentant le groupe **C**. C'était sa 17^e publication scientifique. Ses collaborateurs, Decastello et Von Sturli, prolongeant les travaux de Landsteiner, ont identifié un quatrième groupe sanguin (groupe 4 = groupe **AB**). [1]

En 1907, un médecin de Chicago, Ludvig Hektoen, ayant reproduit l'expérience de Landsteiner avec le sang de 76 sujets, confirme ses résultats et publie, dans une revue médicale d'infectiologie, un article sur l'agglutination des sangs humains incompatibles. Emil von Dungern (1867– 1961) et Ludwig Hirszfeld (1884–1954), deux chercheurs d'Heidelberg, utilisèrent pour la première fois en 1911 les appellations **O** et **AB**. Le fait de savoir si l'absence d'antigène **A** et **B** fut initialement définie par le chiffre zéro ou la lettre **O** (**O** pour ohne **A** et **B**, « ohne » signifiant « sans » en allemand) demeure un sujet de controverse. Il est cependant aujourd'hui clairement recommandé d'utiliser la lettre **O** pour définir ce groupe sanguin. En 1908, Ottenberg et Epstein avancent à leur tour, sans toutefois en apporter la preuve une transmission héréditaire des groupes sanguins, mais le mode de transmission « mendélien » du groupe **ABO** n'est réellement établi que deux ans plus tard, par Dungern et Hirszfeld. En 1924 Bemstein affirme que les groupes constituent des caractères héréditaires transmis selon les lois de Mendel.

En 1925, Landsteiner et Levine appelèrent **M** et **N** les antigènes d'un nouveau système de groupe après avoir injecté des hématies humaines à des animaux, Ce n'est que 20 ans plus tard que les antigènes **S** (découvert à Sydney) et **s** seront décrits. En 1926, cette même équipe décrivit un nouvel antigène de groupe sanguin, dénommé **P**.

En 1939, Levine étudia le sérum d'une femme venant de mettre au monde un enfant atteint de maladie hémolytique du nouveau-né, alors dénommée « érythroblastose foetale ». Il y découvrit un anticorps dirigé contre les globules rouges du nouveau-né et du père, anticorps reconnaissant 85 % de la population caucasienne. Levine n'attribua pas de nom à cet anticorps. En 1940, Landsteiner et Wiener injectèrent des hématies du singe *Macacus rhésus* à des cobayes et des lapins Ils obtinrent un anticorps qu'ils dénommèrent anticorps « anti-Rhésus ». Race et Sanger découvrirent parallèlement dans les années 1940 d'autres antigènes du système **Rh** et décidèrent de recourir aux lettres de l'alphabet. Les lettres **A**, **B** et **C** ayant déjà été utilisées pour le système **ABO**, les lettres **D**, **C**, **E** furent ainsi logiquement utilisées. Les antigènes antithétiques de **C** et **E** furent alors dénommés en lettres minuscules (Wiener) respectivement **c** et **e**. En 1946 Stratton a décrit l'antigène **Du**, et durant cette même année, il avait la découverte du système **Kell**. [2]

À partir des années 1945, il avait une découverte d'une multitude des antigènes :

- 1945 : **Lua** (anticorps découvert chez un receveur transfusé par Monsieur Luthéran)
- 1949 : Observation de deux antigènes antithétiques, **K** et **k**
- 1950 : Mise en évidence de l'antigène **Fya** par Cutbush chez un patient hémophile, polytransfusé ayant développé un anti-**Fya**.

- 1951 : Mise en évidence de l'antigène **Fyb**.
- 1956 : Antigène **I** et la mise en évidence de l'antigène antithétique **Lub**
- 1960 : Antigène **i**
- 1949-1963 : Autres antigènes ; **Kpa, Kpb, K0, Jsa, Js b**.
- 1964 : La description du phénotype **cis-AB** par Seyfried.
- 1974 : Leloir : **A** et **B**: glycosyltransférases
- 1990 : Cartron : Caractérisation des antigènes **Rh**
- 1993 : Cartron : Caractérisation des gènes **RHD** et **RHCE**
- 1993 : Cartron : Caractérisation des gènes **RHD** et **RHCE**
- 1995 : Biologie moléculaire des antigènes du système **Kell** et la caractérisation moléculaire des antigènes du système **Duffy**
- 1996 : Caractérisation du gène **Lu**.
- 2000 : Wagner et Flegel Organisation des gènes **RHD** et **RHCE**
- 2001 : Yamamoto **A, B, O** : 3 allèles d'un seul gène
- 2002 : caractérisation moléculaire du système **I**.

Devant l'augmentation du nombre des antigènes et la diversité des phénotypes, de nombreux problèmes s'opposaient, ainsi la nécessité d'une nomenclature unique et internationale s'avère capitale

En 1980 à Montréal, lors 16^e congrès de l'ISBT (International Society of Blood Transfusion, 1935), fut crée un groupe de travail sur le thème de la terminologie des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires, sous la direction du président Mr. Moor PBL, en coordination avec le groupe de travail sur l'automatisation et le traitement des données. [3]

*II/La Nomenclature et
la classification
des antigènes
érythrocytaires :*

1/ INTRODUCTION:

Depuis la découverte des premiers groupes sanguins chez l'homme, plusieurs centaines de nouveaux antigènes érythrocytaires ont été identifiés. De nombreux principes terminologiques ont été utilisés afin de dénommer chaque nouvel antigène découvert, mais sans aucune règle cohérente ni consensus international. Cela fut en grande partie dû aux nombreux découvreurs de ces antigènes, recourant à des lettres de l'alphabet, des chiffres, s'inspirant du nom de patients, de donneurs, du lieu de découverte ou de noms d'animaux. Des terminologies alternatives pour le système **Rh** virent également le jour au milieu du XXe siècle (Rosenfield, Fisher-Race, Wiener). La Société internationale de transfusion sanguine décrit l'intérêt d'une nomenclature alphanumérique homogène et cohérente avec les bases génétiques des groupes sanguins, tout en regroupant l'ensemble des antigènes érythrocytaires au sein de plusieurs grandes familles. Une variante purement numérique de cette nomenclature vit simultanément le jour, principalement destinée aux échanges informatiques de données. Près de 30 ans plus tard, 308 antigènes érythrocytaires sont décrits, répartis dans 30 systèmes, 6 collections, une série 700 et une série 901 de groupes sanguins. Toute personne impliquée dans le domaine de l'immuno-hématologie doit connaître aussi bien la nomenclature usuelle que la nomenclature internationale. Il importe également de maîtriser la nomenclature de Wiener pour les haplotypes **Rh**, encore très utilisée aujourd'hui. Le recours systématique à la nomenclature internationale doit être fortement encouragé, que ce soit au niveau de l'étiquetage des produits sanguins labiles, des comptes rendus de laboratoire et des cartes de groupe sanguin. [4]



Figure1: Exemple de groupe *ABO* combinant les nomenclatures de Landsteiner et de Jansky qui a proposa, en 1907, le recours en Europe aux caractères romains I, II, III et IV pour définir respectivement les phénotypes *O*, *A*, *B* et *AB*, sur les vêtements de l'armée russe (fin du xxe siècle).[2]

2/RAPPELS ET DÉFINITIONS: [3]

2-1/TYPES D'ANTIGÈNES, DÉFINITION :

2-1-1/L'antigène :

Est une substance capable de provoquer une réponse immune, puis de réagir de façon spécifique avec les produits de cette réponse (l'anticorps ou lymphocyte).

- Hétéro-antigène : antigène d'une autre espèce.
- Allo-antigène : antigène d'un autre individu de la même espèce.
- Auto-antigène : antigène appartenant à l'individu.

2-1-2/Antigènes membranaires des cellules sanguines :

Ils sont constitués de:

- Protéines (protéines seules, associées à des lipides, glycosylées)
- Hydrates de carbone: *ABO*.

Ils sont soumis aux lois de l'hérédité. Les gènes impliqués codent soit directement pour l'antigène (ex : système *Duffy*, groupe *HLA*) soit pour une enzyme participant à la production de l'antigène (ex : système *ABO*).

2-1-3/Antigènes érythrocytaires :

Les groupes sanguins érythrocytaires sont nombreux et classés en systèmes, collections ou séries. Par définition, les gènes d'un système sont uniques ou en liaison étroite sur un chromosome donné et transmis en bloc sous forme d'haplotype lors de la méiose. L'expression des antigènes à la surface des globules rouges peut être affectée par des éléments de manière acquise. Par exemple, la fixation des antigènes Lewis sur les lipoprotéines dont la concentration augmente pendant la grossesse favorise l'apparition transitoire du phénotype **Le (a-b-)**; une expression affaiblie de l'antigène **A** peut résulter d'une activité diminuée de la N-acétyl-galactosamine transférase au cours de certaines maladies.

Il peut en résulter :

- Une modification des groupes sanguins dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques (infection ou cancer).
- Une absence ou une modification de réaction avec les anticorps dirigés contre certains antigènes de groupes sanguins.

2-1-4/Antigènes leucocytaires :

Il s'agit de protéines du système HLA (human leucocyte antigen), qui permettent au système immunitaire de distinguer le soi du non soi. L'immunisation HLA lors de transfusion a bien diminué depuis l'introduction de la déleucocytation des produits sanguins. En revanche, ces protéines HLA étant aussi présentes sur les plaquettes, une alloimmunisation peut conduire à des transfusions inefficaces de concentrés plaquettaires. Ce système antigénique est essentiel pour les greffes d'organes.

2-1-5/Antigènes plaquettaires :

Il s'agit de glycoprotéines du système HPA (human platelet antigen) qui sont impliquées dans le purpura post-transfusionnel et dans des alloimmunisations fœto-maternelle.

2-2/ NOTION D'ÉPITOPE ET CRYPTO-ANTIGÈNES :

2-2-1/Les déterminants antigéniques (épitope) :

Structure de la surface de la molécule d'antigène capable de se combiner à une molécule d'anticorps unique et spécifique.

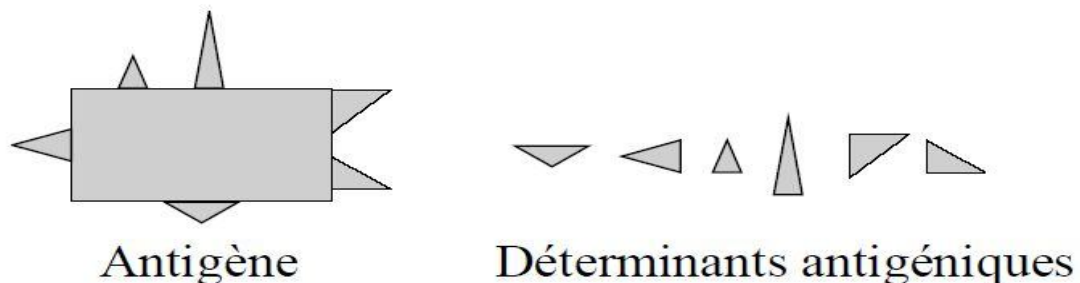


Figure 2 : les antigènes et les déterminants antigéniques. [3]

2-2-2/Les crypto-antigènes :

Antigènes existant mais normalement non accessibles aux anticorps. Par exemple, l'antigène T peut être exposé à la surface des globules rouges suite à l'activité des neuraminidases (ex : entérocolite nécrosante). Il en résulte des complications transfusionnelles importantes puisque la majorité des plasmas humains contiennent des IgM anti-T.

3/ LES SYSTÈMES, LES COLLECTIONS, LA SÉRIE 700, LA SÉRIE 900 :

3-1/LES SYSTÈMES :

Les antigènes appartenant à un système de groupe sanguin sont codés par un ou plusieurs gènes situés sur un locus unique ou plusieurs loci étroitement liés avec une très faible probabilité de recombinaison entre eux. Tous les systèmes sont indépendants génétiquement les uns des autres. Chaque système possède son propre numéro, de **001** à **030**, correspondant à l'ordre chronologique de leur découverte. Ainsi, le système de groupe sanguin **Rh** qui porte le numéro **004** fut le quatrième historiquement découvert. [2]

3-2/LES COLLECTIONS :

Six collections sont actuellement décrites [5], chacune d'entre-elles incluant un antigène ou groupe d'antigènes possédant des liens sérologiques, biochimiques et/ou génétiques clairement établis, mais sans pouvoir formellement les considérer comme des systèmes de groupes à ce jour [6]. Ces collections comprennent 12 antigènes à ce jour, dont six sont de fréquence élevée (> 99 %) et un de faible fréquence dans la population générale (Tableau 1). Le premier des antigènes de collections portait le numéro **200**. Cela permettait de prévoir jusqu'à 199 systèmes de groupes sanguins, valeur jugée amplement suffisante par le groupe de travail en charge de la révision de la nomenclature internationale en 1988 au moment de l'introduction des collections. Les cinq premiers numéros d'antigènes de collections sont depuis lors devenus obsolètes.

Tableau 1: Les six collections de groupes sanguins, les 12 antigènes correspondants et leur prévalence dans la population générale caucasienne [3].

Collection			Antigènes		
<u>Numero</u>	<u>Nom</u>	<u>Symbol</u>	<u>Numero</u>	<u>Symbole</u>	<u>Prevalence</u>
205	<i>cost</i>	COST	205001	<i>Csa</i> (COST1)	95
			205002	<i>Csb</i> (COST2)	34
207	<i>Li</i>	I	207002	<i>i</i> (I2)	>99,9
208	<i>Er</i>	ER	208001	<i>Era</i> (ER1)	>99,9
			208002	<i>Erb</i> (ER2)	<0,1
			208003	<i>Er3</i> (ER3)	>99,9
209		GLOB	209002	<i>Pk</i> (GLOB2)	>99,9
			209003	<i>LKE</i> (GLOB3)	98
210			210001	<i>Lec</i>	1
			210002	<i>Led</i>	6
212	<i>Vel</i>	VEL	212001	<i>Vel</i> (VEL1)	>99,9
			212002	<i>ABTI</i> (ABTI)	>99,9

> 99% : prévalence élevée ; < 1% : faible prévalence ; 1 à 99 % : prévalence équilibrée.

3-3/LA SÉRIE 700 :

Cette série comprend des antigènes érythrocytaires de faible fréquence (< 1%) dans la plupart des populations étudiées, encore non rattachés à ce jour à une collection ou un système de groupe sanguin. Cette série comprend 18 antigènes à ce jour [2]

Tableau 2 : Les 18 antigènes de la série 700, de faible prévalence (< 1%) dans la population générale [3]. (Mise à jour 2008).

Numero	Nome	Symbole
700002	Batty	<i>By</i>
700003	Christiansen	<i>Ch^a</i>
700005	Biles	<i>Bi</i>
700006	Box	<i>Bx^a</i>
700017	Torkildsen	<i>To^a</i>
700018	Peters	<i>Pt^a</i>
700019	Reid	<i>Re^a</i>
700021	Jensen	<i>Je^a</i>
700028	Livesay	<i>Li^a</i>
700039	Milne	
700040	Rasmussen	<i>RASM</i>
700044		<i>JFV</i>
700045	Katagiri	<i>Kg</i>
700047	Jones	<i>JONES</i>
700049		<i>HJK</i>
700050		<i>HOFM</i>
700052		<i>SARA</i>
700054		<i>REIT</i>

3-4/LA SÉRIE 901 :

Cette série fut initialement dénommée sous le numéro 900. La quasi-totalité des antigènes de cette ancienne série ayant été intégrée ultérieurement dans des collections et les numéros correspondants étant devenus obsolètes, il a alors été décidé de créer une nouvelle série qui porterait le numéro 901. Cette série comprend des antigènes érythrocytaires de fréquence

Supérieure à 90 % dans la plupart des populations étudiées, encore non rattachés à ce jour à une collection ou un système de groupe sanguin. Elle comprend huit antigènes à ce jour, dont sept sont de prévalence élevée (> 99 %) dans la population général.

Tableau 3 : Les huit antigènes de la série 901, de prévalence supérieure à 90 % dans la population générale. [2]

Numéro	Nome	Symbole	Prévalence
901002	Langeries	<i>Lan</i>	>99,9
901003	August	<i>At^a</i>	>99,9
901005		<i>Jr^a</i>	>99,9
901008		<i>Emm</i>	>99,9
901009	Anton	<i>AnWj</i>	>99,9
901011	Said	<i>Sd^a</i>	90
901014		<i>PEL</i>	>99,9
901016		<i>MAM</i>	>99,9

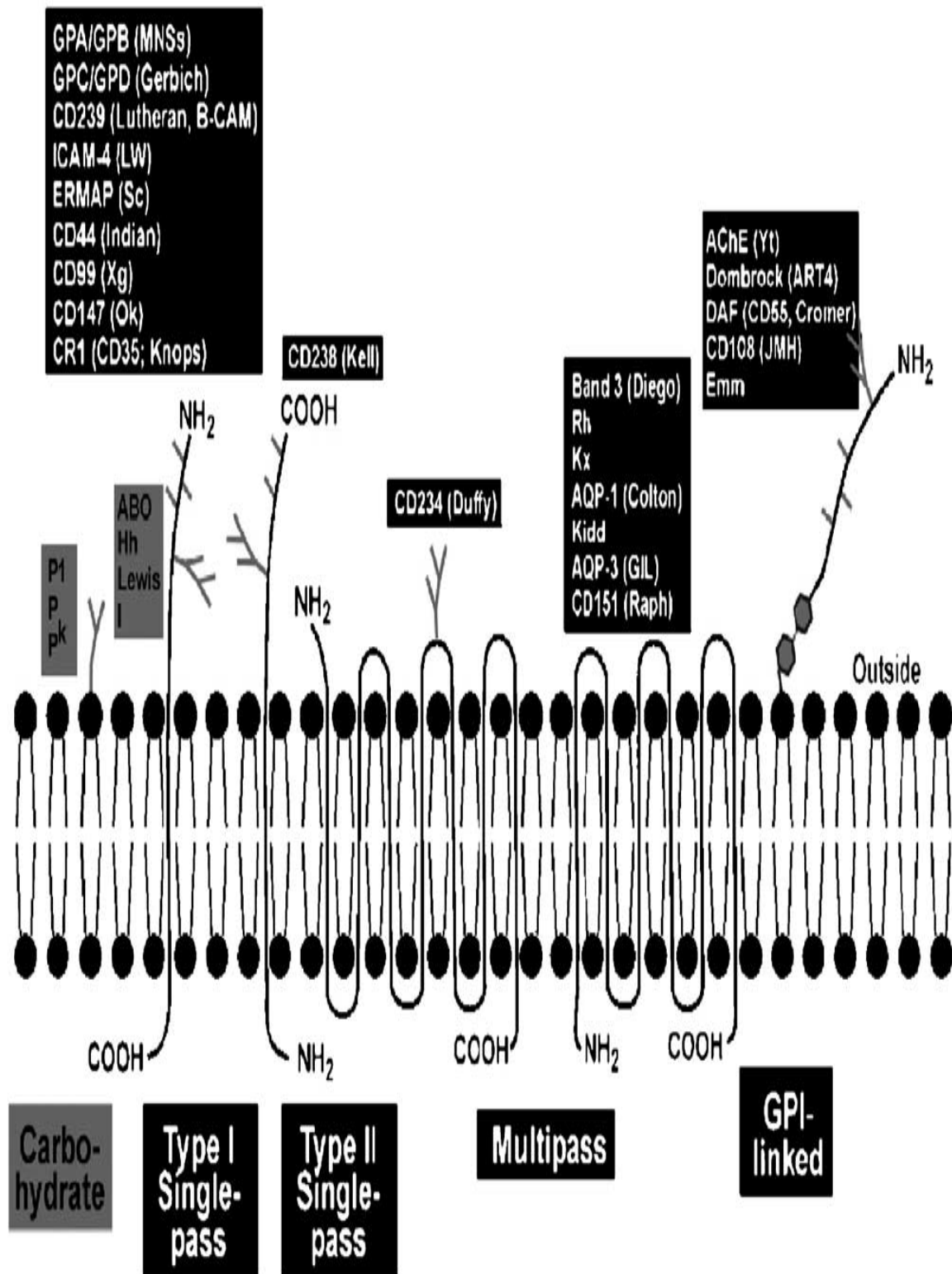


Figure 3 : schéma représentant les différentes molécules de la membrane des globules rouges. [12]

4/NOMENCLATURE DES ANTIGENES ÉRYTHROCYTAIRES : [2] [6] [7] [8].

4-1/LES ANTIGÈNES :

Chaque antigènes est identifié par un numéro a six chiffres, Les 3 premiers correspondent à la catégorie d'appartenance de l'antigène, dans un système, une collection ou une série (exemple : **006** pour **Kell**) et les 3 derniers à la spécificité (exemple : **006003** pour **Kpa**). Il est aussi possible de décrire un antigène en utilisant le symbole du système (exemple : **KEL003** ou **KEL3**) ainsi on distingue deux dénominations :

❖ La terminologie alphanumérique :

Seuls des caractères en majuscules et des chiffres arabes sont utilisés, sans recours à des exposants ni indices. Exemples:

- Le système **ABO** (001): **A** (001), **B** (002), **AB** (003), **A1** (004) ...
- Le système **MNS** (002): **M** (001), **N** (002), **S** (003), **s** (004), **U** (005), **He** (006), **Mi^a**(007), **M^C** (008), **VW** (009)...

Chaque antigène de systèmes et collections est dénommé en utilisant la dénomination internationale du système ou de la collection (deux à quatre lettres), suivie du numéro à trois chiffres de l'antigène correspondant , Il est cependant très courant et par ailleurs fortement recommandé de supprimer les zéros « inutiles », considérés comme non informatifs et alourdissant considérablement les dénominations. Il n'existe pas d'espace entre le symbole du système et le numéro de l'antigène (exemple : l'antigène **D** peut s'écrire **RH001** mais est quasi-systématiquement dénommé **RH1**), cette terminologie s'applique à tous les antigènes de systèmes et de collections, mais ne s'applique

pas aux séries 700 et 901. L'antigène ***Jra*** de la série 901 demeurera ainsi sous cette même dénomination en nomenclature usuelle et internationale.

❖ La terminologie numérique :

Dans le cadre de besoins purement informatiques, il est également possible de n'utiliser que des caractères numériques pour définir les antigènes. Le nom international du système, collection ou série est remplacé par son numéro (***001*** par exemple pour le système ***ABO***), suivi du numéro de l'antigène considéré à trois chiffres. Il est également possible dans ce contexte de supprimer les zéros non informatifs, ou encore de séparer les deux champs par un point tout en supprimant les zéros non informatifs. Ainsi, l'antigène ***A1***, dénommé ***ABO4*** en nomenclature internationale, pourra également s'écrire ***001004***, ***1004*** ou ***1.4***. L'antigène ***Jra*** de la série 901 pourra selon cette même règle être dénommé ***901005*** ou ***901.5***.

4-2/LES PHÉNOTYPES :

Contrairement à la nomenclature usuelle, l'expression des phénotypes en nomenclature internationale est nettement plus simple. Le nom international du système ou de la collection est suivi de « deux points », puis de la liste des antigènes séparés par des virgules, chaque numéro d'antigène étant précédé d'un signe - s'il est absent. Il n'existe pas de signe + et jamais d'espace entre les caractères (exemple : phénotype ***RH:1,2,-3,-4,5***). Cette exigence d'absence d'espace entre les caractères et de non utilisation du signe + répond à un besoin bien précis. L'absence d'espace permet a priori d'éviter la falsification du phénotype, en rajoutant par exemple un signe - devant le numéro d'un antigène. Par ailleurs, la transformation d'un signe en signe + (par simple rajout d'une barre verticale) serait immédiatement visible et suspecte, puisqu'il n'est pas

autorisé de recourir au signe + dans un phénotype. Si un phénotype implique plusieurs systèmes et/ou collections, une séparation par un point virgule est nécessaire, avec un espace après ce point virgule (exemple : phénotype

KEL:-1, 2,-3,4; MNS:1,2,-3,4; VEL:-1).

4-3/LES GÉNOTYPES:

Si l'allèle ***FY-1*** est présent à l'état homozygote chez un sujet, le génotype s'écrira ***FY-1/FY-1*** ou ***FY-1,-2***. Un génotype ***JK-1,0*** signifie la présence d'un allèle ***JK-1*** et d'un allèle ***JK*** silencieux. Un génotype ***KEL-2,3/2,4*** signifie la présence des haplotypes ***KEL-2,3*** et ***KEL-2,4***. Un génotype ***MNS-3/MNS-4*** ou ***MNS-3,-4*** signifie l'absence des allèles ***MNS-3*** et ***MNS-4***, compatible avec un phénotype ***MNS:-3,-4,-5***.

Tableau 4: les 30 systemes de groupes sanguins. [5]

Numero	Nome	Symbole	Nombre d'antigenes	Le nome du gène.	Chromosome.
001	ABO	<i>ABO</i>	4	<i>ABO</i>	9
002	MNS	<i>MNS</i>	43	<i>GYPA,GYPB,GYPE</i>	4
003	P	<i>PI</i>	1	<i>PI</i>	22
004	Rh	<i>RH</i>	49	<i>RHD, RHCE</i>	1
005	Lutheran	<i>LU</i>	20	<i>LU</i>	19
006	Kell	<i>KEL</i>	25	<i>KEL</i>	7
007	Lewis	<i>LE</i>	6	<i>FUT3</i>	19
008	Duffy	<i>FY</i>	6	<i>FY</i>	1
009	Kidd	<i>JK</i>	3	<i>SLC 14A1</i>	18
010	Diego	<i>DI</i>	21	<i>SLC4AE1</i>	17
011	Yt	<i>YT</i>	2	<i>ACHE</i>	7
012	Xg	<i>XG</i>	2	<i>XG, MIC2</i>	X
013	Scianna	<i>SC</i>	5	<i>ERMAP</i>	1
014	Dombrock	<i>DO</i>	5	<i>DO</i>	12
015	Colton	<i>CO</i>	3	<i>AQP1</i>	7
016	Landsteiner-Wiener	<i>LW</i>	3	<i>LW</i>	19
017	Chido/Rodgers	<i>CH/RG</i>	9	<i>C4A, C4B</i>	6
018	H	<i>H</i>	1	<i>FUT1</i>	19
019	Kx	<i>XK</i>	1	<i>XK</i>	X
020	Gerbich	<i>GE</i>	8	<i>GYPC</i>	2
021	Cromer	<i>CROM</i>	12	<i>DAF</i>	1
022	Knops	<i>KN</i>	8	<i>GYPC</i>	2
023	Indian	<i>IN</i>	2	<i>CD44</i>	11
024	Ok	<i>OK</i>	1	<i>CD117</i>	19
025	Raph	<i>RAPH</i>	1	<i>CD151</i>	11
026	John Milton Hagen	<i>JMH</i>	1	<i>SEMA7A</i>	15
027	I	<i>I</i>	1	<i>GCNT2</i>	6
028	Globoside	<i>GLOB</i>	1	<i>B3GALT3</i>	3
029	Gill	<i>GILL</i>	1	<i>AQP3</i>	9

*III/Antigènes,
Fonctions physiologiques,
et implications cliniques
de groupes sanguins :*

INTRODUCTION :

En fonction de la nature biochimique de leurs épitopes, on distingue classiquement des systèmes dont les molécules sont de nature glucidique et portées par des glycoprotéines ou des glycolipides (*ABO*, *Hh*, *Lewis*, *I*, *PI* et *GLOB*), dont les chaînes glucaniques sont plus ou moins complexes de 15 à 60 unités glucidiques, sont portés sur des glycoprotéines membranaires, secrétés d'une façon libre, des glycolipides ou des oligosaccharides libres (lait, urine). Il est important de noter qu'une même chaîne oligosaccharidique peut porter plusieurs antigènes à la fois (*ABO*, *H* et *Lewis*) mais dans ce cas chaque antigène est sous le contrôle d'un gène distinct.

Les systèmes dont les molécules sont de nature peptidique est portées par des protéines ancrées dans la membrane érythrocytaire via un domaine (*Duffy* par exemple) ou plusieurs segments (*Rh* par exemple) transmembranaires (TM), ou par l'intermédiaire d'une liaison à une molécule de glycosyl phosphate inositol (*Cromer* par exemple). Dans ce cadre l'antigène est le produit direct du gène. Le même polypeptide peut porter plusieurs antigènes, qui sont codés par le même Locus

Bien que tous les antigènes de groupes sanguins soient, sérologiquement détectables sur les érythrocytes, la plupart sont également présents sur des tissus non érythroïdes. En fait, quelques systèmes seulement codent des antigènes de nature purement érythroïde, c'est le cas pour *MNS*, *RH*, *LW* et *SC*. Malgré l'importance de certains systèmes en médecine transfusionnelle (*ABO*, *RH*, *KEL*, *FY*, *JK*), et d'une manière générale, la fonction de ces molécules sur les globules rouges reste relativement mal connue. Leur présence à la surface de cellules épithéliales et endothéliales de nombreux tissus pose des questions sur leur rôle physiologique, à la fois dans les situations normales et pathologiques. [10]

I/SYSTÈMES DE GROUPE SANGUINS DONT LES DÉTERMINANTS SONT DE NATURE GLUCIDIQUE:

1/ SYSTÈME ABO (ISBT 001) ET HH-SESE (ISBT018) :

Le système **ABO** est le plus important à respecter dans la transfusion sanguine. Les antigènes **ABO** ont une distribution étendue dans l'organisme, sont exprimés par les cellules sanguines circulantes, mais aussi par les cellules endothéliales, des épithéliums. Ces antigènes sont de véritables antigènes d'histocompatibilité. Mais en dehors de la signification clinique, le rôle biologique exact de ces molécules reste mystérieux. Quatre groupes sanguins (**A**, **B**, **AB**, **O**) sont définis par la présence ou l'absence des antigènes **A** et **B**. Les antigènes **A** et **B** sont les produits de 2 enzymes (**A** et **B**) codées par un gène se trouvant sur le chromosome 9. L'antigène **O** résulte de l'absence d'activité enzymatique. En outre, ils sont caractérisés par la présence ou non d'hétéro-anticorps (anticorps naturels) réguliers anti-**A**, -**B**, -**AB** dans le plasma/sérum. Au niveau génomique, **A**, **B** et **O** sont des allèles. Le système **ABO** est un système tissulaire, ce qui signifie que les antigènes **ABO** se retrouvent non seulement sur les hématies, mais aussi sur les cellules d'autres tissus, jouant ainsi un rôle fondamental dans la transplantation. En outre, ils sont trouvés sous forme soluble dans différents fluides corporels.

Tableau 5: les phénotypes communs de système *ABO* et leur fréquence.

[9]

Phénotypes	Génotypes	Ag	AC	Fréquence France [2]	Fréquence Maroc [9]
[A]	A //A, O//A A//O	<i>A</i>	Anti- <i>B</i>	45%	33%
[B]	B//B, O//B B//O	<i>B</i>	Anti- <i>A</i>	9%	15%
[O]	O//O	ni <i>A</i> , ni <i>B</i>	Anti- <i>A</i> et Anti- <i>B</i>	43%	47%
[AB]	A//B, B//A	<i>A</i> et <i>B</i>	ni Anti- <i>A</i> ni Anti- <i>B</i>	3%	5%

1-1/Les phénotypes ABO :

Par convention le group sanguin *ABO* est défini par les antigènes présents à la surface des globules rouges, ainsi on a 6 phénotypes courants : *A1*, *A2*, *B*, *O*, *A1B* et *A2B*, les anticorps présents dans le sérum correspondent à l'antigène absent ou aux antigènes absents de la surface des globules rouges. [9]

1-1-1/Les phénotypes communs :

Le système *ABO* comprend quatre antigènes, *A* (001), *B* (002), *A*, *B* (003) et *A1* (004), en fonction de la réactivité avec les anticorps monoclonaux. Le système *H*, comprend un antigène de grande fréquence, précurseur biochimique des antigènes *A* et *B*. la détermination des groupes sanguins est basée sur la présence ou l'absence des antigènes *A* et / ou *B* à la surface des hématies et la présence « régulière » d'agglutinines naturelles, anti-*A* et anti-*B* correspondant aux antigènes absents des hématies. [3]

1-1-2/Phénotypes A1 / A2 :

Von Dungern mettant en évidence des 1911 des différences individuelles de l'antigène *A*, a subdivisé le groupe *A* en deux sous groupes *A1* et *A2* (et par conséquent le groupe *AB* en *A1B* et *A2B*). ces hématies sont agglutinées par les réactifs anti-*A* mais seules les hématies *A1* et *AB1* sont agglutinées par l'anticorps anti-*A1* polyclonal. Chez les personnes porteuses de l'antigène *A*, environ 80% des sujets sont *A1* et 20% sont *A2* les différences caractérisant ces hématies sont de deux ordres. la première est d'ordre quantitatif puisque les hématies de sujet *A1* expriment environ 1 à 2 millions de copies de l'antigène *A* alors que celles de groupe *A2* n'en portent que 500.000 copies.

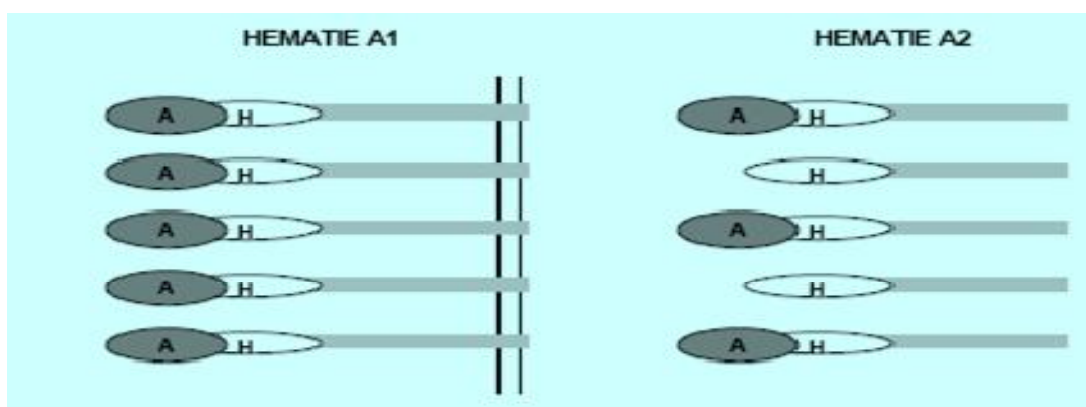


Figure 4 : la différence structurale entre les phénotypes : *A1* et *A2* [10]

Cette différence peut être mise en évidence d'un point de vue sérologique par l'utilisation de la lectine « anti-*A1* » *dolichos biflorus* qui sont des protéines, extraites de plantes. Elles ont la propriété de reconnaître spécifiquement certains polysaccharides et de se lier à eux, comme si elles étaient des anticorps spécifiques. Elles peuvent être utilisées comme réactifs de laboratoire, si correctement diluées, elles sont capables d'agglutiner uniquement les hématies porteuses d'une grande quantité de N-acétyle-Galactosamine. La distinction est

également d'ordre qualitatif puisque les glycosyl-transférases *A1* et *A2* produits de deux allèles distincts, différent par leurs propriétés biochimiques, par la nature de leur produit. Par cette distinction on arrive aux six phénotypes, dont l'intensité des réactions observées avec les réactifs anti-*H* décroît dans l'ordre suivant : *O* > *A2*>*B*>*A2B*>*A1*>*A1B*. Enfin 2% des sujets de phénotype *A* et 25% des sujets de phénotype *AB* possèdent un anti-*A1* « naturel irrégulier » qui n'a, en général, aucune conséquence transfusionnelle. Inversement, les sujets de phénotype *A1* ou *A1B* peuvent présenter dans leur plasma un anti-*H* « naturel irrégulier » qui est également sans conséquence transfusionnelle. [11]

1-1-3/Phénotypes A-faibles :

L'accumulation, depuis un siècle, de nombreuses données sérologiques a permis d'identifier différents variants phénotypiques faibles de *A*. La classification sérologique de ces sous-groupes est basée sur les principes suivants :

- la réactivité des hématies avec les réactifs : Anti-*A*, -*B*, -*A B*, -*H*.
- la présence éventuelle d'une image de double Population.
- la présence éventuelle d'un anti-*A1* ou d'un Anti-*A* dans le sérum de l'individu ;
- la sécrétion ou non, dans la salive, de substance *A* et/ou *H* par les sujets sécréteurs.

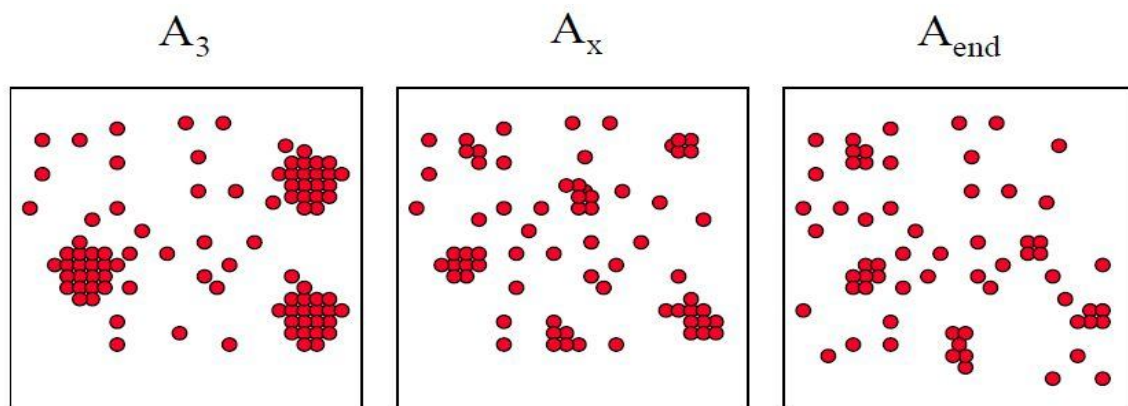


Figure 5: Images d'agglutination de globules rouges *A* faible : *A3*, *Ax*, *Aend*.

Les agglutinats sont de très petite taille, avec des images de champs mixtes (hématies libres entourant les agglutinats). En utilisant la technique en gél ces trois phénotypes sont identifiables et ceux de *A3* et *Aend* ont la particularité de présenter des doubles populations. L'épreuve sérique est également discriminante selon le phénotype (présence variable d'anti-*A*). [3]

Tous ces phénotypes présentent une expression normale ou renforcée de l'antigène *H*. à l'exception du phénotype *Ay*, qui est probablement le fait d'une mutation homozygote indépendante du locus *ABO*, tous sont le plus souvent liés à des formes alléliques de ce locus qui s'expriment en position *trans* d'allèles *O* ou *B*. En dehors du phénotype *A3*, les hématies « *A*-faibles » ne sont pas agglutinées par de nombreux anti-*A* et/ou anti-*AB* et leur détection est le plus souvent le fait d'une discordance de groupage *ABO* (*B* ou *O* apparaissant sans anti-*A*). Les différences entre le sous-groupe *A1* et les autres sous-groupes de *A* sont d'ordres quantitatif et qualitatif :

- *Aint* : *A* intermédiaire possède certaines propriétés de *A1* et *A2*
- *A3*, *Ax*, *Aend* : agglutination détectable avec anti-*A*

- **Am, Ay, Ael** : pas d'agglutination détectable. [3]

Les analyses en biologie moléculaire ont confirmé la grande hétérogénéité de ces phénotypes et la classification sérologique présente peu de corrélation génétique et aucun intérêt sur le plan transfusionnel. D'autres phénotypes **A** faibles liés à des allèles spécifiques ne correspondent pas à cette classification. Ils sont définis par le terme **Aw** (**Aw-1, Aw-2, Aw-3, Aw-4, Aw-5**). [12]

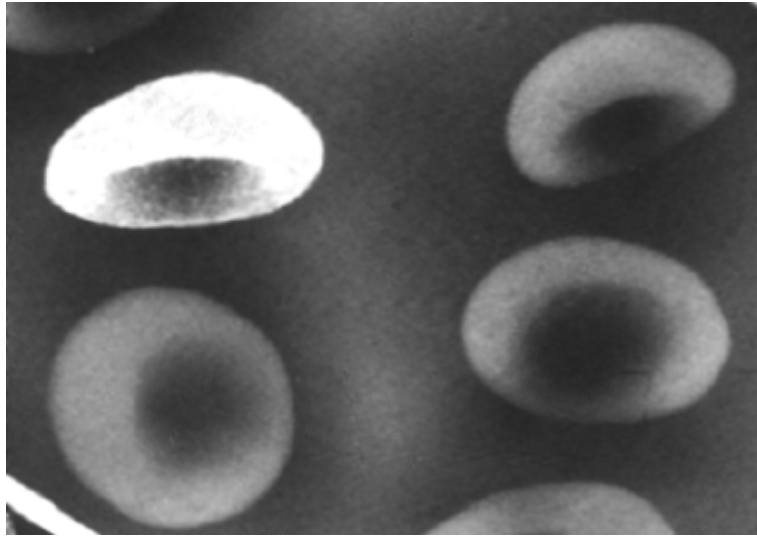


Figure 6: des anticorps monoclonaux anti-A, marqués à l'or, incubés avec les hématies d'un patient Ael. La grande majorité des hématies ne fixe pas les anticorps, contrastant avec de rares hématies fixant très fortement les anticorps, ce qui ne permet pas d'observer d'agglutination. En revanche, les anticorps fixés sur les rares hématies riches en antigènes A peuvent être élués. [3]

1-1-4/Phénotypes B-faibles: [12]

Ils sont moins fréquents (allèle **B** plus rare qu'allèle **A**) et leur classification sérologique est également délicate du fait de leur extrême hétérogénéité. En effet, de nombreuses études menées à l'aide de méthodes thermodynamiques, de mesures cinétiques, ou d'agglutination différentielle, ont prouvé que les caractéristiques des phénotypes **B** diffèrent d'une famille à l'autre mais que les mêmes caractéristiques sont retrouvées au sein d'une même famille. En

l'absence de consensus, une classification des groupes **B** faibles analogue à la classification des groupes **A**-faibles semble la plus pratique et est certainement encore la plus utilisée. Toutefois, comme pour les groupes **A**-faibles, cette classification ne suppose pas une homogénéité sur le plan moléculaire. Des équivalents des groupes **A3** => **B3**, **Ax** => **Bx**, **Am** => **Bm** et **Ael** => **Bel** ont été ainsi rapportés. Comme pour les phénotypes **A**-faibles, d'autres phénotypes **B** faibles qui sont caractérisés par des variants moléculaires spécifiques ne correspondent pas à cette classification sérologique. Ils sont notés **Bw** (**Bw-2** à **Bw-8**).

1-1-5/ Autres phénotypes rares du système ABO : [13] [14] [15]

❖ -Phénotypes cis-AB :

Les sujets présentant un phénotype **cis-AB** sont caractérisés par un mode de transmission non habituel des caractères **A** et **B** exprimés sur la membrane des globules rouges. En effet, ceux-ci sont transmis par un seul allèle dénommé « **cis-AB** ». L'absence de séparation de deux activités transférasiques lors des expériences d'adsorption différentielle, évoque l'existence d'une seule enzyme hybride. Sur la base des réactions sérologiques, trois phénotypes principaux ont été rapportés : **cis-A1B3** et **cis-A2B3**. Le plus fréquent est le **cis-A2B3** qui est caractérisé par un antigène **A** dont la réactivité est égale à celle d'un **A2** classique (mais plus importante que celle d'un **A2B**), un antigène **B** très affaibli (de type **B3**), un excès de réactivité (supérieure à celle d'un **A2B**), un anti-**B** faible dans le plasma, et la présence dans la salive des sujets sécréteurs de substance **A** et **H**, en quantité normale, et de substance **B** mise en évidence seulement en utilisant les propres hématies du sujet. La disparition de cet anti-**B** après absorption sur des hématies **B** classiques et sa persistance après absorption

sur des hématies **cis-AB** font évoquer un caractère « partiel » de l'antigène **B**. Ce phénotype se différencie du phénotype **B** acquis par l'excès d'expression de l'antigène **H** et par le caractère faible de l'anti-**B** dans le plasma.

❖ **Phénotypes $B(A)$ et $A(B)$:**

Entre 1986 et 1989, Beck a montré que les hématies d'environ 1 % des sujets **B** préalablement groupés à l'aide de réactifs polyclonaux, sont agglutinées par un anticorps monoclonal puissant anti-**A**. Ce phénotype est appelé **B(A)**. Le phénomène est le fait d'une enzyme **B** puissante qui « ajoute » non seulement de grande quantité de D-galactose (sucre immunodominant de l'antigène **B**) au substrat **H**, mais également de petites quantités de N-acétyl-galactosamine (sucre immunodominant de l'antigène **A**). Inversement, un phénotype **A(B)** a été mis en évidence par Voak à l'aide d'un anticorps monoclonal puissant anti-**B**. Les analyses moléculaires révèlent aussi la présence d'enzymes hybrides **B(A)** caractérisées par la substitution d'un aa de l'enzyme **B** par un aa d'une enzyme **A** (Ser235>Gly par exemple). Phénotypes **A**-faibles ou **B**-faibles nés d'interactions alléliques. Certaines études familiales ou moléculaires démontrent parfois des discordances entre phénotype et génotype. Ces discordances sont le fait d'interactions alléliques qui peuvent s'exprimer dans le sens de la compétition (génotype **A1/B** avec phénotype **A2B** ou génotype **A2/B** avec phénotype **A3B**) ou du renforcement (un même gène **A** pouvant, au sein de deux génotypes différents [**A/O** et **A/B**] donner respectivement deux phénotypes différents [**Ax** et **A2B**]). C'est ce mécanisme qui est évoqué pour expliquer le fait que le ratio **A2B/A1B**, observé en Afrique subsaharienne, soit plus élevé que ne le voudrait le ratio **A2/A1**.

❖ Phénotype *B* acquis:

Il s'observe chez des sujets de groupe *AI*, le plus souvent dans un contexte d'infection digestive associée à un cancer colique. Le germe responsable de l'infection produit une désacétylase qui transforme le sucre immunodominant de l'antigène *A*, la N-acétyl-galactosamine, en galactosamine, très proche du galactose, sucre immunodominant de l'antigène *B*. Ce phénomène est transitoire et ne dure que le temps de la vie des hématies ayant subi l'action de cette enzyme bactérienne. Il était classiquement observé avec les réactifs anti-*B* polyclonaux et certains anti-*B* monoclonaux. Il n'est, aujourd'hui, pratiquement plus détecté en France puisque, réglementairement, les clones d'anti-*B* monoclonaux sélectionnés pour le groupage sanguin *ABO* ne doivent pas reconnaître ce phénotype.

❖ -Phénotype *A* acquis :

Berman a montré en 1972, que des hématies « polyagglutinables » de type Tn dont le sucre immunodominant est une N-acétylgalactosamine peuvent exprimer une antigénicité *A*. Modifications antigéniques au cours de pathologies malignes. De nombreuses études ont démontré que les cellules de tissus qui expriment normalement les antigènes *ABH*, peuvent perdre partiellement cette expression quand un processus malin se développe. On observe fréquemment ce phénomène chez des patients atteints de pathologies malignes hématologiques et il affecte seulement une partie des érythrocytes (clone pathologique) donnant alors une image de double population. Il est aujourd'hui démontré que le déficit en antigène *A* ou *B* est lié au déficit de l'enzyme et donc du gène correspondant. Inversement, et plus rarement, une néoantigénicité peut être observée dans certaines pathologies malignes.

1-1-6/Phénotypes déficients en antigène *H* :

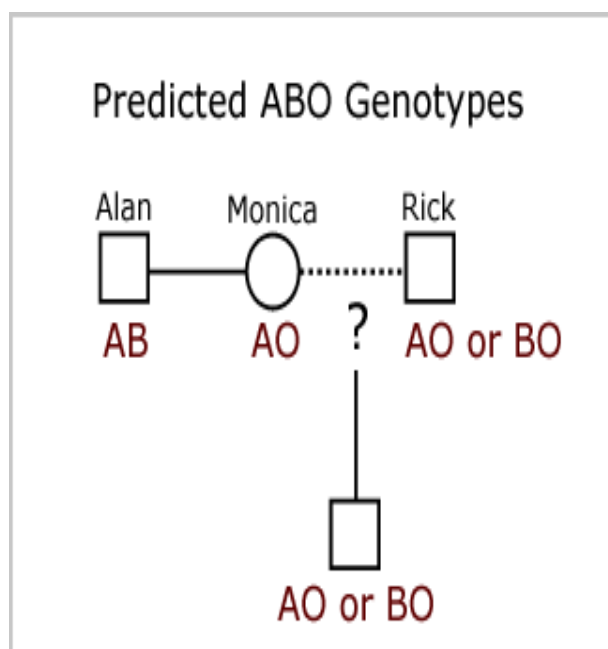


Figure 7 : Le père de l'enfant de Monica était en doute puisque la mère portait le phénotype [A] de génotype A//O, étant donné que l'enfant doit hériter un gène O du père pour expliquer son phénotype [O], ce dernier peut avoir trois génotypes suivant : O//O, A//O et B//O ce qui exclut Alan et suspect Rick ! Portant le vrai père était Alan, et cela est expliqué par le fait que la mère portait un allèle incomplet de H de génotype : H//h. [16]

Ils sont exceptionnels et ils présentent une certaine hétérogénéité. Le plus classique est représenté par le phénotype Bombay, qui est caractérisé par l'absence totale d'antigène *H*, et donc d'antigènes *A* et *B*, à la surface des hématies. En fonction de l'allèle *ABO* présent, ces phénotypes sont notés *Oh*. [12]

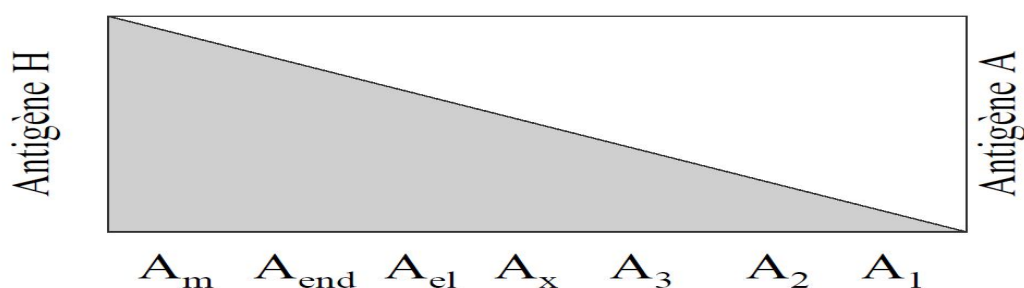


Figure 8 : Distribution des antigènes *H* et *A* à la surface des hématies (La quantité d'antigène *H*, déterminée à l'aide de la lectine *Ulex Europaeus* (activité anti-*H*), est maximale avec les hématies de groupe *O* et décroît en fonction de l'augmentation de l'activité des transférases qui transforment le substrat *H* en substances *A* et/ou *B*.) [3]

Un autre phénotype peut posséder des traces d'antigène **H** et en fonction du génotype **ABO**, de petites quantités d'antigènes **A** et/ou **B** à la surface des hématies. Ce phénotype « **H-faible** », qui a été décrit dans les populations d'origine européenne est noté **Oh**, **Ah** ou **Bh**. Il convient de noter que ce phénotype est aussi rencontré dans les populations européennes de l'île de la Réunion où il coexiste avec le phénotype Bombay compte tenu de l'existence d'une forte population d'origine indienne. Il est lié à la présence, en double dose, d'une mutation. La différence entre un phénotype Bombay « indien » et un **Oh** « européen » repose sur le fait que la lectine Ulex européen, après traitement de l'hématie par la papaïne, n'agglutine pas le premier mais agglutine le second. D'autres phénotypes **H** déficitaires peuvent posséder des antigènes **A**, **B**, **H** dans les sécrétions et dans le plasma en raison de leur statut de « sécréteurs » (anciennement appelés para-Bombay). Ces substances **ABH** plasmatiques peuvent alors s'adsorber sur les hématies où des traces d'antigènes sont alors détectées. Sur le plan transfusionnel, les implications de ces phénotypes sont variables. Les sujets para- Bombay sécréteurs ayant dans leur sécrétion de la substance **H**, ne « fabriquent » pas un anti-**H** puissant (anti-**HI**) tandis que les phénotypes **H** déficitaires « indiens » ou « européens » non sécréteurs comportent un puissant anti-**H**, très dangereux sur le plan transfusionnel et impliquant d'avoir recours à des unités de sang rare de même phénotype [12]

Tableau 6 : Phénotypes déficitaires en antigène *H*. [12]

phénotypes	Génotypes	Dénomination	Anti-A	Anti-B	Anti-H	Anticorps	Sécrétion ABH
Déficit totale Non sécréteurs	<i>-FUT1:T725G</i> <i>-FUT2 : délétion</i>	<i>- O_{Oh}</i> <i>-O A h</i> <i>-O_{Bh}</i>	- - -	- - -	- - -	- Anti- H-A-B - Anti- H-A-B	- -
-Déficit partiel Non sécréteur	<i>-FUT1:C349T</i> <i>- FUT2 :G428A</i>	<i>- O_h</i> <i>- A_h</i> <i>- B_h</i>	- -f -	- - -f	-f -f -f	- Anti- H-A-B - Anti- H-A1-B - Anti- H-A +/- -B	- - -
- Deficit total Sécréteur	<i>FUT1: mutation</i> <i>FUT2 : sauvage</i>	<i>- O_{Oh} secreteur</i> <i>- O_{Ah} secreteu</i> <i>- O_{Bh} secreteur</i>	- -f -	- -f -	-f -f -f	- Anti- HI-A-B - Anti- HI-B - Anti- HI-A	- H - H+A - H+B

f : faible agglutination / - : absence.

1-2/LES ANTICORPS ABO : [11] [17]

On trouve dans les sérums humains, de façon « naturelle et régulière » et en fonction des antigènes **A** et/ou **B** non exprimés sur les globules rouges, des anticorps anti-**A** et/ou anti-**B**. Ces anticorps naturels sont préférentiellement de nature IgM bien que des IgG et des IgA puissent être aussi détectés, leur optimum thermique est à + 4 °C, ils sont spontanément agglutinants en milieu salin et ils peuvent être neutralisés par des substances **A** ou **B** solubles. Habituellement, les anticorps anti-**A** ou anti-**B** ne sont détectables, par les techniques sérologiques classiques, qu'entre le 3^e et le 6^e mois de vie. En dehors des situations d'immunoimmaturité, une absence des anticorps anti-**A** et/ou anti-**B** (normalement attendus) peut être observée dans des situations pathologiques d'immunodépression ou dans des cas de chimères hématopoïétiques (greffe de cellules souches ou après échanges cellulaires in utero entre deux jumeaux dizygotes). La présence de ces anticorps est liée à l'ubiquitarité des substances **A** et **B** dans la nature et notamment sur les bactéries de la flore intestinale qui stimulent leur apparition. À côté des anticorps « naturels » peut apparaître, à la suite d'une hétéroimmunisation (vaccinations, sérothérapie, infections) ou à la suite d'une grossesse, une nouvelle population d'anticorps dits « anti-**A** et/ou anti-**B** immuns ». Ces anticorps sont « irréguliers ». Les changements les plus typiques de leurs propriétés sérologiques sont basés sur une augmentation de leur titre, de leur avidité, de leur pouvoir hémolytique, de leur composante IgG et IgA ainsi que leur optimum thermique qui se rapproche de 37 °C. De tels anticorps sont par ailleurs difficilement neutralisables par des substances de groupe solubles.

1-3/LA BIOSYNTHÈSE DES ANTIGÈNES ABH :

1-3-1/La structure chimique : [3]

Sur le plan biochimique, Morgan et Watkins ont montré en 1952 et 1953 que les déterminants antigéniques **A**, **B**, et **H** sont de nature glucidique. Ils représentent :

Les antigènes **A**, **B** sont des oligosaccharides portés par des glycolipides membranaires.

C'est la partie terminale de ces structures glucidiques qui est responsable de la spécificité antigénique :

-Pour la substance **H** : c'est L-fucose.

-Pour l'Ag **B** : c'est D-galactose.

-Pour l'Ag **A** : c'est N-acetyl-galactosamine.

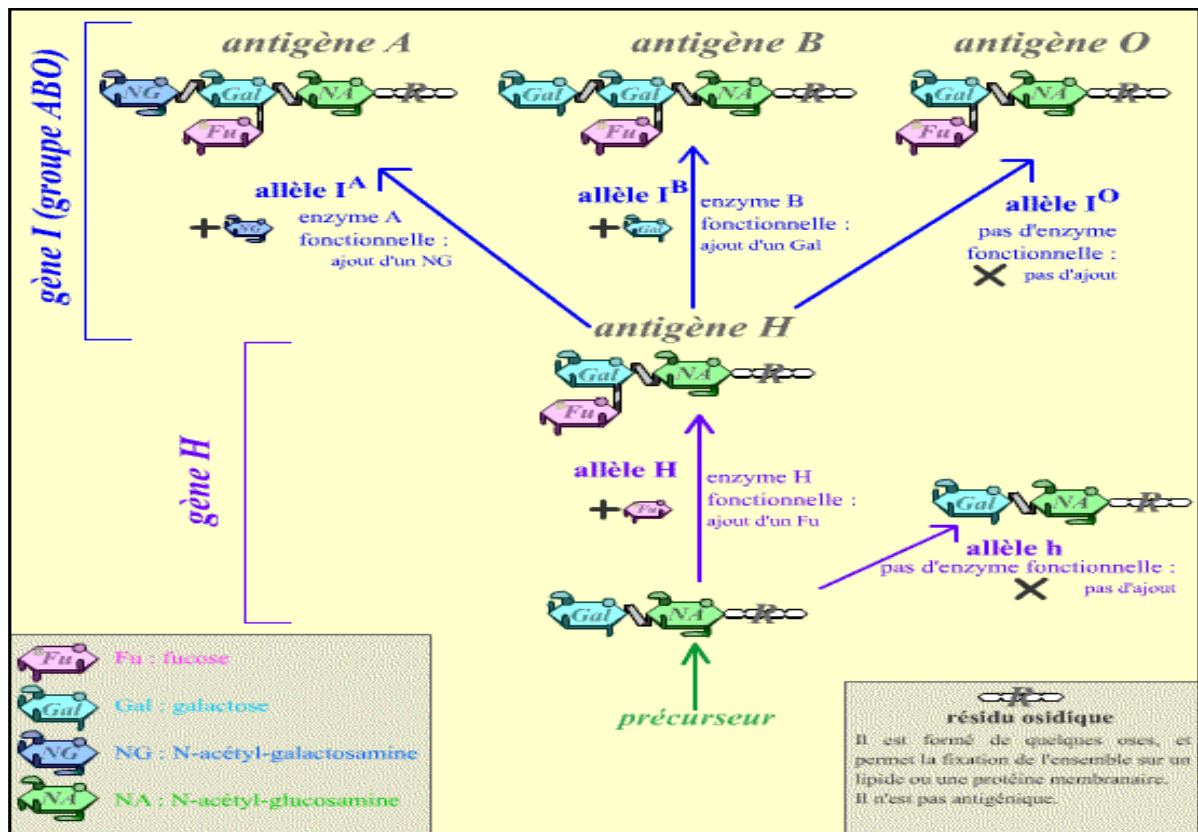


Figure 9: schéma général de la biosynthèse des groupes sanguins *ABO*.

1-3-2/Biosynthèse dans les érythrocytes : [11] [12] [16] [18] [19]

La synthèse des groupes sanguins, se déroule dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi, comporte trois étapes : **i)** l'initiation **ii)** l'élongation **iii)** la terminaison. L'étape d'initiation est représentée par la fixation du premier motif monosaccharidique sur la molécule protéique ou lipidique. Les antigènes *A*, *B* et *H* prédominent sur la série de type lacto- des glycosphingolipides. L'étape d'élongation est caractérisée par l'adjonction successive et répétée du motif [Galb 1→4 GlcNAcb 1→3]. Enfin, l'étape de terminaison représente l'adjonction des sucres terminaux spécifiques des

antigènes **A**, **B** et **H** sur la partie périphérique de ces chaînes qui est constituée de précurseurs disaccharidiques dont six types ont été identifiés. Dans le tissu érythroïde, la plupart des déterminants **A**, **B** et **H** sont composés d'oligosaccharides de type 2. Toutefois, ces antigènes peuvent aussi s'exprimer, en petite quantité, sur des chaînes de type 4 portées uniquement par des glycolipides. L'étape subterminale est caractérisée par l'addition d'un fucose sur ces précurseurs qui aboutit à la formation de l'antigène **H** dit de type 2, 3 ou 4 en fonction du disaccharide de base. Cette synthèse est liée à l'action d'une α (1,2) fucosyltransférase.

Enfin, la poursuite de la biosynthèse est fonction du génotype **ABO** du sujet. Si l'individu possède un allèle **O** en double dose, tout s'arrête là et l'hématie n'exprime que de l'antigène **H** à sa surface. Si l'individu possède au moins un gène **A** et/ou **B** les glycosyltransférases correspondantes interviennent pour aboutir à la biosynthèse des antigènes **A** et **B**. Ces glycosylations peuvent s'arrêter dans deux situations : par manque de l'enzyme appropriée, comme c'est le cas dans les phénotypes **H** déficitaires (Bombay) ou par présence d'une enzyme pathologique déficiente comme dans certaines hémopathies malignes. Les glycosyltransférases **A1** et **B** sont des protéines de 353 acides aminés qui diffèrent par quatre résidus : Arg176>Gly, Gly235>Ser, Leu266>Met et Gly268>Ala.

1-3-3/Biosynthèse dans les sécrétions :

Les antigènes **A**, **B** et **H** peuvent être retrouvés sous forme soluble dans les glandes muqueuses du tube digestif, du tractus génito-urinaire, du tractus respiratoire, dans les larmes et dans le lait maternel. Ils sont exprimés sur des glycoprotéines (molécule de mucine) ou des glycosphingolipides libres (lait et

larmes) et leur synthèse est réalisée à partir de substrats de type 1, 2 et 3. La capacité de sécrétion des antigènes *A*, *B* et *H* est un caractère génétiquement transmis et indépendant du locus *ABO*. Elle est contrôlée par le gène **FUT2** (*Se*) qui est localisé sur le chromosome 19 et qui code une autre A (1,2) fucosyltransférase assurant la synthèse des substrats *H* de type 1, 2 ou 3. L'allèle *Se* est présent chez 80 % des individus qui sont alors dits « sécréteurs ». Les individus qui sont « non sécréteurs » (20 %) possèdent un allèle inactif en double dose (délétion ou substitution G428>A : allèle *se428*) au locus **FUT2**. La sécrétion salivaire est bien développée à la naissance et les différences quantitatives érythrocytaires décrites entre *A1* et *A2* sont aussi retrouvées au niveau salivaire. Par ailleurs, certains individus originaires du Moyen Orient ou d'Asie du Sud-Est sont porteurs de variants de l'allèle *Se* (*Sew* ou *Se385*) qui codent une enzyme moins performante (substitution de l'aa **Ile129Phe**) qui entre alors en compétition avec l'enzyme **FUT3** (*LE*) pour la conversion des substrats de type 1.

1-3-4/Biosynthèse dans le plasma :

Des glycoprotéines et des glycosphingolipides porteurs d'antigènes *ABH* sont présents dans le plasma quel que soit le statut sécréteur de l'individu. Si celui-ci est porteur de l'allèle *Se*, les antigènes sont synthétisés à partir de disaccharides de type 1 et 2 alors que si cet allèle est absent (non sécréteur) seuls les types 2 sont utilisés. Ainsi, 100 % des substrats *H* de type 1 et un tiers des *H* de type 2 sont sous contrôle de l'allèle *Se*. Les deux tiers restants de *H* type 2 proviennent du tissu hématopoïétique, donc sous contrôle de l'allèle *H*. La quantité de ces substances *ABH* plasmatiques est influencée par le phénotype *Lewis* du sujet. Il est noté une concentration plus élevée chez les sujets de

phénotype **Le** (*a-b-*) sécréteurs que chez les sujets de phénotypes **Le** (*a-b+*). Enfin, ces substances plasmatiques ont la capacité de s'adsorber sur les hématies comme le prouve l'agglutination d'hématies **O** par de l'anti-**A**, **B**, 15 jours après leur injection chez un sujet de groupe **AB**. Ce phénomène explique la détection de glycosphingolipides de type 1 sur les hématies qui sont normalement incapables de les synthétiser.

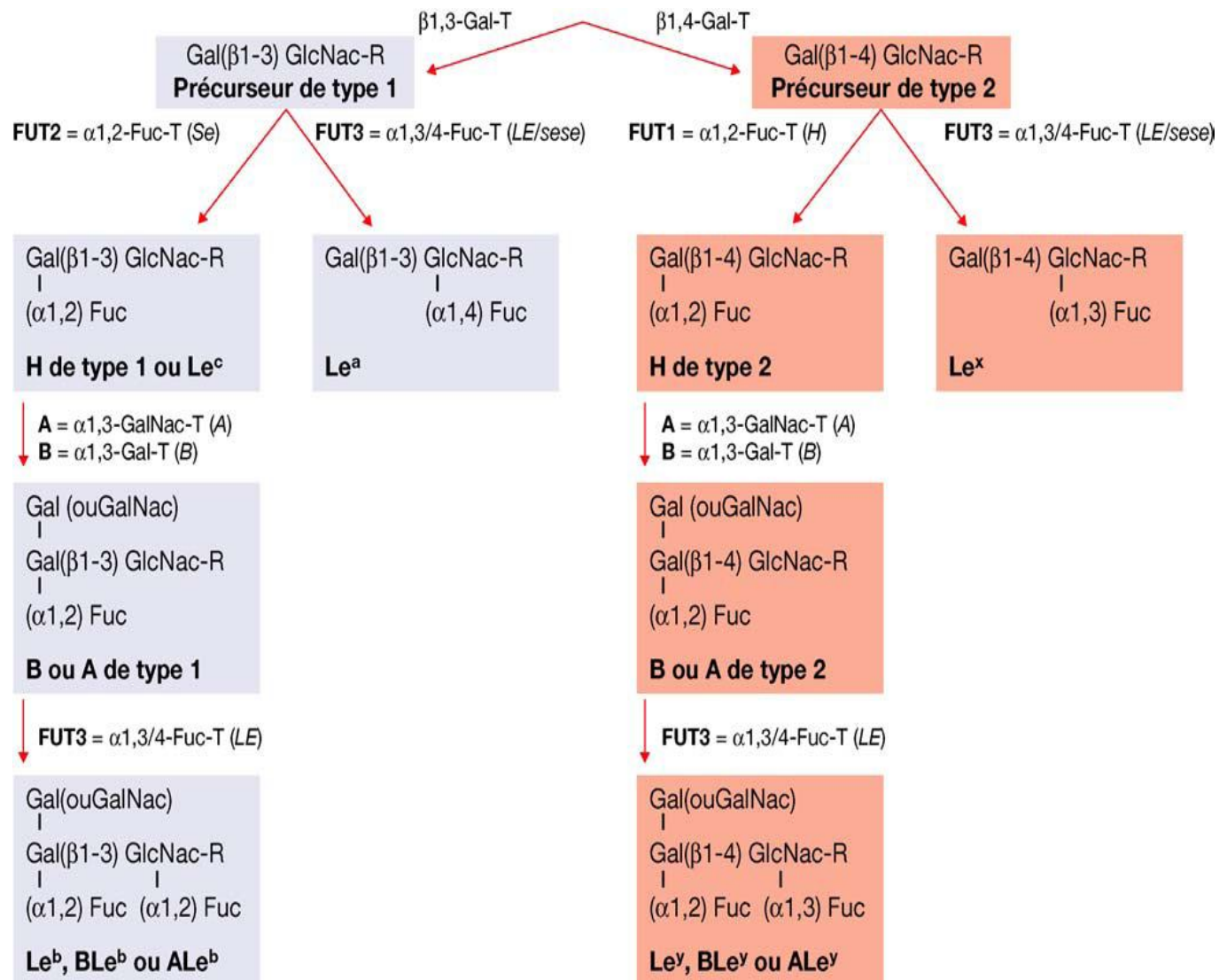


Figure 10: Schéma simplifié de la biosynthèse des antigènes *ABH* et *Lewis* (les allèles sont entre les parenthèses). [11]

1-3-5/Biosynthèse dans les autres tissus :

Les molécules **ABH** sont des antigènes tissulaires :

1-3-5-1/ Biosynthèse dans les autres cellules du tissu hématopoïétique:

Les lymphocytes et les plaquettes expriment des antigènes **ABH** qui ont été acquis, par adsorption, à partir du plasma puisque aussi bien le gène **FUT1** que **FUT2** sont inactifs dans ces cellules. La densité des antigènes **ABH** exprimés est proportionnelle à la quantité présente dans le plasma. Les granulocytes et les monocytes n'expriment pas d'antigènes **ABH**. L'expression de ces antigènes **A** et/ou **B** à la surface plaquettaire explique la possibilité de diminution du rendement transfusionnel plaquettaire en situation **ABO** incompatible.

1-3-5-2/Biosynthèse dans les autres tissus :

Dans les tissus dérivés du mésoderme et de l'ectoderme (tissu hématopoïétique, cellules endothéliales, épiderme, glomérules rénaux et neurones sensoriels), les antigènes **ABH** sont contrôlés par les gènes **FUT1 (H)** et **ABO**. Ils s'expriment sur des substrats de type 2 et des antigènes **Lex** et **Ley** sont détectables. Dans les tissus dérivés de l'endoderme (muqueuse digestive, tractus respiratoire, épithélium urinaire et rénal) les antigènes **ABH** sont de type 1 et 2 et contrôlés par le locus **FUT2 (Se)**. Les antigènes **Lewis** sont exprimés sur des substrats de types 1 et 2 et contrôlés par le locus **FUT3 (LE)**. Il existe des exceptions à cette règle puisque les zones profondes du tube digestif sont contrôlées par **FUT1** alors que l'épithélium des glandes mammaires et des glandes lacrymales (ectoderme) est contrôlé par **FUT2/FUT3**.

1-4/GROUPES SANGUINS *ABO* ET MALADIES : [12] [16] [20] [21] [22]

Des modifications des groupes sanguins *ABH* ont d'abord été constatées au niveau des globules rouges de patients atteints d'hémopathies malignes puis dans le cadre de tumeurs solides. Les modifications antigéniques *ABH* observées dans les hémopathies malignes comme sur les tumeurs solides correspondent le plus souvent à une diminution, voire une disparition de l'expression antigénique *A1*, *A*, *B* ou *H*. L'anticorps correspondant à l'antigène disparu n'est jamais mis en évidence dans le plasma de ces patients. Une surexpression ou une « néo-expression » des antigènes *ABH* peut aussi être observée dans certaines tumeurs solides. Ainsi, dans le cancer du côlon distal une néo-expression des antigènes *ABH* identique à la vie embryonnaire a été observée (normalement seul l'antigène *Lea* s'exprime sur la totalité du côlon). De même, certains auteurs ont rapporté l'apparition au cours de processus malins, de « néo-antigènes » *A* ou *B* incompatibles avec le groupe du patient (cancer du sein, de l'ovaire, de l'estomac, du côlon, du pancréas, du foie et du poumon). Une valeur pronostique des modifications de l'expression des antigènes *ABH* est souvent évoquée mais les données sont fréquemment contradictoires. Le Pendu fait l'hypothèse que les antigènes *ABH* et *Lewis*, fortement exprimés sur les cellules épithéliales dans un stade précancéreux, faciliteraient la cancérogenèse, grâce à l'augmentation de la résistance à l'apoptose, et à l'échappement immunitaire de ces cellules. À un stade plus avancé, la perte des antigènes *A* et *B* favoriserait le processus métastatique puisque ces antigènes inhibent la motilité cellulaire.

1-4-1/GROUPES SANGUINS ABO ET MALADIES INFECTIEUSES :

De très nombreuses études épidémiologiques mettent en évidence des associations statistiques entre des antigènes de groupes sanguins (en particulier *ABH* et *Lewis*) et des maladies infectieuses humaines. Les anticorps naturels anti-*A* ou anti-*B* peuvent, en effet, se fixer sur des antigènes glucidiques exprimés par les bactéries ou les virus et éviter ou diminuer la sévérité de l'infection. Plus fréquemment, les antigènes *ABH* présents sur les cellules épithéliales servent de récepteurs à des agents infectieux ou des toxines. Il est probable que

cette interaction entre les pathogènes et les groupes sanguins *ABH* participe, dans le cadre d'une coévolution, au maintien du polymorphisme *ABO*.

1-4-2/ANTIGÈNES ABH ET AUTRES MALADIES :

Diverses pathologies sont associées aux groupes sanguins *ABH*, *Lewis* et surtout au phénotype sécréteur. Les sujets non sécréteurs semblent avoir une prévalence augmentée pour les pathologies auto-immune, comme la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite rhumatoïdale, le syndrome de Sjögren, la sclérose en plaques ou la maladie de Graves. Dans la sclérose en plaques, Markovic met en évidence un déficit du groupe *O*, apparemment au profit du groupe *B*, et objective un excès de phénotype *Le* (*a-b-*). Enfin, on observe dans l'ulcère duodénal hémorragique une fréquence importante de sujets du groupe *O* non sécréteur. Les groupes sanguins *ABH* sont impliqués dans des anomalies hématologiques. Les problèmes hémorragiques sont plus fréquents chez les sujets de groupe *O*, surtout s'ils sont non sécréteurs. Ceci semble

particulièrement net dans les ulcères gastro-intestinaux. On observe aussi un excès de sujets de groupe *A* dans la maladie thromboembolique et dans la maladie de Biermer. Dans l'allergie, une association positive a été établie entre l'asthme et le phénotype *O* non sécréteur. Au total, de très nombreux articles décrivent des associations entre maladie et groupe sanguin *ABO* mais autant d'articles vont à l'encontre de ces affirmations. Cela montre les limites de ce type d'études et l'extrême précaution à prendre dans l'exploitation de ces résultats.

1-5/IMPLICATIONS DES GROUPE SANGUINS ABO/H EN CLINIQUE : [11] [9] [23]

Les groupes sanguins *ABO* sont essentiellement impliqués en clinique transfusionnelle, où le respect de leur compatibilité est obligatoire. En effet, les anticorps du receveur peuvent, après fixation sur les hématies incompatibles transfusées, aboutir à un choc hémolytique avec coagulation intravasculaire disséminée. Les anti-*A* et anti-*B* peuvent être à l'origine de maladies hémolytiques néonatales. Cette pathologie se voit surtout chez les nouveau-nés de mères *O* car les sujets de ce groupe présentent une proportion importante d'anticorps de type IgG. les maladies hémolytiques liées à l'incompatibilité *ABH*. Dans les greffes de rein, de foie ou de cœur les anticorps anti-*A* et/ou anti-*B* du receveur peuvent se fixer sur les antigènes homologues présents sur les tissus transplantés et être à l'origine de rejets. Toutefois, la compatibilité n'est pas obligatoire pour les greffes de cornée, de peau et d'os. Il en est de même pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques, bien que des incompatibilités majeures *ABO* soient responsables d'une diminution de la survie du greffon. En contexte de greffe, il est aussi possible de détecter, dans

les 7 jours après la transplantation et durant 1 mois environ, des anticorps en provenance du greffon qui peuvent être responsables de l'hémolyse (parfois fatale) des hématies du receveur si celles-ci expriment l'antigène correspondant. Ces anticorps qui sont synthétisés par des lymphocytes matures présents dans le greffon, peuvent être différenciés d'éventuels autoanticorps par un typage des marqueurs. Enfin, des anémies hémolytiques auto-immunes, à auto-anti-**A** ou auto-anti-**B** sont possibles mais rares. Les anti-**H** des sujets de phénotypes Bombay (**H**-déficitaires et non sécréteurs) sont impliqués dans des réactions transfusionnelles sévères. Leur présence impose la sélection d'hématies de même phénotype. Ces anti-**H** ont été, par ailleurs, responsables de MHNN sévères. En ce qui concerne les anti-**H** des sujets **Ah** et **Bh**, peu d'informations cliniques sont rapportées. Leur transfusion impose la sélection d'hématies de même phénotype ou de phénotype Bombay. Les anti-**HI** présents chez les sujets **H**-déficitaires sécréteurs et occasionnellement chez les sujets de phénotype **A1**, **A1B** et **B** sont habituellement non actifs à 37 °C. En cas d'activité à 37 °C, la transfusion repose habituellement sur la sélection d'hématies donnant des réactions négatives à l'épreuve de compatibilité, voire, en cas d'anticorps puissant, sur des hématies autres que **O** et **A2**.

II/SYSTÈMES DE GROUPS SANGUINS DONT LES DÉTERMINANTS SONT DE NATURE PROTÉIQUE :

1/SYSTÈME RH (ISBT004) :

C'est le système de groupe sanguin le plus complexe. Bien que 50 antigènes soient définis à ce jour, [9] ce système est considéré comme le plus immunogène, à la première position en obstétrique et le deuxième en médecine transfusionnelle (après le système *ABO*).

Les antigènes du système *Rh* sont localisés sur deux protéines codées par deux gènes homologues localisés sur le chromosome 1. La protéine **RhD** porte l'antigène *D* (*RH1*) et la protéine *RhCE* d'antigènes *C*, *c*, *E* et *e* (*RH2*, *RH4*, *RH3*, *RH5*).

Des études ont postulées l'hypothèse que le rôle physiologique de la protéine est le transport de l'ammonium et le dioxyde de carbone via la membrane du globule rouge et le maintient de son intégrité. [16]

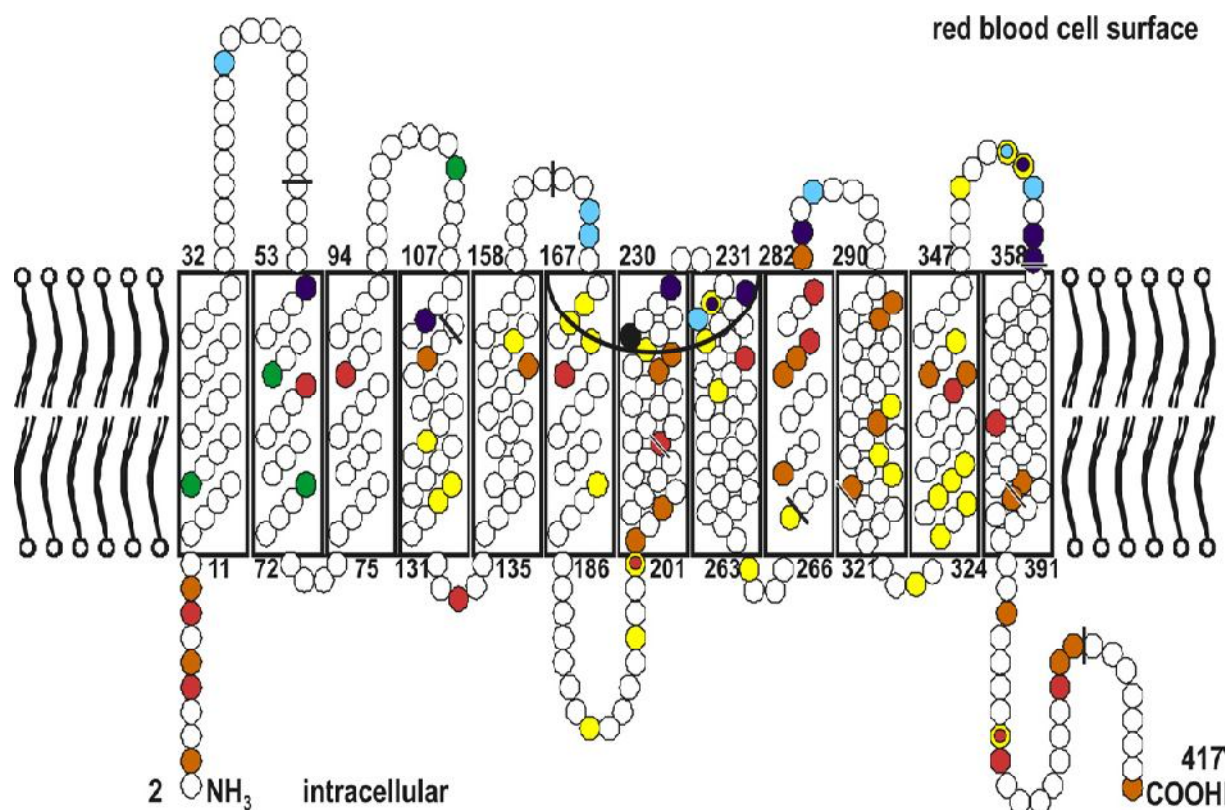


Figure 11 : Modèle de la protéine *Rh* dans la membrane du globule rouge, la protéine est composée de 417 aa, les aa qui distinguent les *RhCE* du *RhD* sont marqués par le jaune, les 4 aa colorés en vert réfèrent à l'antigène C, l'aa en noir est symbolique pour le E, les aa en bleu indiquent les substitutions singulières qui codent pour le D-partiel, tandis que ceux en rouge sont pour le D-faible. [52]

1-1/Locus du gène RH : [24]

Les deux protéines, *RhD* et *RhCE*, sont codées par deux gènes homologues, *RHD* et *RHCE*, localisés sur le chromosome 1p34-p36. En fonction des formes alléliques, on distingue huit haplotypes qui sont notés *DCe*, *DcE*, *dce*, *Dce*, *dCe*, *dcE*, *DCE* et *dCE* où *d* représente l'allèle *RHD* en délétion ou inactif. La fréquence des haplotypes est variable en fonction des populations (Tableau 10). L'haplotype porteur de la délétion *d* est relativement fréquent en

Europe de l'Ouest et très rare en Extrême-Orient. Dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne, c'est l'haplotype ***Dce*** qui est le plus répandu. Ceci est en accord avec les données phylogéniques, qui considèrent que ce haplotype est la forme ancestrale.

Tableau 7 : Fréquence des haplotypes *RH* en Europe et en Afrique subsaharienne. [12]

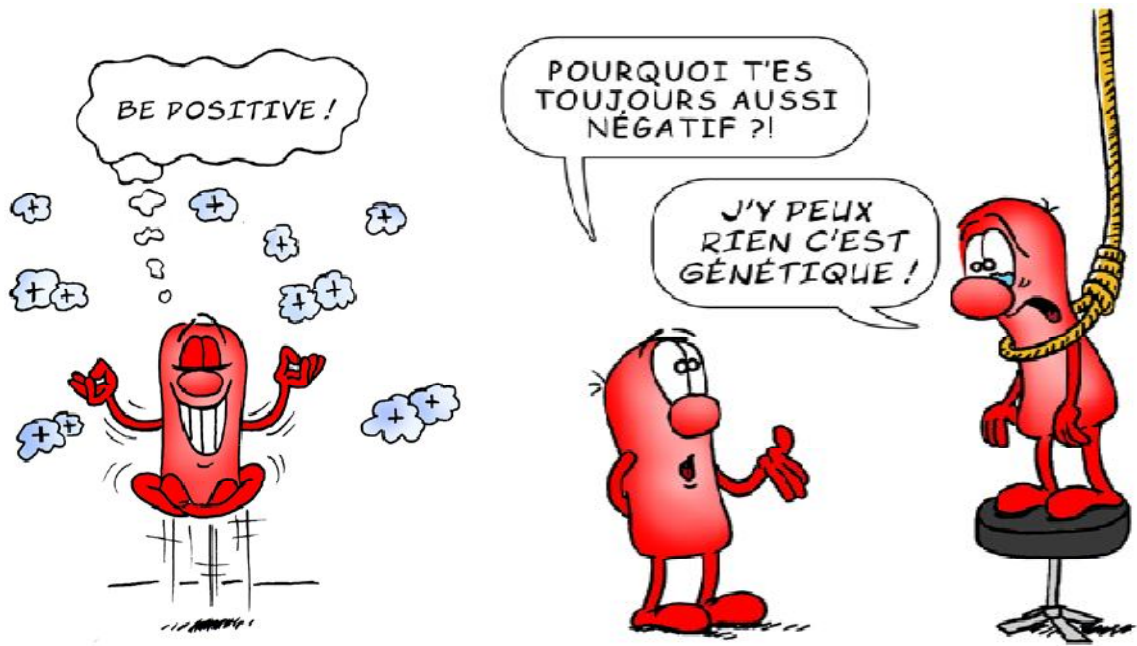
Phénotypes	Haplotypes	Europe	Afrique
<i>DCe</i>	<i>R¹</i>	42%	6%
<i>DcE</i>	<i>R²</i>	14,1%	11,5%
<i>Dce</i>	<i>R⁰</i>	2,5%	59,0%
<i>DCE</i>	<i>R^z</i>	0,1%	Très rare
<i>dCe</i>	<i>r^s</i>	9%	3,1%
<i>dcE</i>	<i>r^{ss}</i>	1,2%	Très rare
<i>dce</i>	<i>r</i>	38,8%	20,2%
<i>dCE</i>	<i>r^Y</i>	Très rare	Très rare

1-2/Les phénotypes du système Rhésus :

Il y a cinq antigènes qui ont un intérêt en médecine transfusionnelles: ***D***, ***C***, ***E***, ***c***, ***e*** [9]

❖ L'antigène D : RH1 :

Le plus immunogène, définit le groupe **RH** standard ou **Rh** positif, et son absence : **RH -1**, le **RH**-négatif, **RH1** : 85% dans la race blanche, 91 % chez les Marocains. -**Rh-1** fréquent chez les Basques



❖ Les antigènes C(RH2), E(RH3), c(RH4), e(RH5) :

Ils sont antithétiques : Quand l'un est absent, l'autre est systématiquement présent.

Tableau 8 : la fréquence des antigènes et des phénotypes *Rh* dans les populations [25]

	Les antigènes	Les caucasiens%	Les noirs%	Les asiens%
Fréquence des antigènes	D	85	92	99
	C	68	27	93
	E	29	22	39
	c	80	96	47
	e	98	98	96
Fréquence des phénotypes	Haplotype : DCe	42	44	70
	Haplotype : Dce	-	44	-
	Rh-	15	8	1

1-2-1/Phénotype D-négatif :

Le phénotype **D** négatif est caractérisé par l'absence de l'antigène **D** (**RH1**) à la surface de

L'érythrocyte. Dans certains cas, l'absence de l'antigénicité **D** est liée à l'absence totale de la protéine **RhD**. **Rh-1** fréquent chez les Basques. [9] alors que dans la France : 85% sont **RH**-positif et 15% sont **Rh**-négatif. [3]

Il y a plusieurs mécanismes moléculaires pour expliquer ce phénotype :

➤ La délétion de la totalité du gène **RHD**, [12] Cette délétion est liée à un crossing over survenu entre les deux « Rhésus box » aboutissant à une séquence

« Rhésus box » hybride. Ce mécanisme est surtout fréquent dans la population européenne et chinoise, mais rare chez la population africaine (18%). [52]

➤ ***RHD*** pseudogène : ***RHD ψ*** : il s'agit du gène ***RHD*** complet, avec la duplication et l'insertion de 37pb au niveau des 19 derniers nucléotides de l'intron 3 et des 18 premiers nucléotides de l'exon 4 avec des mutations faux sens dans l'exon 6. [11] Try269-STOP [44] ***RHD ψ*** est en position Cis par rapport à l'allèle ***ce*** du gène : ***RHCE*** [11] ce mécanisme est le plus fréquent dans les populations africaines (66%).

➤ ***RHD-CE-D^s*** est un gène hybride avec l'exon 1 et 2, la terminaison 5' de l'exon 3 est dérivée de ***RHD*** alors que la terminaison de 3' de l'exon 3, 4 et 8 est dérivée de ***RHCE*** et l'exon 9 et 10 sont dérivés de ***RHD*** ce gène hybride ne produit pas d'antigène D et probablement une forme anormale de C antigène [30]. ***RHD-CE-D^s*** est souvent en position cis avec le gène ***RHCE*** et code pour ***c***, le phénotype ***e*** faible et ***VS***, dans la population africaine on trouve ce mécanisme dans l'ordre de 18%.

1-2-2/Phénotypes D partiels : [11] [25]

Ces phénotypes sont classiquement caractérisés par des modifications qualitatives de la protéine ***RhD***. Ces différences sont si importantes qu'elles peuvent aboutir à une alloimmunisation anti-***D*** en cas de stimulation obstétricotransfusionnelle. En fonction de l'épitope manquant, des réactions négatives peuvent être observées avec certains anticorps monoclonaux. En fonction des substitutions, six catégories de ***D*** partiels peuvent être définies : ***DIVb***, ***DVa***, ***DVI***, ***DFR***, ***DHAR*** et ***DBT***. Le phénotype ***DHAR*** est particulier par le fait qu'il ne comporte ni gène ***RHD***, ni gène ***RHCE*** mais un seul gène hybride ***RHCE-D-CE*** et un exon de ***RHD***. Ce gène code un antigène ***D*** partiel,

un antigène *c* normal, un antigène *e* affaibli, une absence d'antigène *G* et pour la présence de deux antigènes de faible fréquence **RH33** et **FPTT**. Le diagnostic de ces variants, avec des anticorps monoclonaux, est plus difficile et, bien qu'une immunisation soit potentiellement possible, celle-ci s'avère plus rare.

❖ Phénotypes *D* partiels liés à la substitution d'un seul acide aminé situé sur un segment EC :

Les mutations ponctuelles aboutissent à la substitution d'un seul résidu situé sur l'une des boucles EC de la protéine **RhD**. L'altération moins importante de la protéine **RhD** explique un risque d'allo-immunisation anti-**D** plus faible et un diagnostic sérologique plus difficile qu'avec les variants issus des gènes hybrides. Plusieurs catégories de **D** partiels nées de ce mécanisme sont décrites en fonction du type de substitution : **DMH**, **DVII**, **DFW**, **DHR**, **DHMi**, **DII** et **DNB**. La présence d'un aa aberrant peut être responsable d'une nouvelle antigénicité accompagnant certaines catégories. La plus importante est représentée par l'antigène de faible fréquence **Tar (RH40)** qui est lié à la substitution **Leu110Pro** qui caractérise le **DVII**.

❖ Phénotypes *D* partiels liés à des substitutions multiples dispersées sur l'ensemble de la protéine **RhD** :

Ces catégories sont surtout l'apanage des populations originaires d'Afrique subsaharienne où elles peuvent poser des problèmes compte tenu de la difficulté de leur diagnostic sérologique. Les exemples les plus caractéristiques sont représentés par les catégories **DIIIa**, **DIII type 4**, **DIVa**, **DAU** et **DAR**. Les variants appartenant à la catégorie **DAU** présentent tous la substitution **Thr379Met** qui est associée à une ou plusieurs substitutions supplémentaires en fonction de l'allèle concerné. Certains d'entre eux sont associés à des antigènes

de faible fréquence comme le **DIVa** qui exprime l'antigène **Goa (RH30)** ou le **DIIIa** qui exprime l'antigène **DAK (RH54)**.

1-2-3/Phénotypes D faibles : [26] [27]

Ces phénotypes sont caractérisés par un niveau d'expression membranaire diminué de l'antigène **RhD**. Bien que les performances des techniques de routine aient évolué, la mise en évidence de tels variants peut toujours faire appel à des techniques sérologiques complémentaires comme le test indirect à l'antiglobuline, voire la fixation-élution. Tous les **D** faibles rapportés sont porteurs de mutations aboutissant à des substitutions d'aa. Contrairement aux **D** partiels, ces substitutions intéressent les segments TM et IC de la protéine **RhD**. Aussi, les altérations qualitatives sont moins importantes et l'allo-immunisation anti-**D** plus rare. L'existence d'allo-immunisation avec certaines catégories de **D** faible et l'expression faible de certaines catégories de **D** partiels (**VI**) démontrent que la frontière entre **D** faibles et **D** partiels reste floue. Il conviendrait de ne plus faire cette distinction et de parler tout simplement de **D** variant. Les explorations par biologie moléculaire permettent de distinguer une vingtaine de **D** faibles en fonction des substitutions nucléotidiques considérées. Dans cette catégorie on arrange le phénotype **DEL**, découvert par la technique d'élution-fixation, et qui se caractérise par l'expression d'une faible quantité de l'antigène **D**, ce phénotype est particulièrement retrouvé chez la population Japonaise et chinoise (30% des **Rh-négatif**).

Tableau 9 : Exemples de *D* faibles liés à des mutations [26]

phénotype	Aa substituées	Segment affecté par la substitution
Type 1	<i>Val</i> par <i>Gly</i> en 270	TM
Type 2	<i>Gly</i> par <i>Ala</i> en 385	TM
Type 3	<i>Ser</i> par <i>Cys</i> en 3	IC
Type 4.0	<i>Thr</i> par <i>Arg</i> en 201	TM
	<i>Phen</i> par <i>Cys</i> en 16	TM
Type 4.1	<i>Trp</i> par <i>Cys</i> en 16	TM
	<i>Trp</i> par <i>Arg</i> en 201	TM
	<i>Phe</i> par <i>Val</i> en 223	TM
Type 4.2	<i>Thr</i> par <i>Arg</i> en 201	TM
	<i>Phe</i> par <i>Val</i> en 223	TM
	<i>Ile</i> par <i>Thr</i> en 342	TM
Type 5	<i>Ala</i> par <i>Asp</i> en 149	TM
Type 11	<i>Met</i> par <i>Ile</i> en 295	TM
Type 15	<i>Gly</i> par <i>Asp</i> en 282	TM
Type 20	<i>Phe</i> par <i>Ser</i> en 417	IC

1-2-4/Antigènes C^W (RH8), C^X (RH9), MAR (RH51) : [11] [3]

Les antigènes C^W et C^X sont considérés comme des antigènes de basse fréquence. La fréquence de ces deux antigènes est variable en fonction des populations (2,6 % en Europe et 9 % chez les Lapons) et leur présence aboutit à un changement conformationnel qui est responsable d'une diminution de l'antigénicité C . Ils ont, par ailleurs, une relation avec l'expression de l'antigène public MAR (RH51) qui nécessite la présence des aa Gln41 et Ala36. Les rares sujets de génotype $R1C^W / R1C^X$, $R1C^W / R1C^W$ et $R1C^X / R1C^X$ apparaissent tous RH:-51.

L'antigène C^X présent chez 1% d'individus, il est de 4% en Finlande, il est produit suite à une modification d'un aa : **Ala36Thr**, située au niveau de la boucle extracellulaire.

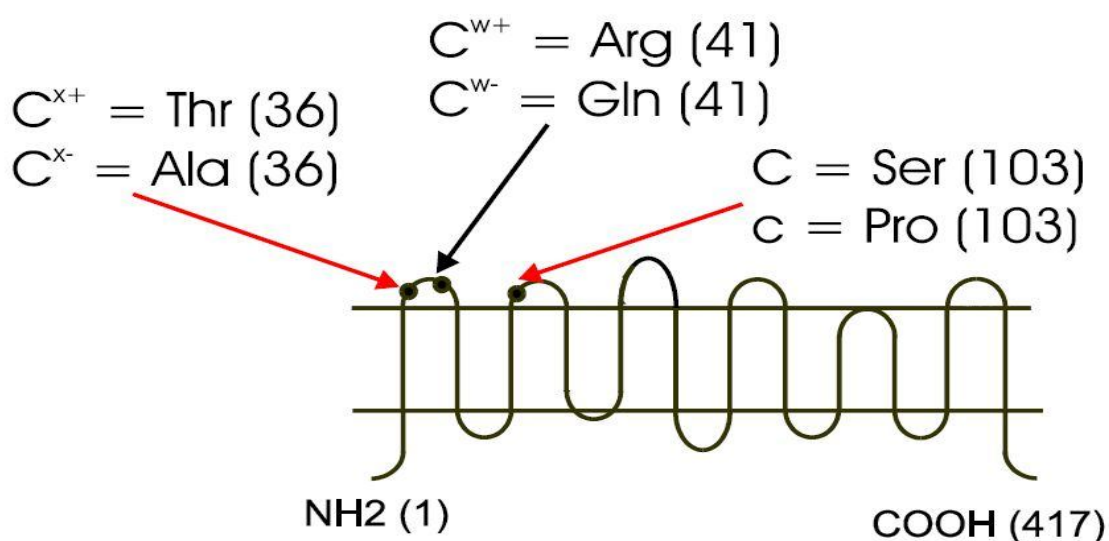


Figure 12: Spécificités C^W et C^X . Les spécificités C^W et C^X se trouvent sur la partie extramembranaire de la première boucle de la protéine RHCE. Ces spécificités sont liées à la présence d'un acide aminé particulier en position 36 (C^X) ou 41 (C^W). [3]

1-2-5/Antigènes composés : [12]

Certains antigènes, dits composés, sont exprimés uniquement lorsque *c* et *e* (*RH6*), *C* et *e* (*RH7*), *C* et *E* (*RH22*) ou *c* et *E* (*RH27*) sont codés par le même gène *RHCE*. Les anticorps spécifiques de ces antigènes reconnaissent des épitopes conformationnels nés de l'association des deux antigènes considérés sur la même molécule *RhCE*.

1-2-6/Phénotypes liés aux allèles RHCE-D-CE : [28] [29]

La protéine *RhCE* peut manquer de l'antigénicité *E* et *e* et parfois de *C* et *c*, en fonction de la substitution ait lieu, par des conversions géniques entre les segments entre les gènes : *RHD* et *RHCE*, le phénotype *D--* est caractérisé par une absence totale des quatre antigènes : *EeCc*, ainsi que des antigènes de grande fréquence *RH17* et *RH47*, ce phénotype se différencie des phénotypes : *Evans* (*Rh37*), *Dav* (*RH47*) par la persistance de traces d'antigène.

Certains phénotypes sont qualifiés comme «des phénotypes rares », qui se caractérisent par une protéine *RhCE* dépourvue d'un antigène de grande fréquence : *E* catégorie II , *R^N* , *R₀^{Har} C^X* , *C^W* , *E* catégorie I , *E* catégorie III , *E* catégorie IV , *E* catégorie V , *V* et *Vs*.

1-2-7/Les phénotypes Rh_{nul} : [53]

Le syndrome de *Rh_{nul}* est une affection autosomale récessive, qui se caractérise par des globules rouges de forme et taille anormale et une absence ou une réduction sévère dans l'expression des molécules du complexe *Rh*, avec une perturbation dans l'expression des autres antigènes : *LW* et *Fy5*, et une diminution dans la présentation des glycophorine: [52] *MNS3-MNS4-MNS5*, et l'antigène *CD₄₇* . Il y a deux types : le sous-groupe Régulateur et le sous-groupe Amorphe. [3] qui ont été expliqués par deux mécanismes moléculaires :

❖ Des mutations au Locus RhAG :

L'expression de la protéine **Rh** nécessite la présence de la protéine **RhAG**, pour une conformation spatiale bien définie, toute défaillance en expression de la protéine **RhAG**, va se répercuter sur l'expression de la protéine **Rh** et présente le phénotype **Rh_{nul}**. [35] Ces mutations sont responsables d'une absence totale de la protéine **RhAG**, et par le même mécanisme il a été expliqué le phénotype **Rh_{mod}**, qui résulte d'un catabolisme accéléré. [3]

❖ Des mutations au Locus RHCE, associées aux délétions du gène RHD :

Une délétion du gène **RHD** avec des mutations silencieuses, du Locus **RHCE**, de forme homozygotes, permettent la présentation du phénotype : **Rh_{nul}** de type **amorphe**. Ces affections sont associées avec des anomalies dans la membrane des hématies, types stomatocytose ce qui reflète les interactions qui peuvent avoir lieu avec le cytosquelette. [12]



Figure 13: Exemple de diagnostique du **Rh_{nul}** [3]

1-3/Implications clinicobiologiques liées à l'existence de ces variant: [11] [30]

❖ Implications liées à l'existence de **D** partiels :

D'un point de vue pratique du laboratoire, le **DVI** étant, en Europe, le plus fréquemment associé à une immunisation, il conviendrait, pour les receveurs potentiels de produits sanguins labiles et les femmes enceintes, de sélectionner un anti-**D** monoclonal ne reconnaissant pas cette catégorie. En revanche, en contexte de qualification biologique du don et par extension chez les nouveau-nés, les typages devront être réalisés avec au moins deux anti-**D** de spécificité clonale complémentaire permettant la détection du moindre épitope. Il conviendrait par ailleurs de déterminer une stratégie spécifique des populations originaires d'Afrique subsaharienne pour lesquelles des variant différents (**DIIIa**, **DIIIb**, **DIVa**, **DOL**, **DAR**, **DAU**) peuvent être potentiellement immunisés par un antigène **RhD** « complet ». Enfin, des anti-**D** présents chez des femmes de groupe **D** partiel ont été impliqués dans des MHNN sévères. Cela souligne la nécessité d'une immunoprophylaxie anti-**D** chez les femmes présentant un tel phénotype.

❖ Implications liées à l'existence de **D** faibles :

Les types 1, 2 et 3 sont les plus fréquents en Europe. D'un point de vue pratique de laboratoire, compte tenu que le **D**- faible type 2 ne s'immunise pas, est immunogène et possède le moins de sites antigéniques des trois catégories (489 sites), il conviendrait de mettre en œuvre des techniques de routine dont le seuil de sensibilité permette sa détection. Dans ces conditions, l'obtention d'une réaction négative avec l'anti-**D** de routine permettrait de valider un phénotype

D-négatif, aussi bien chez les donneurs, les patients ou les nouveau-nés, sans avoir recours à une technique de détection complémentaire.

❖ Implications en termes de stratégies de génotypage **RHD** :

Compte tenu de l'existence de ces variant, il convient de tester au moins deux sites

Spécifiques du gène **RHD**. L'un, obligatoire, repose sur la détection d'une séquence nucléotidique spécifique dans l'exon 7, l'autre pouvant détecter une séquence spécifique dans l'exon 4, dans l'intron 4 ou dans l'exon 10. Il convient de plus de compléter cette recherche de base par la détection d'autres allèles particulièrement représentés dans certaines populations. C'est ainsi que l'extension de la détection de deux niveaux de polymorphisme

(*Intron 4 + Exon 7*) à cinq niveaux (*Intron 4 + Exon 7 + Intron 7 + W16X + **RHDw***) fait passer le risque de faux positif de 1/4000 à 1/12000.

1-4/Génotypage RHD fœtal à partir de sang maternel : [30]

[31] [32]

La détermination anténatale du groupe sanguin fœtal représente un élément diagnostique important en contexte d'allo-immunisation maternelle sévère ou en vue d'une indication d'immunoprophylaxie anti-**D** en cours de grossesse. La détermination du génotypage **RHD** fœtal à partir du sang maternel repose sur la mise en œuvre d'une *polymérase chain réaction* (PCR) quantitative. Cette méthode non invasive est actuellement utilisable dès la 17^e semaine de gestation. La validation de l'absence du gène **RHD** chez le fœtus repose sur la confirmation d'une amplification d'ADN fœtal. Si le fœtus est un garçon, celle-ci est basée sur la détection d'une séquence spécifique du chromosome Y (*SRY*).

En Europe, l'antigène **C** est présent chez 68 % des individus et **c** chez 81 %. En Afrique, la fréquence de l'antigène **C** est plus faible et celle de l'antigène **c** plus élevée. En Asie, la majorité des individus est porteuse de l'antigène **C** et **c** apparaît comme un antigène de faible fréquence. L'antigène **E** présente une fréquence de 29 %, alors que l'antigène **e** est présent chez 98 % des sujets dans toutes les populations.

1-5/Anticorps du système RH : [12] [3] [17]

Les antigènes du système **RH** sont fortement immunogènes. La transfusion d'un sujet **D-** avec des hématies **D+** aboutit à la synthèse d'un anti-**D** dans 80 % des cas. Les anticorps sont essentiellement nés de l'allo-immunisation et appartiennent aux sous classes IgG1 et IgG3. Classiquement, ils n'activent pas le complément en raison d'un éloignement des molécules sur la membrane érythrocytaire lors d'une sensibilisation. Leur importance est majeure en pathologie humaine en raison de leur implication dans des maladies hémolytiques fœtales et néonatales sévères et du risque de réaction hémolytique immédiate et intense en cas de non-respect de leur compatibilité en contexte transfusionnel. Aussi, en dehors de l'anti-**Cw**, pour lequel une épreuve de compatibilité négative en test indirect à l'antiglobuline est classiquement suffisante, il est impératif de ne pas apporter l'antigène correspondant aux anticorps de ce système. Ces règles concernent aussi les anticorps reconnaissant des antigènes de grande fréquence comme les anti-**Rh29** des sujets **Rhnul**, l'anti-**Rh17** des sujets **D--** ainsi que les anti-**Rh18**, **Rh34** et **Rh46** retrouvés dans les populations africaines. En ce qui concerne les antigènes de faible fréquence, ils sont particulièrement impliqués dans des MHNN pour lesquelles les spécificités suivantes ont été rapportées : anti-**Ew** (**Rh11**), anti-**Goa** (**Rh30**),

anti-**Bea** (**Rh36**), Anti-**Evans** (**Rh37**), anti-**Tar** (**Rh40**) et anti-**JAL** (**Rh48**). L'immunoprophylaxie anti-**D** mise en œuvre (dans les 72 heures qui suivent l'accouchement) chez toute femme **D-** non immunisée vis-à-vis de cet antigène et ayant accouché d'un enfant **D+**, a permis de réduire l'incidence des MHNN liées à cet anticorps. Le mécanisme exact de l'action des immunoglobulines anti-**D** reste en partie inexpliqué. À côté des alloanticorps, les antigènes **RH** apparaissent comme la cible d'autoanticorps chaud de classe IgG, pouvant reconnaître une spécificité courante (anti-**e**, anti-**ce**, anti-**D** ...) ou un antigène de grande fréquence comme des anti-**RH17** ou anti-**RH18**. Enfin, des alloanticorps provenant des lymphocytes de donneurs immunisés ont été décrits après greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces anticorps ont été impliqués dans des réactions hémolytiques immédiates et ont persisté parfois près de 2 ans après la greffe.

1-6/ Développement, répartition et fonction des antigènes du système RH :

D'un point de vue structural, les antigènes du système **RH** sont localisés sur deux protéines de

30 kDa. Ces deux protéines, hautement hydrophobes et non glycosylées, comportent 417 aa et présentent une structure basée sur six boucles EC, 12 segments transmembranaires, et cinq boucles IC. Les extrémités N- et C-terminales apparaissent en position IC. En fonction des allèles **RHCE** considérés, les protéines **RhD** et **RhCE** diffèrent de 34 à 38 aa. Ces molécules portent des chaînes d'acide palmitique fixées, par des liaisons thioester, à des résidus de cystéine qui jouent un rôle dans la structure tertiaire de la molécule. Seul un nombre limité de ces différences est en position EC. Celles-ci sont

restreintes aux boucles 3 (exon 4), 4 (exon 5) et 6 (exon 7) pour l'allèle **C** et concernent également la boucle 2 (exon 2) pour l'allèle **c** (Fig18). Au niveau membranaire, les protéines **Rh** forment un complexe avec une glycoprotéine nommée **RhAG** (*Rh-associated glycoprotéine*) initialement appelée **RH50**. Cette protéine, codée par un gène localisé sur le chromosome 6 p11-p21 [33] est porteuse d'un antigène de grande fréquence appartenant à la série 901 : l'antigène **Duclos**. D'autres molécules comme **CD47**, **LW** et **GPB** sont aussi associées à ce complexe. [34] Toutefois, celles-ci ne sont pas nécessaires à l'expression **Rh** qui dépend uniquement de la fonctionnalité de la protéine **RhAG**. En effet, l'absence de cette dernière aboutit à l'absence totale d'antigènes **Rh** et définit le phénotype **Rhnul** de type régulateur. Ce « complexe **Rh** » apparaît fortement lié au cytosquelette membranaire, [12] notamment par l'intermédiaire de **CD47** qui se fixe sur la protéine. Et par le lien direct entre **Rh-RhAG** avec l'ankyrine dont la perte d'interaction pourrait être responsable de certaines stomatosphérocytoses héréditaires. Les antigènes **Rh** sont bien développés à la naissance et dès la 8e semaine de gestation. Ils présentent une distribution strictement érythroïde. En ce qui concerne leur apparition au cours de l'érythropoïèse, l'antigène **RhAG** apparaît dès le stade BFU-E juste après la glycophorine C et la glycoprotéine **Kell** mais avant la glycophorine A et la bande 3. [35] Les antigènes **Rh** apparaissent à des stades de maturation plus avancés avec une véritable maturation conformationnelle qui aboutit à la mise en place progressive des différents épitopes. Sur une cellule mature, le nombre moyen de sites **RhD** à la surface d'une hématie est de l'ordre de 10 à 12 000. Toutefois, cette densité antigénique est étroitement liée au reste du phénotype **Rh** et celle-ci décroît de la manière suivante : **DcE/DcE** > **DCe/DCe** > **DCe/DCe** > **DcE/dce** > **DCe/dce**. D'un point de vue fonctionnel, l'existence de points d'ancrage du

complexe ***Rh*** au cytosquelette membranaire souligne le rôle des protéines ***Rh*** dans le maintien des propriétés mécaniques des hématies. Par ailleurs, les protéines ***Rh*** et ***RhAG***, strictement érythroïdes, appartiennent à une famille protéique plus large qui inclut des homologues non érythroïdes comme ***RhBG*** et ***RhCG*** qui sont exprimés principalement dans le rein et le foie. [36] L'ensemble de ces protéines comportent des homologies avec des protéines transporteurs d'ions ammonium et une capacité de transport de cet ion a été démontrée. [26] Ces protéines ***RhBG*** et ***RhCG*** ont, effectivement, été retrouvées sur les cellules tubulaires rénales qui sont impliquées dans l'excrétion nette d'acide sous forme de NH_4^+ . À ce jour, il n'est pas établi si cela représente leur seule fonction. En effet, des données indirectes (obtenues sur l'algue bleue), permettent d'évoquer des fonctions de transport de certains gaz comme le CO_2 qui relèvent plus spécifiquement de la fonctionnalité érythrocytaire. [11] Ces molécules de transport d'ammonium représenteraient le premier équivalent, chez les mammifères, des méthyl ammonium perméase/ Ammonium transporteur (Map/At) initialement décrits chez les bactéries et les plantes. [24] [35]

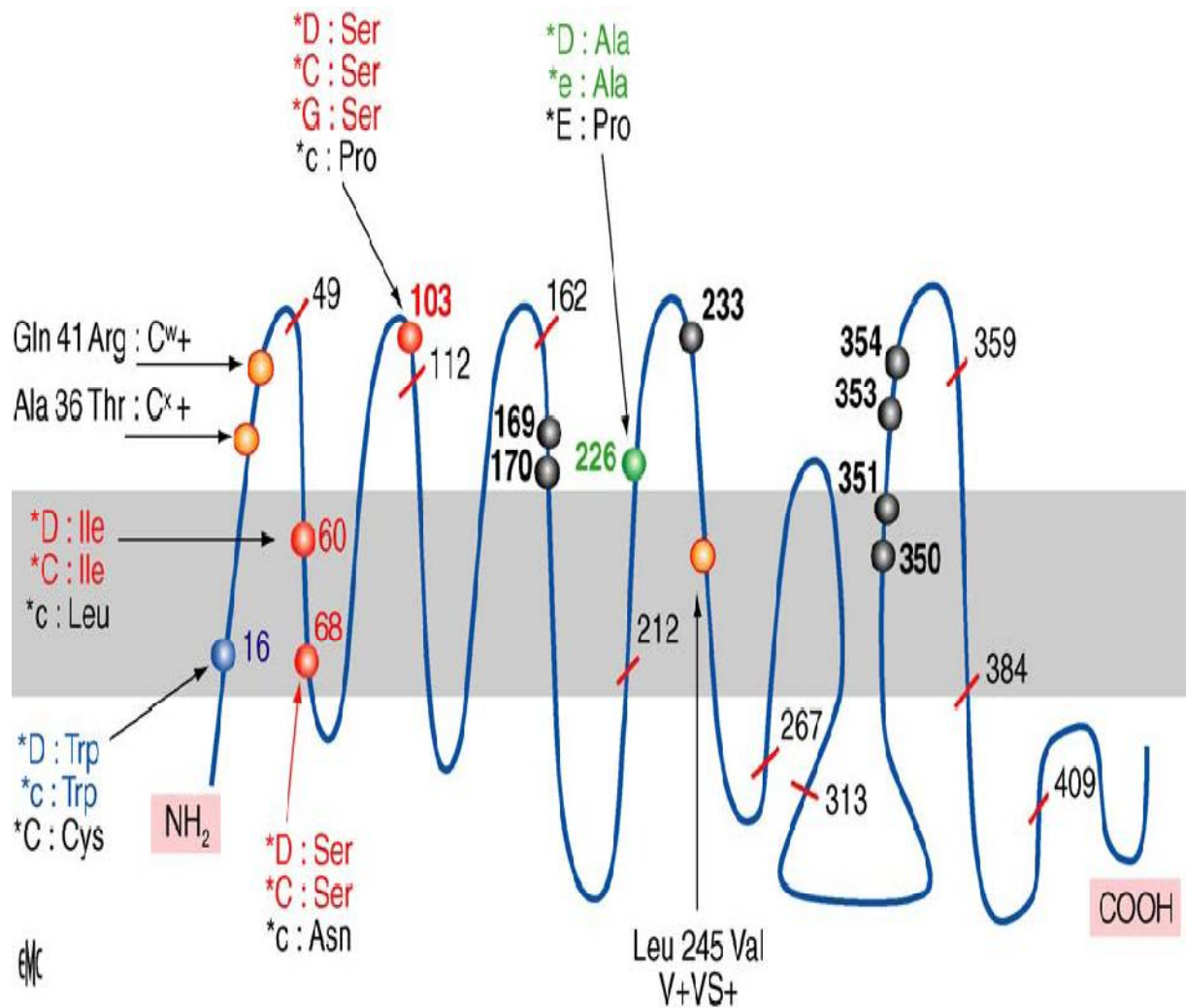


Figure 14: la protéine *Rh*, elle comporte 6 boucles extracellulaires, 5 intracellulaires et 12 segments intermembranaires, les extrémités Les extrémités NH₂ et COOH sont en position intracellulaire. [30]

2/SYSTÈME MNS (ISBT002):

Le système *MNS* comporte 43 antigènes exprimés sur deux glycoprotéines membranaires, les glycophorines *A* (*GPA*) et *B* (*GPB*), codées respectivement par deux gènes homologues, *GYPA* et *GYPB*, localisés et étroitement liés sur le chromosome 4. Ces derniers sont liés à un troisième gène homologue, le gène

GYPE, qui, bien que ne s'exprimant pas au niveau érythrocytaire, participe à des réarrangements géniques qui aboutissent à l'apparition de certains variant du système **MNS** (**ERIK/MNS37**). D'un point de vue fonctionnel, bien que ces molécules apparaissent comme des récepteurs de divers agents pathogènes, leur rôle au niveau érythrocytaire n'est pas encore élucidé. Toutefois, l'absence de **GPA** et/ou **GPB** observée dans certains phénotypes rares n'apparaît pas avoir d'impact pathologique. [3]

2-1/Antigènes et phénotypes du système MNS :

2-1-1/Antigènes et phénotypes courants : [11] [12]

Parmi les antigènes du système **MNS**, deux paires d'antigènes antithétiques **M/N** (**MNS1/MNS2**) et **S/s** (**MNS3/MNS4**) sont couramment étudiées au laboratoire.

Les antigènes **M/N** sont portés par la glycophorine **A** (**GPA**) et **S/s** par la glycophorine **B** (**GPB**). Les études familiales ont permis de confirmer l'existence de quatre haplotypes différents dont les fréquences géniques en Europe occidentale sont relativement équilibrées : 0,24 pour **MS**, 0,30 pour **Ms**, 0,07 pour **NS** et 0,38 pour **Ns**. L'antigène **M** est un antigène fréquent dans de nombreuses populations (près de 60 % en Europe, Afrique et Asie de l'Est, 70 % dans l'est de la Baltique, en Asie du Sud et en Indonésie pour atteindre un maximum de 90 % chez les Inuits et certains Indiens d'Amérique) à l'exception des Aborigènes australiens et en Papouasie-Nouvelle-Guinée où il est inférieur à 2 %. L'antigène **s** est assez répandu dans la majorité des populations alors que l'antigène **S** apparaît plus rare en Extrême-Orient et virtuellement absent des Aborigènes australiens. D'un point de vue moléculaire, les deux antigènes antithétiques **M** et **N** sont codés par les allèles **M** et **N** qui se différencient par 17

substitutions nucléotidiques. Bien que ces résidus 1 et 5 soient responsables du polymorphisme *M/N*, la glycosylation joue un rôle majeur dans la présentation stérique de la molécule et dans l'expression antigénique *M/N*. Les deux antigènes antithétiques *S* et *s* se différencient par un seul aa, Met29>Thr. Toutefois, les résidus en positions 34 et 35 et la glycosylation de la Thr25 jouent un rôle critique dans leur expression antigénique. Les antigènes *M* et *N* sont sensibles au traitement par la trypsine, la broméline et la papaïne. Les antigènes *S*, *s* et *N'* résistent au traitement par la trypsine mais sont sensibles à un traitement par la papaïne et la broméline, sachant que l'antigène *S* est plus difficilement détruit. Un traitement par les sialidases, en altérant les charges portées par ces molécules, modifie la conformation spatiale des glycophorines réduisant l'expression de certains antigènes comme notamment *M* et *N*.

2-1-2/Phénotypes déficitaires en glycophorines : [3] [16]

2-1-2-1/Phénotype *En (a-)* déficitaire en *GPA* :

Ce phénotype, qui est lié à la présence en double dose d'une délétion (*En*), se définit par l'absence totale de *GPA* associée à un maintien de la *GPB*. Il se caractérise par l'absence des deux antigènes antithétiques *M/N* et la disparition de deux antigènes de grande fréquence. L'un, porté par la *GPA*, est l'antigène **Ena** (*MNS28*), l'autre porté par la bande 3, est l'antigène *Wrb* (*DI4*) dont l'expression est liée à une interaction moléculaire avec la *GPA*. Il

convient de noter que l'antigène **Ena** peut être aussi absent de molécules de *GP* hybrides. L'expression des antigènes *S* et *s* est généralement augmentée et la bande 3 présente un excès de glycosylation en raison d'une persistance golgienne. Ces hématies sont classiquement spontanément agglutinées en milieu salin et directement agglutinables par des anti-*D* IgG qui n'agglutinent pas les

hématies **En** (*a*+) de même phénotype **Rh**. Ce phénomène est lié à la réduction des charges électriques qui sont essentiellement portées par les groupements sialiques. Les sujets de phénotype **En** (*a*-) peuvent synthétiser deux anticorps reconnaissant des antigènes de grande fréquence, l'anti-**Ena** et l'anti-**Wrb**. L'anti-**Ena**, qui peut apparaître à la suite de stimulations obstétricotransfusionnelles, regroupe en fait plusieurs anticorps qui reconnaissent des déterminants différents du domaine EC de la **GPA**. En fonction de l'action des protéases, on distingue trois catégories d'anticorps anti-**Ena** :

- anti-**Ena TS** qui regroupent des anticorps reconnaissant des déterminants sensibles à la trypsine;
- anti-**Ena FS** qui regroupent des anticorps reconnaissant des déterminants sensibles à la ficine et à la papaïne mais résistants à la trypsine ;
- anti-**Ena FR** qui regroupent des anticorps reconnaissant des déterminants résistants non seulement à la ficine mais aussi à la papaïne et à la trypsine.

2-1-2-2/Phénotypes S-s- :

L'absence de détection des antigènes antithétiques **S** et **s** sur les hématies peut être le fait de plusieurs mécanismes moléculaires :

- Le phénotype : **S-s-U-** : l'absence totale d'antigènes : **GPB**, **S**, **s** et l'absence des antigènes de grande fréquence '**N**' et **U** (**MNS5**), explique par des délétions des exons.

- Le deuxième mécanisme est une mutation qui code pour la synthèse d'un segment TM normal qui sera substitué par un segment TM codé par l'exon B6, le **GPA-B** qui présente des anomalies conformationnelles pouvant aboutir à une absence d'expression des antigènes **S** et **s** à un antigène **U** variant ou absent et dans la majorité des cas à une absence de l'antigène '**N**'.

Cette molécule exprime par ailleurs un antigène de faible fréquence, **He** (**MNS6**), lié à l'insertion d'un segment de **GPA** au sein de la molécule de **GPB**. Ce phénotype est noté **GP.He S-s-Uvar+** ou **GP.He.P2**. Si les individus porteurs de ces phénotypes possèdent par ailleurs un allèle **M** en double dose, ils représentent des individus réellement **N**-négatifs capables de synthétiser un allo-anti-**N** reconnaissant aussi l'antigène '**N**'. Bien que les aa spécifiques de l'antigène **U** ne soient pas définis avec précision, il semble que les résidus de 33 à 39 soient critiques pour son expression. Enfin, cet antigène qui est résistant au traitement par les enzymes protéolytiques peut être aussi absent en cas de phénotype **Rhnul** et en cas de présence, en double dose, d'un gène hybride codant les antigènes de faible fréquence **SAT** (**MNS36**) et **Sta** (**MNS15**).

2-1-2-3/Phénotype MK déficitaire en GPA et GPB :

Ce phénotype, qui est lié à la présence en double dose d'une délétion (**MK**), se définit par l'absence totale de **GPA** et de **GPB**. Il se caractérise donc par l'absence des deux couples d'antigènes antithétiques **M/N** et **S/s** ainsi que des antigènes de grande fréquence associés à ces molécules comme **Ena**, **U** et **Wrb**.

Chez les individus porteurs de cette délétion en simple dose, on retrouve une réduction de 50 % du nombre de **GPA** et **GPB** à la surface de l'hématie ainsi qu'une augmentation de la glycosylation de la bande 3 qui persiste dans

l'appareil de Golgi en raison de la réduction de la **GPA**. Les sujets de phénotype **MK** peuvent à la suite d'une stimulation obstétricotransfusionnelle fabriquer un anticorps reconnaissant un antigène de grande fréquence qui n'agglutine pas les hématies traitées par des sialidases.

2-1-3/Antigènes de faible fréquence du système MNS :

À côté des deux couples d'antigènes antithétiques et des antigènes de grande fréquence précédemment décrits, le système **MNS** comporte de nombreux antigènes de faible fréquence. Le typage sérologique de ces molécules repose donc sur la combinatoire des antigènes détectés.

❖ Antigène M^g (MNS11) :

Il s'agit d'un antigène de faible fréquence codé par l'allèle **M^g** ne produit ni antigène **M** ni antigène **N**. Les individus homozygotes pour cet allèle sont caractérisés par l'absence des antigènes **M** et **N**, par l'expression de l'antigène **M^g** ainsi que par une réduction des acides sialiques.

L'anticorps anti- **M^g** est courant. Son apparition serait liée à des stimulations par des substances « **M^g-like** » issues de la déglycosylation des glycophorines survenant durant l'élimination naturelle des hématies et à la suite de certaines infections parasitaires.

❖ Antigène M^C (MNS8) :

Bien qu'ayant un numéro officiel au sein de la classification ISBT, cet antigène ne répond pas strictement aux critères de définition des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires puisque l'anticorps anti-**M^C** n'existe pas. Cet antigène de faible fréquence est, en effet, considéré comme un intermédiaire entre les antigènes **M** et **N** puisqu'il possède, sur la **GPA**, l'aa 1 de l'antigène **M**

(Ser) et l'aa 5 de l'antigène N (Glu). L'insertion du résidu 5 de la **GPB** (**Glu**), caractéristique de l'antigène N, se substitue au résidu 5 de la **GPA** dans sa configuration **M** (Gly). Le fait que la majorité des anti-**M** reconnaisse cette hématie alors que la majorité des anti-**N** la « manque » suggère que le résidu 1 est supérieur au résidu 5 en termes d'antigénicité.

❖ Antigène He (MNS6) :

L'antigène Henshaw est un antigène de faible fréquence qui atteint tout de même 3 % dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne. Cet antigène peut être associé aux quatre haplotypes courants (**MS**, **Ms**, **NS** et **Ns**) ainsi qu'à des mutations qui aboutissent au phénotype **GPHe.S-s-Uvar+**, comportant deux substitutions d'aa au niveau de la séquence N-terminale de **GPB** (Trp1>Leu et Gly5>Glu). Cet antigène, qui résiste au traitement par la trypsine, peut présenter des variations antigéniques dans le sens d'un renforcement (**Hes** associé au phénotype **S/s+** et **U+**) ou d'une réduction (**Hew** associé au phénotype **S**-avec un antigène **U** variant)

2-2/Anticorps du système MNS : [12] [17]

Les antigènes **M**, **N**, **S** et **s** étant altérés par la papaïne, la méthode de détection de leurs anticorps correspondants repose sur le test indirect à l'antiglobuline. En général, les anti-**M** et anti-**N** présentent peu d'intérêt clinique. L'anti-**M** cause rarement une MHNN, bien que des cas d'anti-**M** de type IgG et de titre élevé aient été responsables de mort fœtale, d'exsanguinotransfusion ou d'aplasie néonatale par destruction des progéniteurs érythroïdes. 41 Aucun cas sérieux de MHNN causée par un anti-**N** n'a été rapporté. Il est donc recommandé, en cas d'identification d'un anti-**M** actif à 37 °C de ne pas apporter l'antigène correspondant. En cas d'anti-**N** actif à 37 °C, la

sélection d'unités donnant des réactions négatives en test indirect à l'antiglobuline est classiquement recommandée. Les anti-**S** et anti-s sont des anticorps immuns, bien que des anti-**S** naturels soient décrits. Ils sont impliqués dans des réactions transfusionnelles et peuvent causer des MHNN sévères ou fatales. Il convient donc de ne pas apporter les antigènes correspondants en cas de transfusion. Les sujets de phénotypes rares, déficitaires en **GP**, peuvent synthétiser un anticorps reconnaissant un antigène de grande fréquence comme l'anti-Ena qui peut être impliqué dans des **MHNN** ou des réactions transfusionnelles sévères. Il en est de même pour l'anti-**U** qui peut être aussi responsable de réaction transfusionnelle sévère imposant de transfuser des hématies **U-**. Dans certains cas, l'association de l'anti-**U** à un anti-**N** impose d'avoir recours à des unités **U-** et **N-**. En ce qui concerne les anticorps reconnaissant des antigènes de faible fréquence, il convient de citer l'anti-**Vw** et l'anti-Hut qui ont été impliqués, en Europe, dans des MHNN sévères et dans des réactions transfusionnelles fatales. Enfin, des autoanticorps (auto-anti-**EnaFS**, auto-anti-**N**...) ont été rapportés et certains ont été responsables d'AHAI (anémie hémolytique auto-immune) fatales.

2-3/Développement, répartition et fonction des antigènes du système MNS :

Parmi les cinq types de glycophorines recensés (**GPA**, **GPB**, **GPE**, **GPC**, **GPD**), seule la **GPE** n'est pas retrouvée au niveau érythrocytaire. Les **GPA** et **GPB**, qui portent les antigènes du système **MNS**, peuvent s'exprimer sous forme monomérique, dimérique ou hétérodimérique. Les **GPC** et **GPD** sont, quant à elles, porteuses des antigènes du système Gerbich. La chaîne de type N-glycosylé, qui est fixée à une asparagine, est retrouvée sur la **GPA** et pas sur la

GPB. En revanche, la chaîne de type O-glycosylée, qui est fixée à une sérine ou une thréonine, est présente sur les **GPA** et **GPB**. La **GPA**, qui exprime le polymorphisme *M/N*, est l'une des glycoprotéines les plus abondantes au niveau érythrocytaire (106 copies). La **GPB**, qui exprime le polymorphisme *S/s*, comporte 72 aa, où les 26 premiers aa étant identiques à la **GPA** dans sa configuration *N* (**GPAN**) explique la reconnaissance d'une structure, nommée '*N*', par certains anticorps anti-*N*. [11] [12] Ces molécules sont bien développées à la naissance et très tôt durant la vie fœtale. La **GPA** qui est présente sur le proérythroblaste. Le rôle de ces molécules au niveau érythrocytaire n'est pas complètement élucidé. Celles-ci participent, comme d'autres glycoprotéines membranaires, à la composition du glycocalyx, matrice EC riche en sucres qui protège la cellule de dommages mécaniques et des attaques microbiennes. Elles semblent posséder, par ailleurs, des fonctions de récepteurs pour le complément, pour des cytokines ainsi que pour des agents pathogènes, bactériens (*E. coli* qui se fixe sur un octapeptide en configuration *M*), viraux et parasitaires (*P. falciparum* qui se fixe sur la **GPA** par **EBA-175**) ou pour des toxines bactériennes hémolysantes (*E. coli* et *V. cholerae*). Enfin, un certain nombre de données suggèrent que ces molécules régulent l'expression érythrocytaire de la bande 3 et inversement. Toutefois, l'absence érythrocytaire de **GPA** et/ou **GPB**, observée dans certains phénotypes rares comme *Mk*, **En (a-)** ou **S-s-**, n'apparaît pas avoir d'impact pathologique. [37]

4/SYSTÈME *KELL* (ISBT 006) :

Ce système compte aujourd'hui 24 antigènes qui sont exprimés sur la glycoprotéine *Kell* codée par le gène **KEL** localisé sur le chromosome 7. D'un point de vue fonctionnel, cette molécule possède une activité enzymatique dont le rôle exact au niveau érythrocytaire est toujours méconnu. [3]

4-1/Anticorps du système Kell : [2] [17]

Les antigènes du système **Kell** sont très immunogènes et l'anti-**K** est un anticorps courant qui peut être responsable de réactions transfusionnelles sévères. Les anticorps dirigés contre les autres antigènes sont moins courants mais sont aussi des IgG qui peuvent être impliqués dans des réactions transfusionnelles ou des MHNN. Aussi, en dehors des anti-*Kpa*, -*Ula* et -*K17* pour lesquels une épreuve de compatibilité négative en test indirect à l'antiglobuline est classiquement suffisante, il est impératif de ne pas apporter l'antigène correspondant aux anticorps de ce système. En cas de MHNN liée à des anticorps du système *Kell*, l'anémie fœtale peut s'avérer sévère et semble être liée plus à une inhibition de l'érythropoïèse qu'à une destruction immune périphérique des hématies de l'enfant. L'efficacité d'un traitement de l'anémie du nouveau-né par érythropoïétine a été rapportée. Enfin, ces anticorps ont été aussi impliqués dans l'inhibition de la myélopoïèse et de la thrombopoïèse pouvant aboutir à des thrombopénies fœtales. En cas de stimulation par voie obstétricotransfusionnelle, les individus de phénotype **K0** fabriquent un anticorps anti-**KEL5** (*Ku*) reconnaissant un antigène de grande fréquence qui a été impliqué dans des réactions transfusionnelles sévères et des MHNN.

4-2/Structure, développement, répartition et fonction des antigènes du système Kell :

La protéine **Kell** est une glycoprotéine de poids moléculaire de 93 kDa (Fig : 20). Elle possède un large domaine EC de 665 aa, un domaine TM de 20 aa et un domaine IC de 47 aa. Le domaine EC comporte cinq sites glycosylés et 15 résidus cystéines qui génèrent le repliement de la molécule par la création de ponts disulfures intrachaînes. Cet aspect explique le fait que les antigènes **Kell** sont inactivés lorsque les hématies sont traitées par des agents réducteurs tels que le DTT ou de l'aminoéthyl-so thio-uronium bromide (AET) qui détruisent les ponts disulfures. Les antigènes **Kell** apparaissent dès la 10e semaine de gestation et sont bien développés à la naissance. Leur expression apparaît à des stades précoces de l'érythropoïèse. Sur une cellule mature, le nombre de copies par hématie est estimé de 3 500 à 17 000. Des transcrits d'ARNm du gène **KEL** ont été détectés dans divers tissus comme le cerveau, les testicules (cellules de Sertoli), les tissus lymphoïdes, la rate, les amygdales et les muscles squelettiques. D'un point de vue fonctionnel, la glycoprotéine **Kell** appartient à la famille des endopeptidases Zinc-dépendantes. Ces peptidases agissent sur des substrats inactifs pour générer des peptides bioactifs. La protéine **Kell** peut cliver des endothélines et plus spécifiquement l'endothéline 3 pour générer de l'ET-3 active, qui est un vasoconstricteur puissant. ET-3 est aussi impliquée dans les processus de migration des cellules dérivées des crêtes neurales. Bien que les fonctions biologiques des ET-3 ne soient pas encore complètement élucidées, il semble acté que ces molécules agissent sur deux récepteurs (ETA et ETB), couplés à des protéines G, qui sont retrouvés dans de nombreuses cellules. Compte tenu que les sujets de phénotype **K0** ne présentent pas de signes pathologiques apparents, l'existence d'autres enzymes capables de cliver ET-3 est donc suggérée. [3] [11] [16]

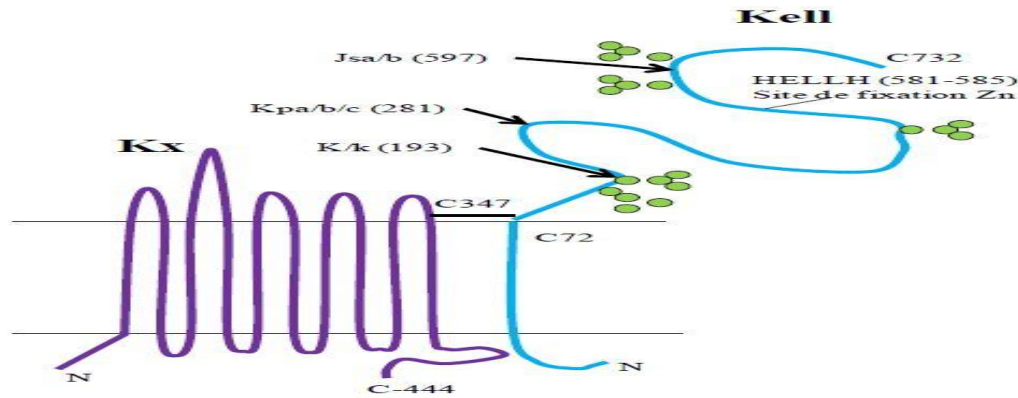


Figure 15: Glycoprotéines *Kell* et *Kx*. [3]

5/SYSTÈME DUFFY (ISBT 008) :

Le système Duffy comporte cinq antigènes exprimés sur la glycoprotéine **DARC** (Duffy Antigène Receptor for Chemokines) codée par le gène **FY** qui est localisé sur le chromosome 1. D'un point de vue fonctionnel, cette molécule possède des fonctions de récepteur. [16]

5-1/Antigènes et phénotypes du système Duffy : [12] [3] [37]

Les deux antigènes **Fya** (**FY1**) et **Fyb** (**FY2**) déterminent les trois phénotypes suivants ; **Fy** (**a+b-**), **Fy** (**ab+**) et **Fy** (**a+b+**). Leur polymorphisme repose sur la substitution d'un aa (Gly42>Asp) localisé sur le domaine EC de la molécule **Fy**. L'antigène **Fyx**, (absence de N° ISBT compte tenu de l'absence d'anticorps) caractérisé par une faible expression de l'antigène **Fyb**, est essentiellement retrouvé dans les populations d'origine européenne. Il est lié à une mutation ponctuelle de l'allèle **FYB** qui, en substituant un aa dans la première boucle IC (Arg89>Cys), aboutit à une diminution du nombre de molécules **Fy** à la surface de la membrane et à la réduction de l'expression

antigénique de *Fyb*, *Fy3* et *Fy6*. L'antigène *Fy3* (*FY3*) est un antigène de grande fréquence présent chaque fois que *Fya* et/ou *Fyb* sont présents. Il est localisé sur la troisième boucle EC de la molécule. L'antigène *Fy5* (*FY5*) est un antigène de grande fréquence qui se différencie de *Fy3* par son absence d'expression sur les hématies *Rhnul* (amorphe et régulateur), sa faible expression sur les hématies homozygotes *D--* et sa présence sur certaines hématies *Fy (a-b-)* des sujets non africains

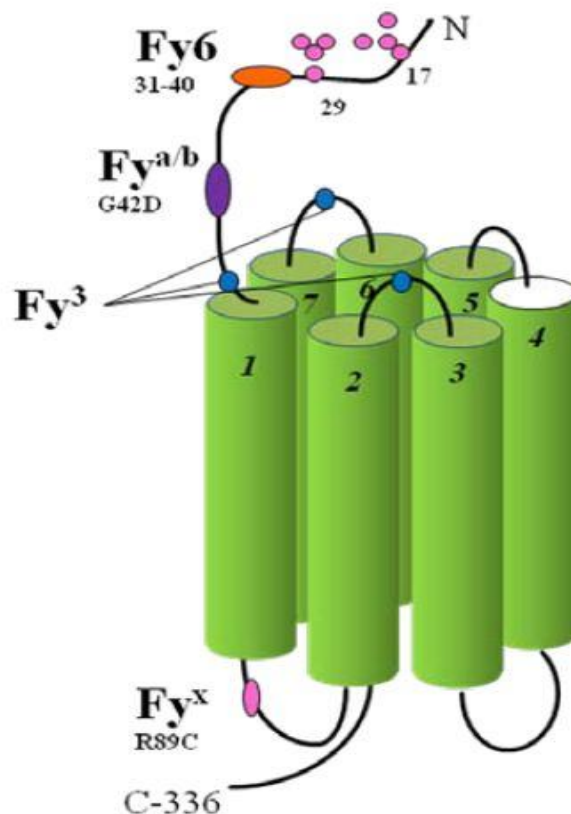


Figure 16 : Glycoprotéine *Duffy*. [3]

L'antigène *Fy6* (*FY6*) est un antigène défini par un anticorps monoclonal et il apparaît localisé sur le segment EC-NH₂ terminal. Le phénotype *Fy (a-b-)* retrouvé dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne, est lié à une

mutation de l'allèle érythroïde **FYB**. Cette mutation, aboutit à l'absence d'expression des antigènes **Fy** à la surface de l'hématie, tandis que l'expression des protéines **Fy** sur les cellules endothéliales est parfaitement normale. Ainsi, la présence de l'antigène **Fyb** et **Fy3** dans les tissus extraérythroïdes de ces sujets explique qu'en cas de transfusion incompatible l'anticorps susceptible d'être synthétisé corresponde essentiellement à l'antigène **Fya** et plus rarement à l'antigène **Fy3**. La prévention de l'alloimmunisation transfusionnelle chez les sujets **Fy (a-b-)** africains reposera donc sur la sélection d'unités **Fy (a-b+)**. Un allèle **FYA**, dont le promoteur érythroïde est porteur de la même mutation, est en cours d'émergence dans les régions d'endémie à *Plasmodium vivax* de Papouasie- Nouvelle-Guinée, ce qui associe pour la deuxième fois, le *Plasmodium vivax* à cette mutation spécifique.

Le phénotype **Fy (a-b-)** dans les populations européennes est extrêmement rare. Les mécanismes génétiques, de type délétion ou mutations, responsables d'une absence d'expression des protéines **Fy** dans les tissus érythroïdes et non érythroïdes. Cela explique que ces individus synthétisent, en cas de stimulation obstétricotransfusionnelle, un fort anti-**Fy3**. Les antigènes **Fya**, **Fyb** et **Fy6** sont détruits par les enzymes protéolytiques alors que **Fy3** et **Fy5** résistent à un tel traitement.

5-2/Anticorps du système Duffy : [1] [17]

La majorité des anticorps de ce système sont nés d'allo-immunisation transfusionnelle. Ils sont majoritairement de classe IgG, sous-classe IgG1 et très rarement de classe IgM. L'anti-**Fyb** est moins courant que l'anti-**Fya**. Ces anticorps sont le plus souvent retrouvés dans des mélanges. L'anti-**Fy3** est synthétisé par les individus **Fy (a-b-)** essentiellement d'origine européenne, les

sujets d'origine africaine s'immunisant plus rarement (l'anti-**Fy3** des sujets non africains reconnaît les hématies de cordons, alors que celui des Africains ne les reconnaît pas ou peu). La MHNN liée aux anticorps du système **Duffy** est rare et habituellement sans gravité. Les quelques exemples d'anti-**Fy5** rapportés ont été décrits chez des sujets drépanocytaires polytransfusés et certains ont été impliqués dans des réactions transfusionnelles. Il convient donc de sélectionner des hématies dépourvues des antigènes correspondant aux anticorps détectés. Il n'a pas été rapporté de cas de MHNN à anti-**Fy3** et anti-**Fy5**.

5-3/Structure, développement, répartition et fonction des antigènes du système Duffy :

La protéine **Fy** est une glycoprotéine de 336 aa qui traverse la membrane érythrocytaire à sept reprises. Cette molécule peut être considérée comme un récepteur des chémokines et a la capacité de se fixer à IL-8 et à MCP-1. Compte tenu de cette association, la protéine **Fy** a été nommée protéine DARC pour **Duffy** Antigène Receptor for Chemokines. Les antigènes **Fy** peuvent être détectés à 6 ou 7 semaines de gestation et sont très bien développés à la naissance. En ce qui concerne leur expression au cours de l'érythropoïèse, ceux-ci apparaissent aux derniers stades. Sur une cellule mature, le nombre de sites antigéniques **Fy** par hématie est estimé à 13 000. L'expression extraérythroïde des molécules **Duffy** est matérialisée par la mise en évidence de transcrits d'ARNm dans le rein, la rate, le cœur, le poumon, le muscle, le duodénum, le pancréas, le placenta et le cerveau. Les cellules responsables de cette expression sont les cellules endothéliales des veinules postcapillaires à l'exception du cerveau où les molécules **Fy** sont exprimées à la surface des cellules de Purkinje. C'est le même polypeptide qui est exprimé sur les cellules

endothéliales et sur les érythrocytes alors que dans le cerveau il s'agit d'une molécule plus importante puisqu'un ARNm plus long y est détecté. Ceci semble lié à l'action d'un promoteur spécifique de ce tissu. En 1975, le système **Duffy** a été identifié comme étant le récepteur du Plasmodium vivax. Cette notion a permis d'expliquer le fait que le phénotype **Fy (a-b-)**, qui confère une résistance à l'invasion de ce parasite, soit prédominant dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne. Si la notion de récepteur du Plasmodium vivax a bien été établie pour la molécule **Fy**, sa fonction biologique en tant que récepteur des chémokines sur les hématies, les cellules endothéliales et cérébrales demeure non élucidée. Contrairement à d'autres récepteurs des chémokines, **Fy** peut fixer avec une haute affinité aussi bien les chémokines de classe **CXC** (IL-8, MGSA) et que celles de classe **CC** (RANTES, MCP-1, MIP-1). Ceci a permis d'évoquer le fait que **Fy** pouvait être considérée comme un épurateur de l'excès de chémokines et d'expliquer certaines corrélations pathologiques avec le statut **Fy (a-b-)** comme une plus grande sensibilité au choc septique, une plus grande fréquence de lésions postinfarctus du myocarde, un plus grand nombre de rejets de greffes rénales ou une plus grande incidence de cancer de la prostate avec une plus grande mortalité liée à cette pathologie. [3] [11] [16]

6/SYSTÈME KIDD (ISBT 009) :

Le système **Kidd** comporte deux antigènes antithétiques (**Jka/Jkb**) et un antigène de grande fréquence (**Jk3**). Ces antigènes sont exprimés sur la glycoprotéine **Jk** qui est codée par le gène **SLC4A1** (**Solute Carrier family 4, Anion Exchanger 1**) localisé sur le chromosome 18. D'un point de vue fonctionnel, cette molécule est impliquée dans les phénomènes de transport TM de molécules d'urée. [3]

6-1/Antigènes et phénotypes du système Kidd :

Les deux antigènes *Jka* (*JK1*) et *Jkb* (*JK2*) déterminent les trois phénotypes suivants dont les fréquences varient d'une population à l'autre ; *Jk* (*a+ b-*), *Jk* (*a-b+*) et *Jk* (*a+ b+*). Leur polymorphisme repose sur la substitution d'un aa (Asp280>Asn) localisé sur la quatrième boucle EC de la molécule *Jk* (Fig 22)

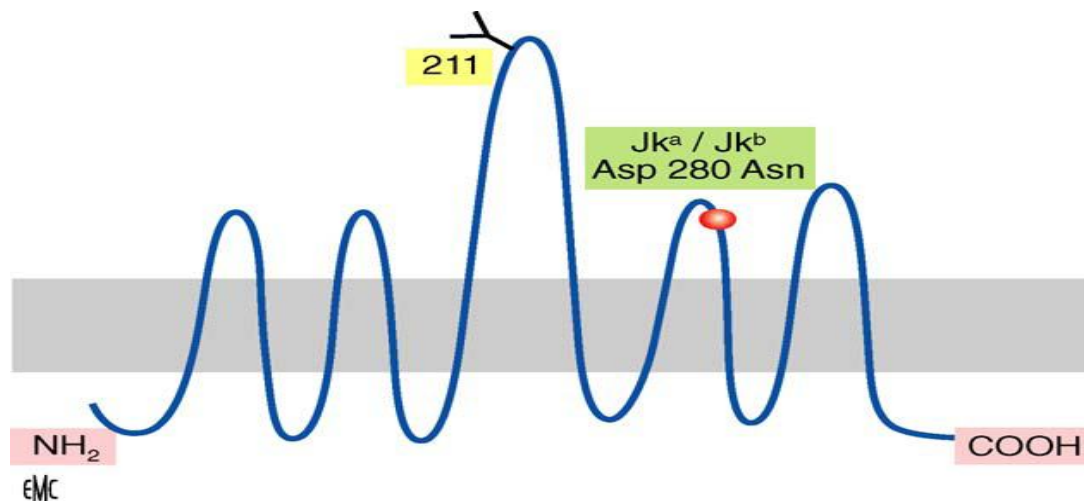


Figure 17 : la structure de l'antigène Kidd. [11]

L'antigène *Jk3* (*JK3*) est un antigène de grande fréquence présent chaque fois que *Jka* et/ou *Jkb* sont présents. Les bases protéiques de son expression antigénique ne sont pas à ce jour définies. Le phénotype *Jk* (*a-b-*) est rare mais présente une incidence plus importante dans les populations asiatiques et polynésiennes. Les antigènes du système **Kidd** sont résistants aux enzymes protéolytiques. [37] [11]

6-2/Anticorps du système Kidd :

Les anticorps anti-***Jka*** et anti-***Jkb*** sont relativement rares et souvent retrouvés au sein de mélanges d'autres anticorps. L'anti-***Jkb*** est moins fréquent que l'anti-***Jka***. Ces anticorps sont caractérisés par leur capacité à induire une réponse anamnétique rapide et intense pouvant être responsable de réactions transfusionnelles sévères. Leur agressivité en situation d'incompatibilité transfusionnelle associée à leur difficulté classique de détection les a fait qualifier de « perfides et dangereux ». Bien que les anticorps du système ***Kidd*** soient majoritairement de classe IgG, il est admis qu'ils peuvent activer le complément et initier une hémolyse aiguë. Cela paraît lié au fait qu'une petite proportion de ces anticorps soit de nature IgM. L'anti- ***Jk3*** est synthétisé par les individus ***Jk (a-b-)*** de type « récessif » (dont le mécanisme n'est pas lié à l'action du gène inhibiteur ***In(Jk)*** qui laisse persister de petites quantités de protéines ***Jk***). Il est donc impératif, en cas de présence d'un anticorps du système ***Kidd*** (***Jk3*** inclus) de sélectionner des hématies dépourvues de l'antigène correspondant. Les anticorps de ce système sont rarement responsables d'une MHNN qui est classiquement bénigne. Plusieurs cas d'auto-anti-***Jk*** associés ou non à des AHAI ont été décrits. [12] [17]

6-3/Structure, développement, répartition et fonction des antigènes du système Kidd :

La protéine ***Jk*** est une glycoprotéine de 389 aa qui traverse la membrane érythrocytaire à 10 reprises. La structure de cette protéine est caractéristique des molécules transporteurs d'urée. Les antigènes du système ***Kidd*** sont détectables dès la 11^e semaine de gestation et bien développés à la naissance. En ce qui concerne leur expression au cours de l'érythropoïèse, ceux-ci apparaissent à des

stades assez tardifs et l'antigène **Jk3** est le premier à s'exprimer. Sur une cellule mature, le nombre d'antigènes **Jka** par hématie de phénotype **Jk (a+ b+)** est estimé à 14 000. La molécule **Kidd** est exprimée non seulement sur les hématies mais aussi sur les cellules endothéliales des vasa recta de la médullaire rénale chez l'homme. Une fonction de transporteur d'urée a été évoquée pour la première fois en 1982 lorsqu'il fut constaté que les hématies d'un individu polynésien (Samoa) **Jk (a-b-)** présentaient une résistance accrue à l'hémolyse par l'urée qui avait été utilisée pour comptage plaquettaire. L'exploration de ce phénomène a permis de démontrer que la pénétration intracellulaire d'urée dans des hématies de ce type se faisait de manière passive contrairement à ce qui se passe avec des hématies exprimant normalement des molécules **Jk**. La pénétration rapide de molécules d'urée à l'intérieur de l'hématie est considérée comme un avantage puisqu'elle participe à la stabilité osmotique érythrocytaire lors du passage dans les vasa recta rénales. La glycoprotéine **Jk** présente 62 % d'homologies avec le transporteur d'urée **HUT2** des cellules rénales qui permet de concentrer les urines et de participer à l'épargne hydrique. Le gène **HUT2** est aussi localisé sur le chromosome 18q12, ce qui évoque la possibilité que ces deux gènes dérivent d'un gène ancestral commun. Enfin, l'absence de signes pathologiques chez les individus de phénotype **Jk (a-b-)** suggère qu'il existe d'autres mécanismes compensateurs. [3] [11] [37] [38]

*IV/La biologie
moléculaire et
groupes sanguins :*

INTRODUCTION :

Parmi les 30 groupes sanguins, beaucoup sont polymorphes, cette propriété qui se définit par la présence de plusieurs formes alléliques d'un gène dans une population donnée, pose des questions fondamentales sur les mécanismes moléculaires et leur rôle biologique dans l'espèce humaine.

Les apports de la biologie moléculaire ont fait des progrès spectaculaires, et ont permis de fonder un concept générale à-propos de ces molécules biologique, offrant non seulement des nouvelles connaissances sur les bases génétiques codant pour ces antigènes, mais encore la possibilité d'appliquer ses techniques moléculaires dans le domaine de l'immuno-hématologie, à ce jour encore très réstreint.

Ces techniques ultrasophistiquées exigent souvent des compétences de haute qualité, et des connaissances théoriques de la biologie moléculaire de groupes sanguins solides.

Sur le plan biochimique, la plupart des antigènes présentent des substitutions d'acides aminés comme une différence structurale, ce qui laisse une réflexion à-propos changements structurale du génome. Le changement d'un acide aminé est souvent la conséquence d'une modification (par permutation d'un nucléotide par un autre) d'un seul nucléotide au niveau du gène. Alors que l'absence de l'expression de l'antigène est la conséquence d'une « inhibition » de l'expression du gène soit suite à une introduction du codon non-sens ou par la délétion du gène entier ou encore par d'autres mécanismes. Les formes intermédiaires ou l'expression antigénique est faible, sont expliquées par des modèles plus compliqués (souvent l'association entre plusieurs mécanismes à la fois).

Le génotypage de groupes sanguins est indiqué dans les situations où son rendement est supérieur de celui de la sérologie.

1/NOTION DU POLYMORPHISME :

Le polymorphisme peut être défini par une variation entre individus dans la séquence de gènes. Ces variations qui rendent compte des différents allèles dans une population sont normales et ne sont pas pathogènes [39] Un gène est considéré comme polymorphe s'il existe au moins deux allèles à une fréquence égale ou supérieure à 1% [40]

Ainsi pour les groupes sanguins, la fréquence de distribution est supérieure de 1% mais inférieure de 99% [41]

❖ au niveau moléculaire:

Au niveau de l'ADN, la différence structurale des nucléotides, entre des gènes homologues, peut créer des allèles, dans certains cas la différence d'un seul nucléotide donne, des modifications drastiques, en produisant des produits de structures et fonctions distinctes, néanmoins, ce changement ne porte pas toujours une signification biologique.

On appelle marqueur d'ADN tout fragment d'ADN qui présente des caractéristiques particulières permettant de le placer précisément sur la carte génomique, doivent présenter au moins deux allèles pour être utiles en pratique, on distingue trois niveaux : **i)** les fragments de restriction polymorphes (RFLP) on pense qu'il y a 10^5 sites de RFLP dans le génome humain. **ii)** polymorphisme de restriction à séquence simple : qui sont des séquences ordonnées répétitives multi-alléliques et qui contiennent un nombre différent d'unités de répétition. **iii)** polymorphisme portant sur un seul nucléotide (SNP) qui sont des mutations ponctuelles.

La détection des sites du polymorphisme se fait par l'utilisation des endonucleases, coupant l'ADN à des points bien définis, elles sont utilisées en 1980 pour l'identification des allèles polymorphes.. [42] [59]

2/LES BASES MOLÉCULAIRES DU POLYMORPHISME DE GROUPES SANGUINS :

2-1/RAPPEL DU CODE GÉNÉTIQUE : DEPUIS L'ADN AU POLYPEPTIDE: [42] [43]

La partie du génome qui code pour une protéine, est nommé le gène, cette séquence est composée de plusieurs parties : i) Le promoteur : c'est une partie très courte du gène (8 nucléotides) localisée en -25pb dans le sens de l'extrémité 5' non-codante, Cette séquence nucléotidique est souvent de structure différente : TATA-*box*, Hogness-*box*, Cat-*box* (CCAAT) sera reconnu par les facteurs de transcription (TFIID) facilitant la liaison de l'ARN-polymérase, l'enzyme responsable de la transcription, ce qui veut dire toute absence du promoteur par un changement nucléotidique entraîne l'absence de la transcription.

ii) la zone codante : c'est la partie de laquelle la transcription va commencer, au niveau topologique on définit le bras anti-sens de l'ADN qui possède l'information génétique suivant les règles de complémentarité, $A \equiv T$ et $C \equiv G$, cette zone est constituée d'introns et d'exons. Dans un premier temps de la transcription, l'ensemble de la zone est codé (ARNhn : heterogenous nuclear RNA) puis après l'épissage par élimination des introns, et assemblage des exons, il aura la formation de l'ARNm (messenger RNA).

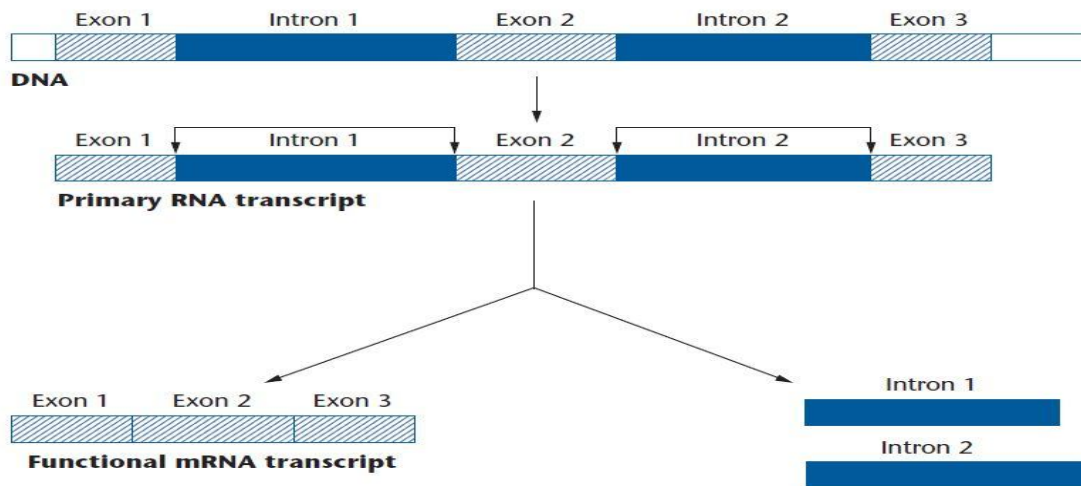


Figure 19: le phénomène d'épissage. [42]

L'ARNm traverse la membrane nucléaire pour être décoder au niveau du cytoplasme, par une machinerie complexe : des protéines de ribosomes et les ARNt (transfert-RNA) dont le rôle est le transfère d'un acide amine spécifique.

Les ARN sont caractérisés par une structure et fonctions différentes d'ADN ; monobrin avec une taille plus réduite comparée avec celle de l'ADN, puis le remplacement de la Thymine par l'Uracile, d'un point de vue biochimique, dans une cellule, approximativement 3% des ARN sont ARNm, 90% ARNr et 4% ARNt.

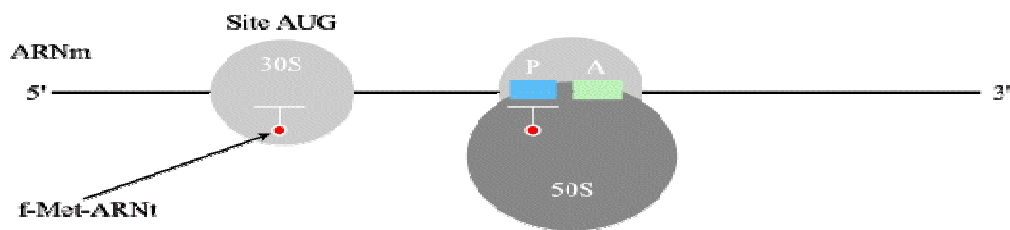
Au niveau chronologique la traduction, est subdivisée en trois étapes : **i)** l'initiation **ii)** l'élongation, **iii)** la terminaison.

Pour chaque triplet de codon d'ARNm correspond, par des règles de complémentarité, un acide amine. La terminaison de la traduction est marquée par l'arriver au code non-sens : **UAA**, **UGA** ou **UAG**.

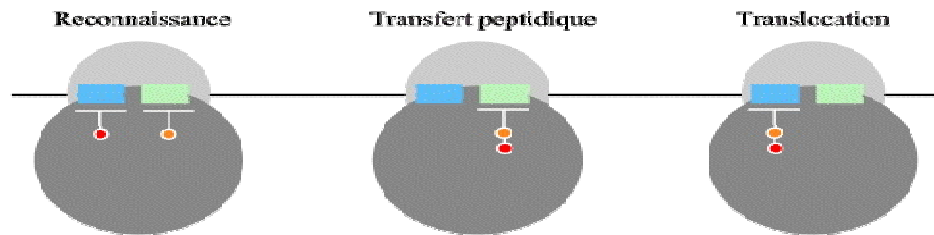
Le polypeptide qui émerge du ribosome est inactif, pour pouvoir assumer son rôle il doit subir au moins la première des quatre réactions de maturation post-traductionnelle suivantes :

- ❖ Repliement des protéines : le polypeptide doit avoir sa structure tertiaire fonctionnelle.
- ❖ Coupure protéolytique : les protéases éliminent les segments inactifs.
- ❖ Modification chimique : fixation du nouveau groupement chimique.
- ❖ Epissage de l'intéine : l'élimination de certaines séquences des aa interférentes.

Initiation



Elongation



Terminaison

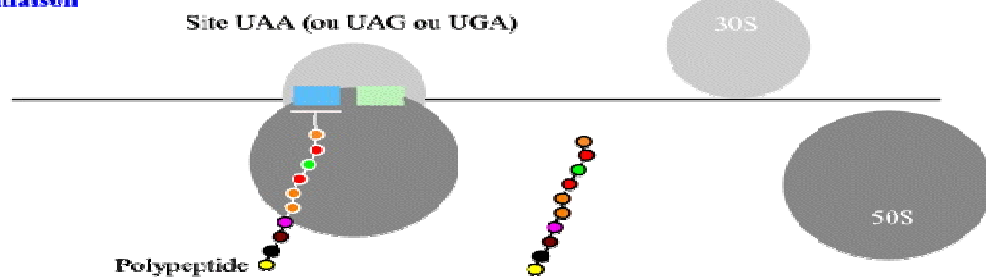


Figure 19 : les étapes de traduction du code génétique. [39]

2-2/POLYMORPHISME PORTANT SUR UN SEUL NUCLÉOTIDE (SNP): [41] [44]

Il existe des positions dans le génome où certains individus ont un nucléotide donné, par exemple **G**, alors que les autres individus de la population générale présentent et dans le même endroit ont un autre nucléotide, par exemple **C**, ce sont les sites SNP, il existe environ 1,42 million de SNP dans le génome humain dont seulement 100,000 environ présentent un polymorphisme de restriction. Au niveau théorique chaque SNP devrait présenter quatre allèles

différents, mais en réalité il n'existe en général que deux. En effet, un SNP a pour origine une mutation ponctuelle, qu'est par définition un changement d'un seul nucléotide dans une molécule d'ADN, si la mutation a lieu dans les cellules germinales d'un individu donne, sa descendance pourra hériter de cette mutation et on aura deux allèles. Pour qu'un troisième allèle puisse être observé, il faudrait d'une part qu'une deuxième mutation puisse avoir lieu, située exactement au même endroit du génome et qu'elle soit transmise aux générations suivantes, bien que ce scénario ne soit pas "impossible" la probabilité est très faible.

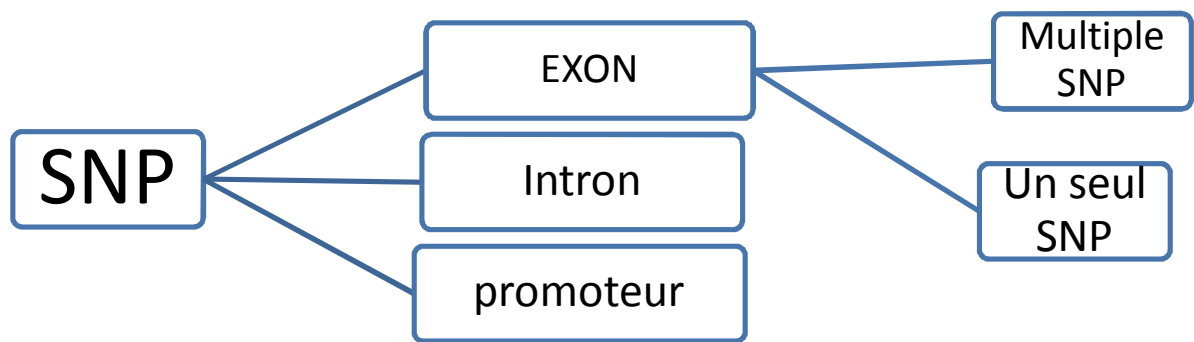


Figure 20: un exemple de SNP, il y a le changement de la base T par G c'est une transversion un changement d'une base purine en une base pyrimidine. [42]

Selon la nature des nucléotides mis en jeu, on parlera d'une transversion, ou il l'aura le changement d'une base purique par une autre pyrimidinique, ou vice versa et la transition ou le changement réste dans un seul sens purine-purine ou pyrimidine-pyrimidine. En effet, c'est ce dernier mécanisme qu'a été rapporté en plus dans le génome humain, surtout avec l'expression des groupes sanguins.

Tableau10: Exemples du polymorphisme des systèmes de groupes sanguins. [44] [45] [60]

Système	Gene	Polymorphisme	SNP	Acide aminé
ABO	ABO	A/B	526C>G, 703G>A 796C>A, 803G>C	R176G, G235S L266M, G268A
MNS	GYPA	M/N	595C>T, 71G>A 72T>G	S1L, G5E
	GYPB	s/S	143C>T	T29M
RH	RHCE	C/c e/E	48C>G, 178A>C 203G>A, 307T>C 676G>C	C16W, 160L S68N, S103P A226P
LU	LU	Lu^b/Lu^a Au^a/Au^b	230G>A 1615A>G	R77H T539A
KEL	KEL	k/K Kp^b/Kp^a	578C>T 841C>T	R281W L597P
FY	FY	Fy^a/Fy^b Fy^b/Fy	125G>A -67T>C	G42D Pas de code.
JK	SLC14A1	JK^a/JK^b	838G>A	D280N
DI	SLC4A1	Di^b/Di^a	2561C>T	P854L
YT	ACHE	Yt^a/Yt^b	1057C>A	H353N
Sc	ERMAP	Sc1/Sc2	169G>A	G57R
DO	DO	Do^b/Do^a	793G>A	D265N
CO	AQP1	Co^a/Co^b	134C>T	A45V
LW	ICAMA4	LW^a/LW^b	299A>G	Q70R
CROM	DAF	Tc^a/Tc^b	155G>T	R18L
KN	CR1	Kn^a/Kn^b	4681G>A	V1561M



2-2-1/Des multiples SNP aux exons : [41] [44]

Ce sont des substitutions nucléotidiques au niveau de la partie codante d'un gène, les produits résultants sont différents et dépendent de la position touchée, en théorie la résultante de plusieurs SNP au niveau des exons dépend du nouvel ordre des séquences engendré par les changes moléculaires.

L'analyse moléculaire comparative des alleles **A1** et **B**, a montrée que les deux séquences ne diffèrent que par 7 nucléotides au niveau des exons liés à des SNP (297, 526, 657, 703, 796, 803 et 930) conduisant aux quatre substitution d'aa. Alors que la comparaison de cet allele (**A1**) avec l'allele **O2** a montrée une différence de 3 SNP au niveau de l'exon 6-7 : A297>C, C526>G et G802>A entraînant un changement de deux aa : 176 Arg>Gly et 268 Gly>Arg, et c'est ce dernier aa qui apparait le plus impliqué dans l'activité catalytique de l'enzyme.

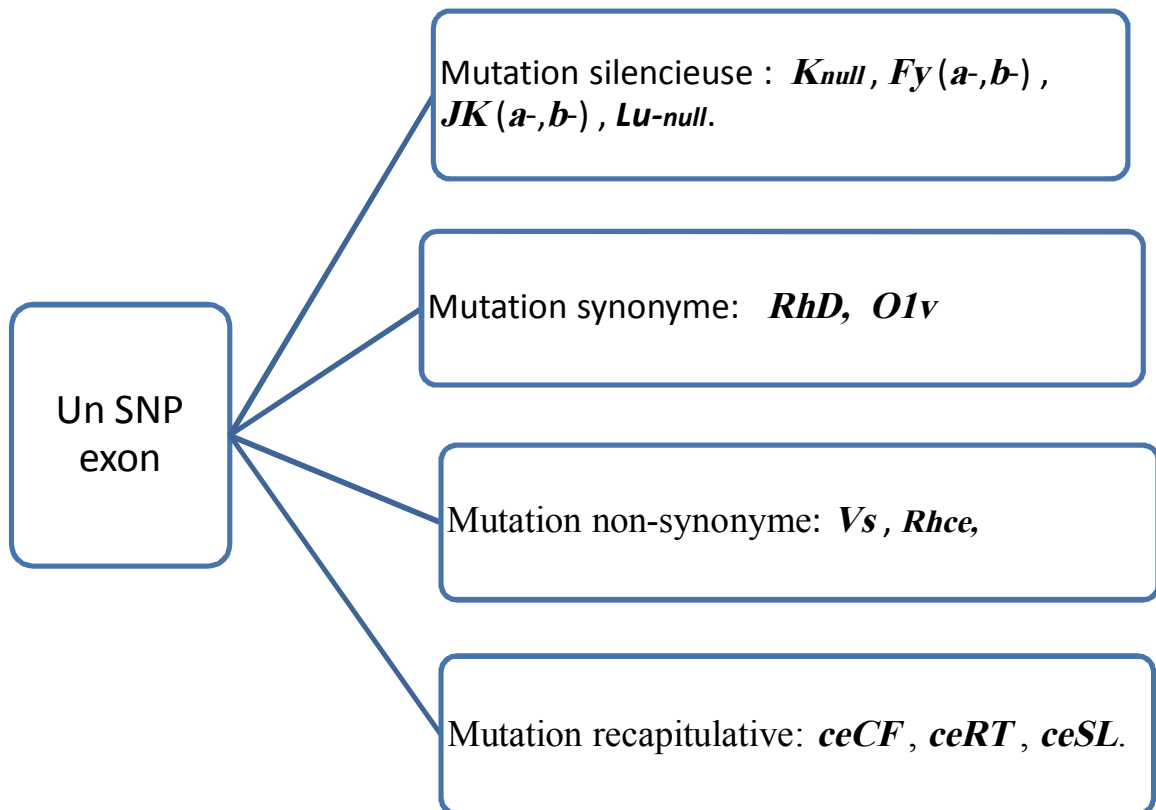
Les deux antigènes anthétiques **M/N** qui sont codés par les allèles **M/N** et qui se différenciés par 17 substitutions nucléotidiques. Seul 3 d'entre elle aboutissent à deux substitutions d'acide amines : Ser1>Leu, Gly5>Glu, ces substitutions sont expliquées par des SNP (TCA>TTA, GGT>GAG).

Certaines variantes de **D**-partiel sont liées à des SNP dispersées au niveau du génome **RHD**. Ces catégories sont surtout l'apanage des populations originaires d'Afrique subsaharienne. Certains d'entre eux sont liés à des antigènes de faible fréquence comme le **DIVa** qui exprime l'antigène **Goa** (**RH30**). (Voir tableau : les exemples de **D**-partiels liés des plusieurs substitutions d'aa).

Un SNP au niveau de l'exon 7 transformant le groupe **A** en groupe **B** : A697>G alors que le SNP au niveau de l'exon 7 entraîne la formation du phénotype **A_X**.

2-2-2/Un simple SNP au niveau d'un exon : [3] [11] [16] [17] [12] [33] [41] [44]

Les SNP singuliers des exons sont classées en plusieurs types : les mutations non-synonymes entraînant l'incorporation d'un nouveau acide aminé, et les mutations non-sens qui sont traduites en codon STOP, mutations synonyme qui transforment un codon en un autre, codant pour le même acide aminé et les mutations récapitulatives de l'expression d'un antigène.



1/ La probabilité d'une mutation synonyme est très faible, mais qui existe. Une mutation synonyme par SNP : G1225>A, et qui ne change pas de Lysine en position 409 au niveau du gène *RhD*.

En 1990, le professeur Yamamoto a décrit pour le phénotype *O*^{1v} 4 mutations synonymes au niveau des exons 6-7 (C189>T, A297>G, G681>A et C771>T).

2/ Les mutations non-synonymes sont des mutations assez fréquentes au niveau des gènes des groupes sanguins, expliquant une grande partie du polymorphisme des antigènes érythrocytaires. Le cas de figure le plus répandu correspondant à un changement d'un acide aminé par un autre, avec des conséquences variables sur la protéine entière :

i) L'analyse moléculaire des séquences du gène **RhD** chez les sujets portant le phénotype : **DEL** qui se caractérise par une expression très réduite de l'antigène **D**, a montré plusieurs modifications nucléotidiques entre autres il y a un SNP au niveau de l'exon 9 : C1225>A. Le phénotype **Vs** qui présente un grand polymorphisme chez les africains. L'expression de cet antigène est sous le contrôle d'un SNP au niveau de l'exon 5 du gène **RHCE** qui remplacera la **Leu245** par une **Val**, étant donné que le premier acide aminé est au niveau inter-membranaire, la **Val** prend, par changement de la conformation spatiale, une position extracellulaire, cet antigène est associé avec l'expression d'un **e** faible.

ii) les deux antigènes **Jsa (KEL6)** et **Jsb (KEL7)** sont deux produits de deux allèles codominants et qui définissent trois phénotypes **Jsa (a+b+)**, **Jsa (a-b+)**, **Jsa (a+ b-)**, sur le plan structurel, ces antigènes ne diffèrent que par un acide aminé Pro597>Leu, suite à un SNP [T1911>C] au niveau de l'exon 17.

iii) Le polymorphisme des antigènes **C/c** repose sur la substitution d'un nucléotide au niveau de l'exon 2 (T307>C).

3/ Une mutation dite récapitulative si quand-elle passe au niveau de l'exon fait apparaître un épitope qui est souvent associé à un groupe sanguin. Les antigènes **ceCF**, **ceRT** et **ceSL** sont des exemples qui s'expriment au niveau du polypeptide **Rhce**.

Un autre exemple est donné par les trois antigènes du système **Kell**: **Kp^a**, **Kp^b** et **Kp^c**, ces antigènes ne diffèrent que par la substitution d'un seul acide aminé (Trp281>Arg/ Gln) alors que d'un point de vue moléculaire, les allèles **Kp^a** et **Kp^c** sont différents de l'allèle en commun **Kp^b** par un SNP au sein du même codon au niveau de l'exon 8.

L'allèle	Sequence.
<i>Kp^b</i>	CGG
<i>Kp^a</i>	TGG
<i>Kp^c</i>	CAG

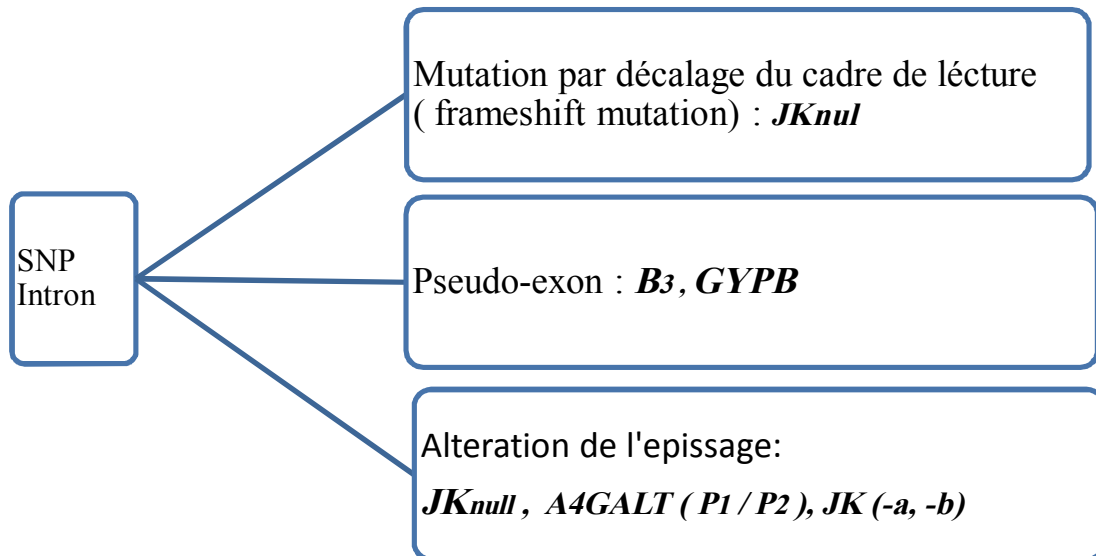
4/ Une mutation silencieuse est une mutation qui change l'ordre des séquences des nucléotides en un codon STOP (UAA, UAG, UGA), cela introduirait un décalage du cadre de lecture et donc la production d'une protéine tronquée.

Le phénotype ***Lu (-a,-b)*** est le fait de trois mécanismes moléculaires différents mais particulièrement le type récessif qui se caractérise par une manque de la totalité des antigènes du système Lutheran, ne peuvent être détectés par des tests de fixation-exclusion et cela est due à la présence en double dose d'une mutation faux sens au niveau de C733>A dans l'exon 6 aboutissant à la présence du codon STOP, ainsi les sujets porteurs de ce phénotype sont susceptible de s'immuniser contre l'antigène de grande fréquence.

Le phénotype ***K_{mod}*** est un phénotype qui se caractérise par une faible expression d'antigène ***Kell*** a la membrane des hématies.

Plusieurs mécanismes moléculaires ont été attribués à l'explication du phénotype : ***Fy (-a -b)*** dans le système ***Duffy***. Dans les populations européennes est extrêmement rare, et les analyses moléculaires ont montrées une mutation au niveau du nucléotide 64, introduisant un codon STOP responsable de la synthèse d'une protéine tronquée de 118 aa. Dans ce cas l'antigène est absent des tissus erythroïdes et non érythroïdes.

2-2-3/Polymorphisme portant sur un seul nucléotide (SNP) au niveau de l'intron: [41] [44] [12] [3] [16] [11] [45] [17] [32] [46]



L'épissage est une réaction enzymatique qui consiste à un clivage enzymatique des introns et l'assemblage des exons, pour composer l'information génétique. D'un point de vue structurale les introns et les exons peuvent avoir des longueurs variables, un exon peut varier de 40 jusqu'aux 200 nucléotides de long alors les introns peuvent aller jusqu'aux 10,000 nucléotides. Il existe plusieurs combinaisons d'assemblage des exons, ce qui contribue à la diversité des produits du même gène. Les enzymes reconnaissent les introns au niveau des sites de clivage par des ordres des bases nucléotidiques : GT et AG, ce qui signifie qu'une mutation à ce niveau entraîne une altération de l'épissage, et la modification par la suite de l'ordre des séquences d'ARNm. Tous les scénarios qui vont avoir lieu dépendent forcément du nouvel ordre des séquences engendré par la mutation :

➤ La formation d'un pseudo-exon : il y a la formation d'un pseudo-exon quand-t-il aura l'incorporation de certains nucléotides de provenance des introns, suite à une altération du site de l'épissage, ainsi a été conçu le model du phénotype **B3**, suite a une mutation au niveau de l'intron3 entre les exons 3 et 4 : la substitution G>A, supprimera l'exon 3 , ce changement n'altère pas le cadre de la lecture, et par conséquent il y a la formation d'une α 1,3 galactosaminyl-transférase d'activité altérée. En effet, l'antigène **B3** a une région plus courte comparée avec l'antigène normale **B**.

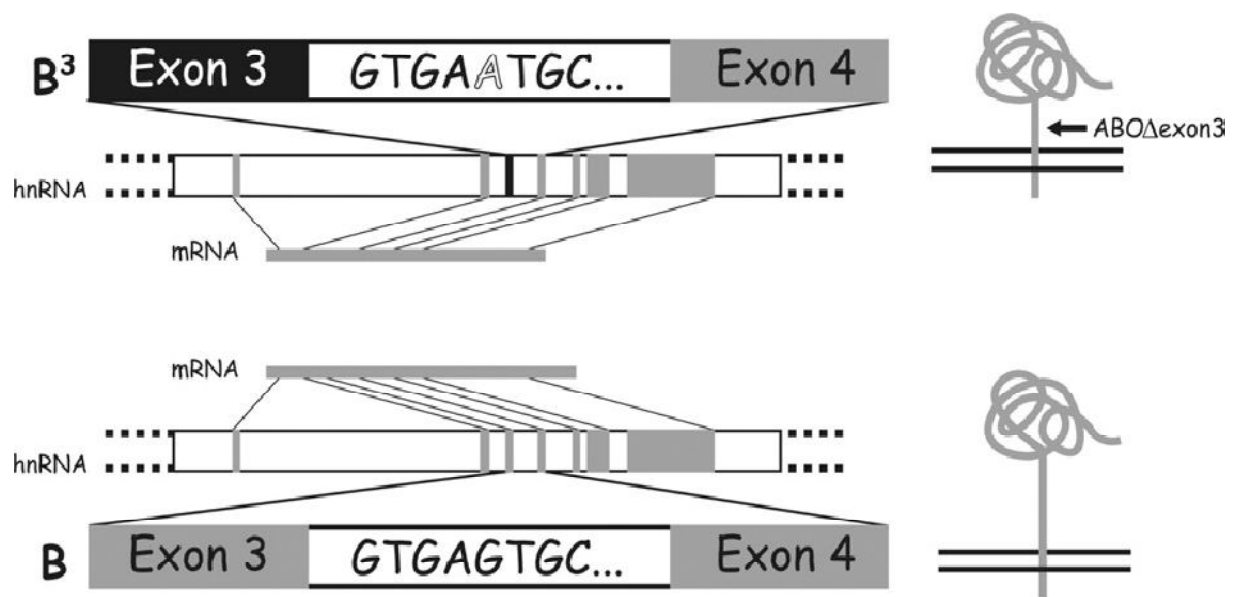


Figure 21: une altération de l'épissage suite à une mutation au niveau de l'intron, le phénotype **B3**. [44] [47]

Les gènes **GYP A** et **GYP B** sont deux gènes qui codent pour le système **MNS**, le gène **GYP B** comporte 5 exons : de B1 jusqu'au B6, un pseudo-exon a été décrit pour ce gène qu'est non traduit et qui présente une homologie avec l'exon 3 du gène **GYP A**.

Le gène ***GYPE*** présente 4 exons et 2 « pseudo-exons » qui codent une molécule non érythroïde, de 59 aa comportant 11 chaînes **O**-glycosylées et une antigénicité **M**

➤ Une mutation entraînant un décalage du cadre de la lecture :

Toutes les erreurs de la réplication ne sont pas des mutations ponctuelles, l'insertion ou la délétion d'un nucléotide au niveau d'un intron, modifiant par décalage les sites de l'épissage de l'intron, et entraînant la formation d'un produit tronqué, ou l'introduction d'un codon STOP. En effet, ce dernier mécanisme est observé avec le phénotype ***JK nul***, ainsi un SNP : **AG>AA** au niveau de 3' du site d'épissage de l'intron 5, entre les exons 5 et 6, et ce qui en résulte est persistance de l'intron 5 au niveau de ARNm ce qui produira un blocage du cadre de la lecture.

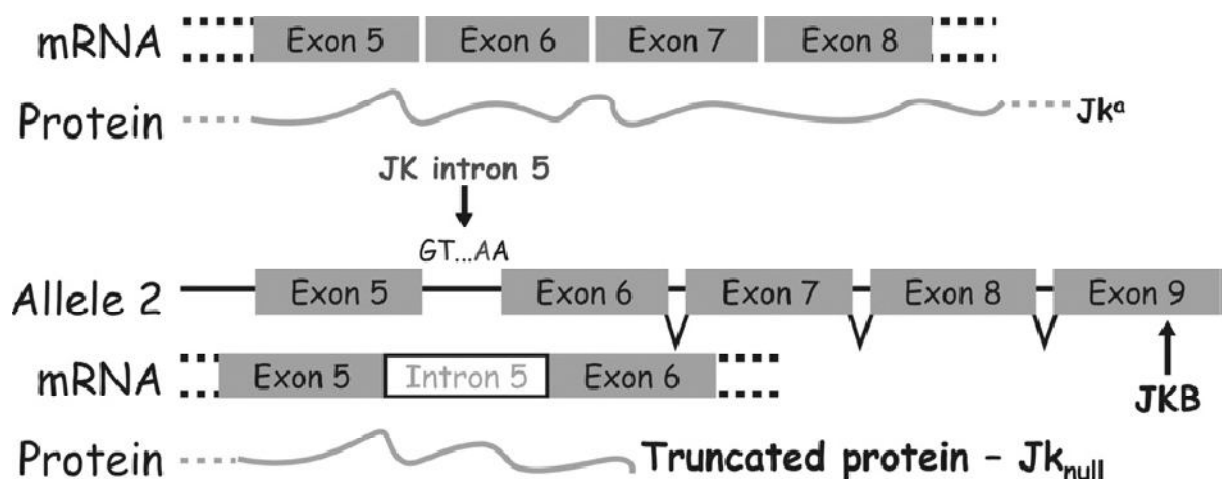


Figure 22 : le phénotype ***JK nul*** est dû à un SNP au niveau d'un intron entraînant un blocage du cadre de la lecture. [44]

➤ SNP au niveau de l'intron produisant un exon modifié :

Le système **P** est constitué d'un seul antigène, L'antigène **PI**. L'antigène **P2** n'existe pas ; il désigne les sujets **PI**-négatif. Les études moléculaires (Martin L. Olsson, Lund, personal communication) [41] ont montrées que le gène **A4GALT** n'est pas affecté par une mutation au niveau de son promoteur, selon ce qu'on croyait, mais a une production d'un exon modifié, suite à un SNP au niveau de l'intron 1.

2-2-4/SNP au niveau de la région régulatrice : le promoteur :

Le phénotype **Duffy nul** dans la population originaire d'Afrique subsaharienne : **Fy (a- b-)** présente un SNP au niveau des séquences du promoteur GATA-64, la mutation est représentée par un remplacement T>C67 au niveau de l'allèle **FyB**. Le facteur [GATA-1] qui permet la fixation de l'ARN polymérase, ne peut se fixer sur le promoteur GATA, et donc absence d'expression des antigènes **Duffy** dans les tissus érythroïdes.

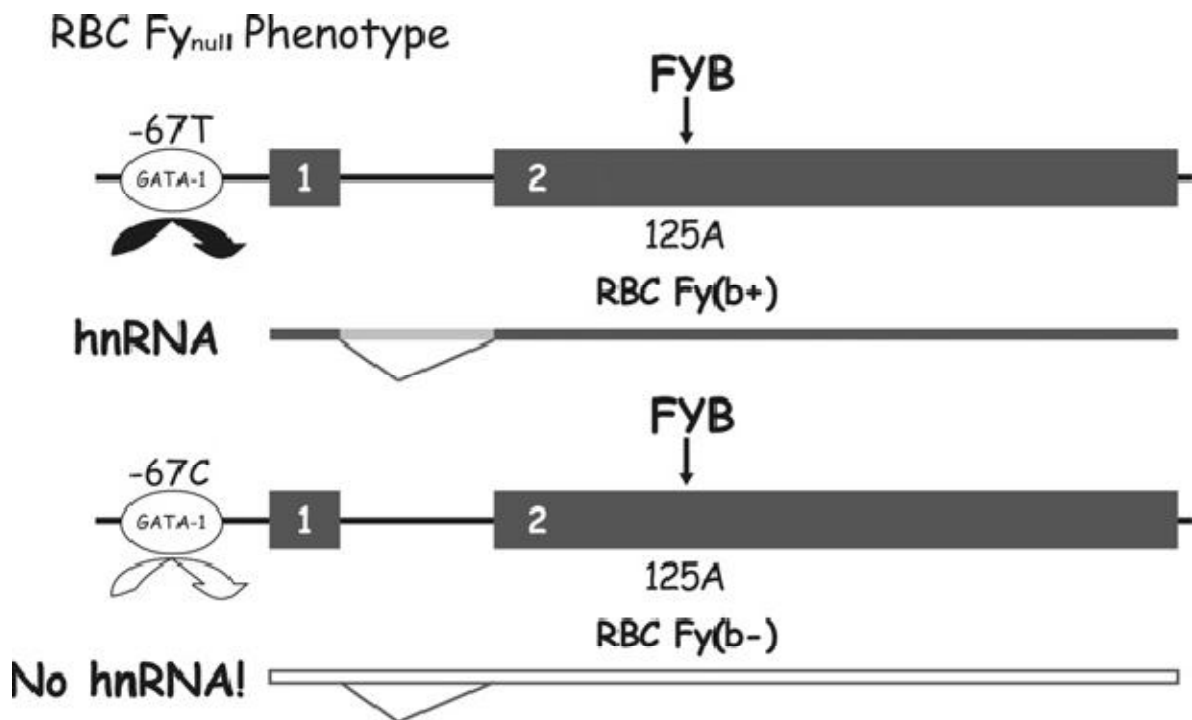


Figure 23 : un SNP au niveau de la région régulatrice, expliqué l'absence des antigènes au niveau des hématies. [41]

2-3/LA DÉLÉTION ET L'INSERTION D'UN NUCLÉOTIDE :

Des nucléotides peuvent être incorporés (insertion) ou supprimés par plusieurs mécanismes moléculaires, ainsi le phénotype *A_{el}* est due à une insertion d'une base guanine en augmentant le nombre des bases guanine de 7 à 8 au niveau 798 jusqu'aux 805, le produit est une enzyme α 1-3-N-Acetyl-galactosaminyl-transférase qui a en plus 37 aa ce qui réduit l'activité. Dans un autre volet une délétion d'un des trois cytosine qui existe de 1059-1061 dans les gènes du système de groupe *ABO*, provoque l'ajout de 21 aa en C-terminus des glycosyl-transférases.

L'un des résultats les plus reconnus suite à une perte d'un nucléotide est la formation des phénotypes nuls ou il y a la perte de l'expression d'un antigène, ainsi la perte d'une guanine au niveau de la position 261 dans le gène *A* est responsable de l'absence de l'expression des antigènes d'où le phénotype *O*. [44]

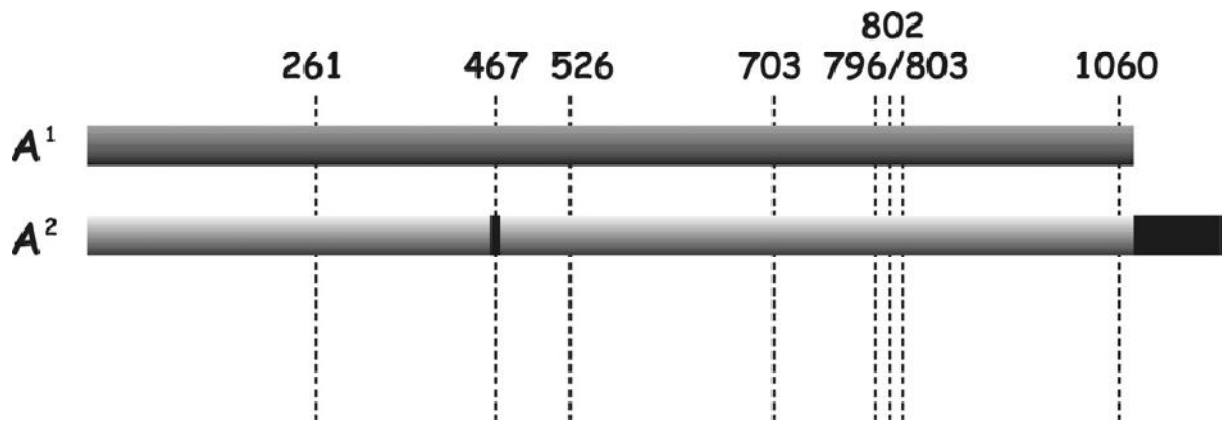


Figure 24: le phénotype *A2* est dû à une délétion d'un seul cytosine entre 1059 au 1061, ce qui introduit un nouvel domaine à la protéine au niveau C-terminus. [46]

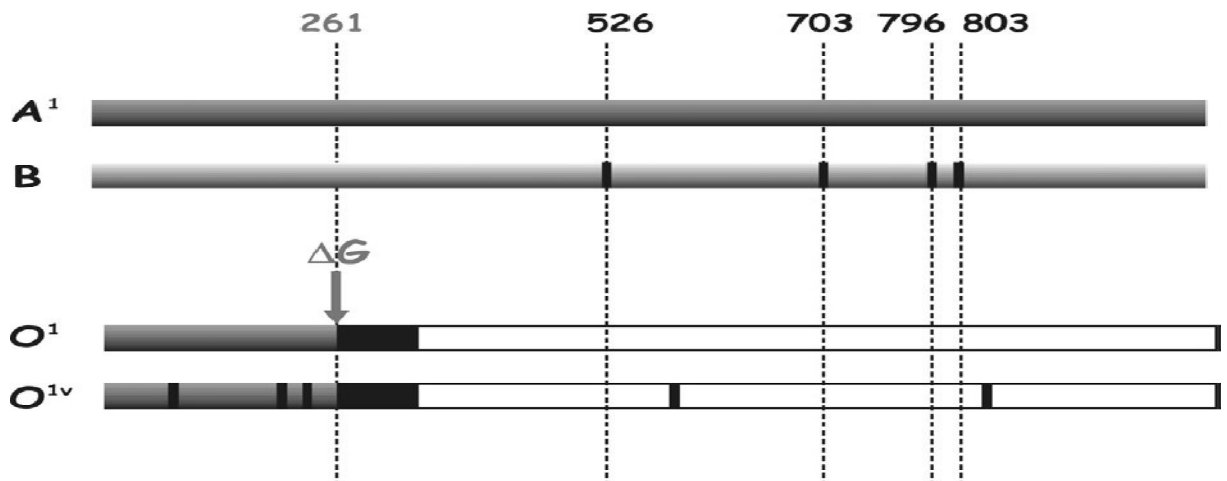


Figure 25: le group *O* est dû à une délétion d'une guanine en 261. [47]

2-4/LA DÉLÉTION D'UN GÈNE ET LES GÈNES HYBRIDES :

En théorie la délétion d'un gène qui code pour un système des groupes sanguins, est responsable du phénotype nul par l'absence de l'expression des antigènes. [52] [61]

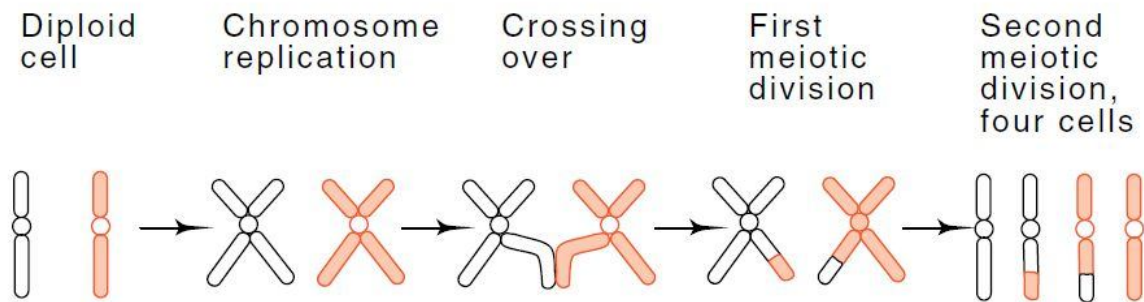


Figure 26 : les phénomènes de la recombinaison et le croisement (crossing-over) lors de la méiose. [42]

Les analyses de la biologie moléculaire ont montrées que dans 19% des mécanismes responsables de l'apparition du phénotype **D**-négatif, on trouve une délétion totale du gène **RHD**, donc l'absence de cet antigène à la surface des hématies. [48]

Ce mécanisme est assez fréquent chez la population chinoise et européenne.

RHD-CE-D^s est un gène hybride avec l'exon 1 et 2, la terminaison 5' de l'exon 3 est dérivée de **RHD** alors que la terminaison de 3' de l'exon 3, 4 et 8 est dérivée de **RHCE** et l'exon 9 et 10 sont dérivés de **RHD**, ce gène hybride ne produit pas d'antigène **D** et probablement une forme anormale de **C** antigène

[17]. ***RHD-CE-D^S*** est souvent en position cis avec le gène ***RHCE*** et code pour **c**, le phénotype e faible et **VS**.

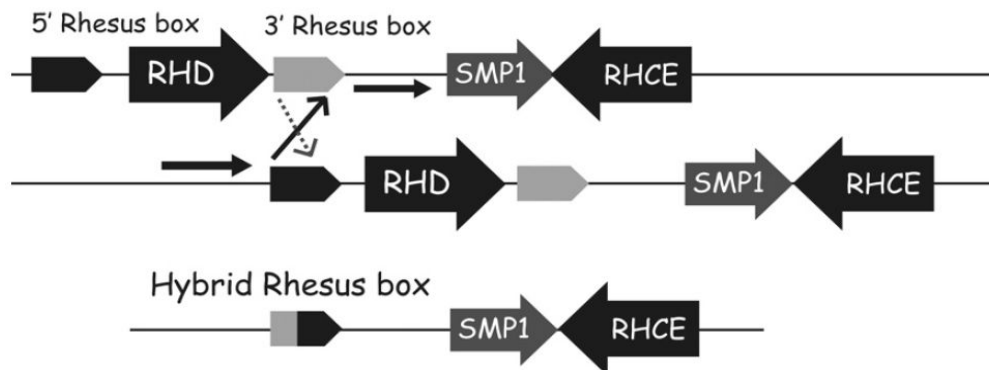


Figure 27 : modèle expliquant l'absence du gène ***RHD*** chez les sujets **D**-négatif, un **crossing-over** inégal impliquant les boîtes **Rh** situées en amont et en aval du gène ***RHD*** conduit à la délétion de ce gène. Une nouvelle boîte **Rh** hybride est donc présente chez les sujets **Rh** négatif, qui peut être mise en évidence par PCR. [49]

L'orientation opposée des gènes ***RHD*** et ***RHCE*** favorise les échanges géniques entre les segments, et cela concerne surtout les gènes en position *cis* aboutissant à des gènes hybrides :

RHD-CE-D ou **RHCE-D-CE (DHAR)**, Ces échanges concernent les exons (4, 5 et 7) qui codent les boucles EC (3, 4 et 6) qui expriment l'antigénicité **D**.

Durant la formation d'un gène hybride, on observe parfois la formation de nouvelles séquences fonctionnelles qui codent des antigènes de faible fréquence, qui accompagnent le **D**-partiel. [27] [48]

Tableau 11: Phénotypes D partiels liés à des gènes hybrides avec une identification des substitutions segmentaires qui concernent les boucles extracellulaires 3, 4 et 6. (+ : boucle affectée ; 0 : boucle non affectée). [62]

Boucle affectée par le segment substitue			Phénotypes	Antigène de faible fréquence.	
3(exon4)	4(exon5)	6(exon7)			
+	+	O	<i>DIVb</i>	<i>EVANS(RH37)</i>	RHD-CE (7,8,9)-D
+	O	+	<i>DVa</i>	<i>D^W (RH23)</i>	RHD-CE(5)-D
O	O	+	<i>DVI.1</i>		RHD-CE(4,5)-D
O	O	+	<i>DVI.2</i>	<i>BARC(RH52)</i>	RHD-CE(4-6)-D
O	O	+	<i>DVI.3</i>	<i>BARC(RH52)</i>	RHD-CE(3,4,5,6)-D
O	+	+	<i>DFR</i>	<i>FPTT (RH50)</i>	RHD-CE(4)-D
O	+	O	<i>DHAR</i>	<i>RH33,</i> <i>FPTT(RH50)</i>	RHCE-D(5)-CE
+	O	O	<i>DBT</i>	<i>RH32</i>	RHD-CE(5,6,7)-D

-Les gènes **GYPA** et **GYPB** (système *MNS*) présentent une homologie de plus 90%, lorsque ils sont mal alignés, il en résulte un échange de matériel qui est réciproque sur les chromosomes, cet échange est relativement fréquent en

raison de l'organisation des gènes et leur fort degré d'homologie. Après échange d'ADN, un des deux chromosomes porte un gène hybride unique **GYP (A-B)** conduisant à la synthèse d'une protéine hybride **GP (A-B)**, les protéines hybrides peuvent porter des déterminants antigéniques particuliers.

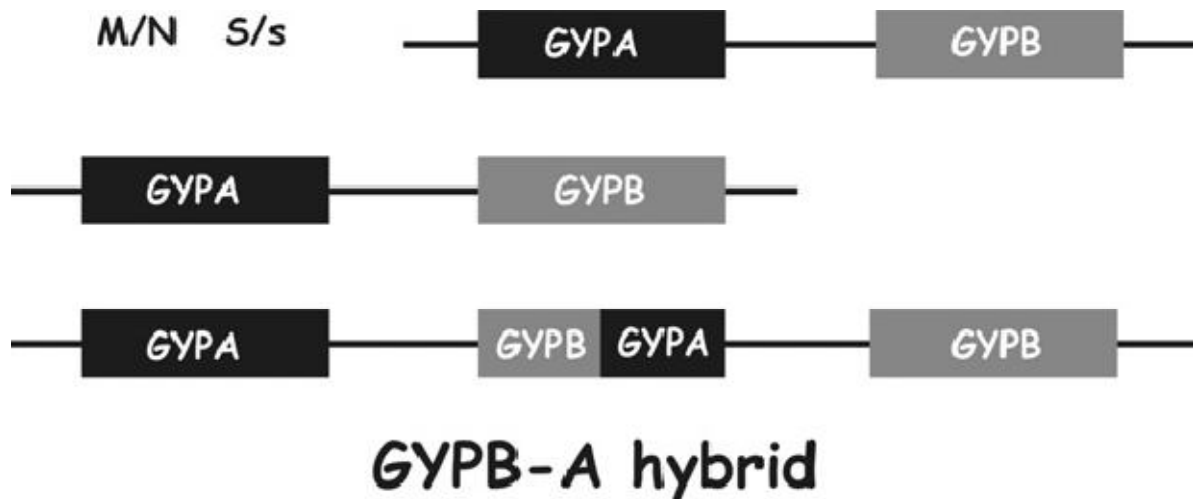


Figure 28: Modèle de développement des gènes hybrides des glycophorines. L'un des haplotypes (*A/B*) est caractérisé par la perte des gènes *GYPA* et *GYPB* avec présence d'un gène de fusion *GYPA-B* codant les parties N-terminale de *GPA* et C-terminale de *GPB* (GP.Sch). L'autre (*A, B, A-B*) comporte un gène de fusion *GYPBA* qui code les parties C-terminale de *GPB* et N-terminale de *GPA* et qui est encadré par les gènes *GYPA* et *GYPB* normaux (GP.Hil). [3]

2-5/LES PSEUDO-GÈNES ET LA PRÉSENCE D'UN GÈNE INHIBITEUR: [12] [41] [44] [30] [50] [65]

❖ le pseudo-gène : est un gène non fonctionnel, à cause de l'accumulation des mutations, c'est une copie d'un autre gène qui existe et qu'est fonctionnel dont il a été dérivé par duplication.

Ce mécanisme assez rare est identifié au phénotype **D**-négatif, c'est le gène **RHD ψ** dérivé du gène **RHD** avec duplication des 37pb au niveau des 19 derniers nucléotides de l'intron 3 et des 18 premiers nucléotides de l'exon 4 avec accumulation des mutations faux sens au niveau l'exon 6 [Try269>STOP].

❖ Le gène inhibiteur :

La présence d'un gène inhibiteur implique la suppression de l'expression du gène normale, il y a deux exemples :

1/ le système Lu : le phénotype **Lu-nul** est expliqué par trois mécanismes moléculaires : parmi ces mécanismes il y a la présence d'un gène suppresseur nommé : **In** (Lu), dont la localisation et les mécanismes sont toujours méconnus, les sujets porteurs de ce phénotype ne s'immunisent pas vis-à-vis des antigènes qu'ils expriment en faible quantité, **Lu3** inclus. L'action inhibitrice de ce gène s'exerce au-delà du système Lutheran puisqu'il réprime aussi, de façon moins drastique l'expression d'autres molécules porteuses d'antigènes de groupes sanguins. Celles qui sont concernées par son champ d'influence sont représentées par les antigènes **PI, i** et la molécule **CD44** porteuse des antigènes Indian et de l'antigène de grande fréquence **AnWj**. Bien que des données aient fait état d'une réduction des antigènes du système **Knops**, il semble que l'expression de la molécule **CRI** ne soit pas concernée par le gène **In(Lu)**.

2/ le système Kidd : Les bases moléculaires du phénotype **JK (-a,-b)** reposent sur deux types de mécanismes, la substitution d'un aa, aboutissant à l'absence totale d'expression d'une molécule **Jkb** a été rapportée dans la population finlandaise. Le deuxième mécanisme est lié à la présence d'un gène inhibiteur autosomique dominant, non encore identifié, appelé **In(Jk)** et non lié au gène **JK**. La présence de ce gène laisse persister de petites quantités de molécules **Jk** qui sont détectables par fixation-élution. [38] [41] [44]

3/LES GÉNOTYPES RARES : [57] [58] [66] [67]

Au niveau pratique un phénotype rare est défini par l'absence d'expression d'un ou plusieurs antigènes érythrocytaire de fréquence élevée. La prise en charge des sujets présentant ces phénotypes rares est un défi permanent en médecine transfusionnelle ainsi qu'un enjeu de sante publique, nécessitant une collaboration étroite entre tous les intervenants dans le process transfusionnel.

3-1/PHÉNOTYPE ÉRYTHROCYTAIRE CARACTÉRISÉ PAR L'ABSENCE D'EXPRESSION D'UN ANTIGÈNE DE FRÉQUENCE ÉLEVÉE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE :

Un phénotype est caractérisé comme rare si sa prévalence dans la population générale est inférieure à quatre pour 1000, soit 1/250, cette valeur définissant en France la rareté d'un phénotype érythrocytaire caractérisé par l'absence d'expression d'un antigène érythrocytaire de fréquence élevée n'est pas consensuel au niveau international. Plusieurs valeurs seuils différentes ont été proposées, en particulier aux États-Unis : 1/200 (Centre de transfusion de New York), 1/400 (Croix-Rouge américaine), 1/1000 selon les critères de l'American Association of Blood Banking (AABB) pour un phénotype qualifié d'inhabituel et 1/5000 pour un phénotype qualifié de rare. L'anticorps correspondant est d'origine immune, est un anticorps dite «anti-publique », mais peut être également d'origine naturelle. Les exemples caractéristiques : ***H :-1 :*** ***O_h*** ou Bombay, ***RH :-1, 2,-3,-4,5 (D-C+E-c-e+ (r⁺r⁺)*** ***Kell :-2 (k- Cellano-),*** ***FY :-1,-2 (Fy :-a b-).***

**3-2/PHÉNOTYPE ÉRYTHROCYTAIRE RARE CARACTÉRISÉ PAR
L'ABSENCE D'EXPRESSION DE PLUSIEURS ANTIGÈNES
AU SEIN D'UN MÊME SYSTÈME DE GROUP SANGUIN :**

Cela concerne les systèmes de groupes sanguins codés par plusieurs gènes et dont la transmission se fait par haplotype. La valeur seuil de la rareté est également de 4/1000 le phénotype ***RH : 1,2,3-4,-5(D+C+E+c-e-)*** combine les deux haplotypes rares identiques : ***DCE/DCE(R^ZR^Z)***, le phénotype ***RH :-1,-2,3,-4,5 (D-C+E-c-e+)*** correspond a la combinaison de deux haplotypes rares identiques : ***dCe/dCe(r^s r^s)***.

**3-3/PHÉNOTYPE ÉRYTHROCYTAIRE RARE CARACTÉRISÉ PAR
L'ABSENCE D'EXPRESSION D'ANTIGÈNES DE
FRÉQUENCE ÉQUILIBRÉE AU SEIN DE PLUSIEURS
SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS :**

La valeur seuil de définition de ce phénotype est inferieure a quatre pour 100 000, si le sujet s'immunise, il développera un mélange complexe d'anticorps anti-érythrocytaires, citons le cas d'un patient de groupe : ***ABO :-1,-2,-3 (O), RH :-5, KEL :-1, LE :-2, FY :-2, JK :-2, MNS :-4***, l'expression antigénique est régulièrement utilisée pour ce genre de phénotype rare.

3-4/PHÉNOTYPE CARACTÉRISÉ PAR L'ABSENCE D'UN ANTIGÈNE DE FRÉQUENCE ÉQUILIBRÉE OU ÉLEVÉE AU SEIN D'UN OU PLUSIEURS SYSTÈMES DE GROUPES SANGUINS D'INTÉRÊT TRANSFUSIONNEL ET POUR LESQUELS LES RÉACTIFS DE GROUPE SONT RAREMENT DISPONIBLES :

Cela concerne tout particulièrement les systèmes *Cloton (CO)*, *Dombrock (DO)* et *Lutheran (LU)*, la spécificité des anticorps n'est pas facilement mise en évidence avec les panels commerciaux d'identification d'anticorps érythrocytaires. Il n'existe pas de valeur seuil pour définir ces phénotypes.

3-5/LES GÉNOTYPES RARES : [57] [5] [46] [4]

Au cours des dernières années est apparue une nouvelle base de classification, ne se basant pas sur la présence d'un phénotype érythrocytaire rare mais sur celle d'un génotype érythrocytaire rare. La présence d'un phénotype érythrocytaire rare peut en effet découler de plusieurs génotypes différents. Il est par exemple établi que le phénotype rare *RH:-18 (HrS-)*, retrouvé exclusivement dans la population d'origine afro-antillaise, correspond à plusieurs altérations possibles du gène *RHCE* au niveau moléculaire. Les génotypes rares *ceAR/ceAR*, *ceEK/ceEK* et *ceBI/ceBI* ont ainsi été décrits, de même que les formes hétérozygotes composites (*ceAR/ceEK* par exemple), codant tous pour le même phénotype *RH:-18* correspondant à l'absence de l'antigène de fréquence élevée *RH18*. Au vu de l'hétérogénéité moléculaire responsable du phénotype *RH:-18* et de la possibilité théorique de développement d'un anticorps anti-*RH18* de nature différente pour chaque génotype, la transfusion de ces sujets devrait donc idéalement se faire en

respectant le génotype rare correspondant. Il existe également des génotypes érythrocytaires rares impliquant deux allèles rares dont les bases moléculaires sont radicalement différentes (génotype rare ce**AR/CE** par exemple). En dehors du système **RH**, le système **Dombrock (DO)** est également particulièrement concerné par cette notion de génotype érythrocytaire rare. Cette base de classification sous forme de génotypes érythrocytaires rares permet de mieux catégoriser les phénotypes rares de manière indirecte, mais aussi d'affiner la compatibilité au niveau moléculaire lors du recours à la transfusion d'unités de sang rare. La valeur seuil de prévalence définissant la rareté d'un génotype érythrocytaire est de 4/1000. La confirmation de la présence d'un phénotype/génotype érythrocytaire rare est une opération délicate. Cette tâche n'est pas toujours aisée, nécessitant parfois un certain délai et faisant régulièrement appel à des réactifs rares d'origine humaine et non commercialisés (anticorps, hématies-tests) ou à des techniques de biologie moléculaire spécialisées. La spécificité d'un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée peut demeurer indéterminée dans de rares circonstances. Il importe enfin de préciser que la définition d'un phénotype érythrocytaire rare ne concerne pas les sujets présentant un antigène érythrocytaire de faible fréquence (couramment dénommé antigène « privé »), dont la prévalence dans la population générale peut toutefois être inférieure à quatre pour 1000. Par définition, ce contexte ne génère pas de problèmes de disponibilité de produits sanguins compatibles.

4/L'INTÉRÊT DU GÉNOTYPAGE DES GROUPES SANGUINS: [5] [46] [68]

La connaissance des mécanismes moléculaires responsables du polymorphisme de groupes sanguins a permis plusieurs applications, entre autre la recherche de la construction d'une classification moléculaire des phénotypes ainsi que l'application des techniques de la biologie moléculaire dans le domaine de l'immunohématologie en vue d'une détermination du phénotype à partir de l'exploration du génome (ADN) avec un certains degré de certitude.

La sérologie conventionnelle, technique très utilisée pour le phénotypage des groupes sanguins, est une méthode qui se base sur des réactions d'héماغglutination, qui tient sa dominance non seulement par son faible coût mais surtout par sa simplicité et sa rapidité, sachant que le génotypage peut présenter ses résultats dans un délai qui ne dépasse pas les 24 heures. Ce dernier peut constituer un moyen fort de diagnostique des groupes sanguins. Parceque les techniques sèrologiques touchent ses limites devant les phénotypes rares, par manque des réactifs nécessaires pour la manipulation, particulièrement en termes d'anticorps dont l'obtention est assez difficile (*Fy^B*, *Dombrock*), ou bien avec l'impossibilité d'appliquer la sérologie conventionnelle pour certains patients, notamment pour les polytransfusés dans les drépanocytose, hémoglobinopathie ou bien les thalassémiques, rappelons que dans ce cas il faut un moyen très efficace pour la détermination du phénotypage puisque une fois le diagnostique est posé, il constituera une référence qui accompagnera ces patients. Classiquement les indications du génotypage de groupes sanguins majeurs d'intérêt en médecine transfusionnelle sont :

- ❖ Un épisode transfusionnel intervenu dans les 4 mois ayant précédé le prélèvement.
- ❖ Un test direct positif à l'antiglobuline.
- ❖ La recherche systématisée dans les donneurs du sang de certains phénotype (**Fy^B/Dembrock**).
- ❖ La détermination des variants de **D**

Le mécanisme moléculaire majeur implique dans le polymorphisme des systèmes de groupes sanguins est le polymorphisme portant sur un seul nucléotide (**K/k**, **Kp^a/Kp^b**, **Js^a/Js^b**, **Fy^a/Fy^b**, **JK^a/JK^b**, **Co^a/Co^b**, **S/s**, **Di^a/Di^b**, ect), ainsi la mise en évidence de ces SNP, peut faire appel à différentes techniques. Le polymorphisme de longueur de fragment de restriction-réaction en chaîne par polymérase (PCR-RFLP) et la PCR spécifique d'allèle ont été les premières utilisées. Dans la PCR-RFLP, le SNP touche une base nucléotidique, modifiant alors un site d'enzyme de restriction (apparition d'un nouveau site ou disparition d'un site qui existait dans la forme sauvage). La PCR spécifique d'allèle permet quant à elle de discriminer deux allèles qui diffèrent l'un de l'autre par un polymorphisme simple. La PCR spécifique d'allèle repose sur la capacité d'une enzyme, la **Taq**-polymérase, d'apparier correctement une amorce spécifique d'un allèle en 3' et de l'amplifier. Sur le plan technique, il est donc nécessaire d'avoir deux couples d'amorces, chaque couple d'amorces étant constitué d'une amorce spécifique d'un des polymorphismes et d'une amorce commune. L'étude des produits de PCR peut se faire classiquement par électrophorèse sur gel d'agarose.

Actuellement, la détection des amplicons générés durant la réaction de PCR a de plus en plus recours à la technologie de PCR en temps réel. La PCR en temps réel est une technique en système clos reposant sur la visualisation de la phase exponentielle de la réaction de PCR grâce à un fluorochrome spécifique de l'ADN ou une sonde oligonucléotidique fluorescente spécifique d'une séquence. Rappelons que les prélèvements pour la biologie moléculaires doivent être effectués dans des tubes à EDTA (2 tubes). Le génotypage des systèmes majeurs impliqués en médecine transfusionnelle à savoir : *MNS*, *Duffy*, *Kell*, *Kidd* et *Dombrock*. En dehors du système Rhésus qui constitue un cas compliqué et le système *ABO*, les cinq systèmes déjà cités entrent dans le terme « génotypage courant ». Le génotypage des systèmes *Duffy* et *Kidd* fait appel au PCR-en temps réel avec détection du polymorphisme par analyse des courbes de fusion sur light-cycler® et le génotypage du système *MNS* fait appel au PCR-allèle spécifique avec détection des produits de PCR par électrophorèse sur gel d'agarose 1%.

Parmi les indications majeures du génotypage, est la prévention des incompatibilités fœto-maternelles dues certains antigènes érythrocytaires : *RH1 (RhD)*, *RH4 (RhC)* et *KEL1 (Kell)*, qui peuvent entraîner des répercussions fœtales et néonatales sévères. Les méthodes de la biologie moléculaire permettent l'identification du phénotype du fœtus, d'abord sur des cellules du liquide amniotique et récemment à partir de l'ADN du fœtus présent au niveau du plasma maternel avec des concentrations de 3% à 5%, diminuant ainsi les risques sur le fœtus.

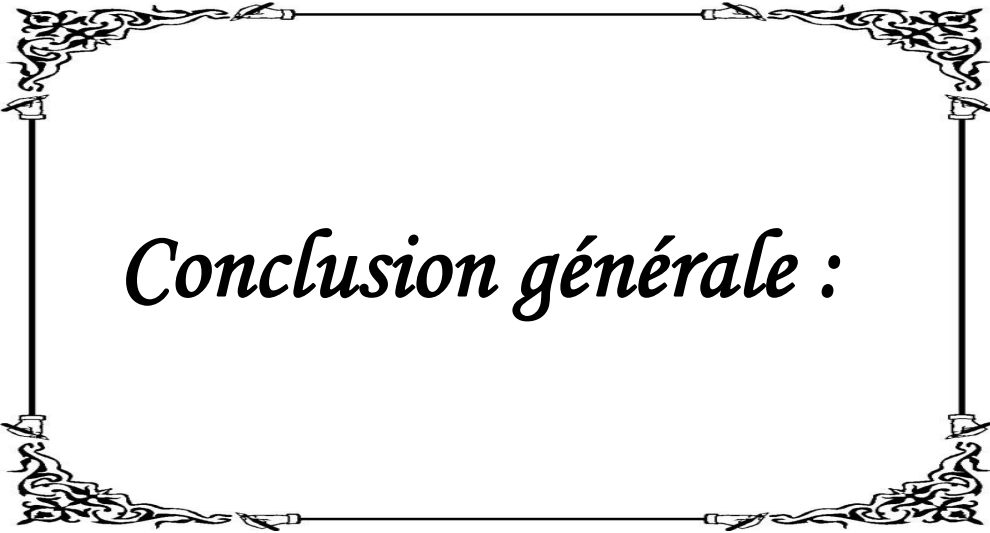
Grace à l'apport de la biologie moléculaire du système Rhésus, la diagnostique des variants du l'antigène **D** est devenu plus efficace, puis que la sérologie conventionnelle a été démontrée inefficace, surtout pour les antigènes **D**-partiel, **D**-faibles et **DEL**. Le **D**-négatif est autre exemple du système Rhésus ou l'apport de la biologie moléculaire apparait précieux, puisque ce phénotype seul a été rattaché à plusieurs mécanismes moléculaires dont la distribution dans la population est différente :

- ❖ Le crossing-over entre les deux séquences « Rhésus-boîte », qui est un mécanisme fréquent chez la population chinoise et européenne mais ne représente chez la population africain que 18% des mécanismes responsables du phénotype **D**-négatif. Cela aide de façon très importante dans la sélection des amorces pour le PCR d'amplification.
- ❖ La formation d'un gène hybride a-partir des exons du gène **RHD** et **RHCE**. Ainsi la technique la mieux adaptée pour ce mécanisme est le PCR-multiplex, dans laquelle deux régions ou plusieurs sont testées à la fois. Ce mécanisme est responsable du phénotype **D**-négatif chez les africains dans 18% des cas, mais dans 64% chez les européennes.
- ❖ La formation d'un pseudogène : **RHD ψ** . Rappelons que dans ce cas le gène est présent mais non fonctionnel suit à l'accumulation des mutations et des duplications, c'est le mécanisme le plus distribue chez les africains 66% et chez les africains-américains 24% et pour lequel il y a le choix de PCR-multiplex.

D'après ce qui précède, il apparait que l'origine du patient influence très fort dans le génotypage, ainsi le choix de la technique.

L'application des techniques de la biologie moléculaire dans les laboratoires de l'immunohématologie est devenue un outil indispensable, cela en parallèle avec la sérologie non seulement pour la pratique du génotypage, mais encore, les techniques moléculaires vont permettre de poser les réponses « affirmatives » et de diminuer le risque « élevé » des faux-positifs ou faux-négatifs.

Des études de future à-propos de développement d'une stratégie d'application du génotypage dans les hôpitaux et les laboratoires d'immunohématologie, notamment en termes de cout-efficacité constituent une démarche rationnelle vers une évolution des techniques de l'immunohématologie.



Conclusion générale :

Le flux d'information accumulés, en termes de systèmes de groupes sanguins, a bien évolué grâce à l'application des techniques très avancées de la biochimie et la biologie moléculaire.

Devant la diversité et le polymorphisme de groupes sanguins, il y a une panoplie de mécanismes moléculaires, dont le principal est le polymorphisme portant sur un seul nucléotide (SNP), qui code pour une substitution d'un seul acide aminé modifiant ainsi l'antigène et le phénotype, en fonction de la localisation génomique du SNP (exon, intron ou promoteur) qu'en résulte. À côté du SNP il y a la perte et l'insertion d'un nucléotide dans la séquence d'ADN. Beaucoup de changements peuvent avoir lieu au niveau de gène entier ou sur de longues séquences, c'est le cas de gènes hybrides et le pseudogène.

La sécurité immunohématologique présente «les groupes sanguins» en position d'un mot clé ainsi le phénotypage est un élément angulaire utilisant la sérologie dont la maîtrise des risques des erreurs n'est pas évidente. La connaissance de ces mécanismes, permet une meilleure approche vers la biologie de ces molécules, ainsi que l'application des techniques de la biologie moléculaire dans le domaine de l'immunohématologie.

L'appareillage de la biologie moléculaire est ultrasophistiqué nécessitant un coût de technicité assez élevé, les personnels travaillent avec, doivent avoir une base théorique solide de la biologie moléculaire de groupes sanguins, celle-ci permettra surtout un choix opérationnel de la technique en fonction du système recherché, et en fonction de l'origine ethnique du patient.

Des études « coût-efficacité » sont nécessaires pour la définition d'une stratégie d'application du génotypage à grande échelle, dans les services de l'immunohématologie.



RESUME

Titre : Approches aux mecanismes moleculaires du palymorphisme de groupes sanguins

Auteur : Rida ELYAMANI

Mots-clés : Groupes sanguins, Polymorphisme, phénotypes nuls, génétique moléculaires, phénotypes rares.

L'évolution des sciences biochimiques, la biologie moléculaire et l'application de ses techniques, au sein des services de l'immuno-hématologie, a permis l'acquisition et la construction d'une base de données à-propos des antigènes érythrocytaires et la description de leur polymorphisme. Repartis sur 3 niveaux différents selon des critères biologiques bien définis ces molécules biologiques décrivent les systèmes, on compte aujourd'hui 30 systèmes différents dont les bases génétiques sont bien élucidées, des collections qui sont au nombre de six, et la série 700 et 901. Une matrice antigénique de plus de 308 antigènes, ces molécules dont l'importance en médecine transfusionnelle, le greffe d'organe et chez la femme enceinte causant des maladies hémolytiques du nouveau-né, est cruciale, et la connaissance des différents phénotypes est capitale.

Les fréquences de distribution de ces antigènes sont très variées, ainsi que leur polymorphisme, décrivant des phénotypes et génotypes très distincts, entre des phénotypes normaux et communs et d'autres dits : « les phénotypes rares ».

A travers ce travail nous allons aborder une étude générale des systèmes de groupes sanguins, depuis l'historique de la découverte des premières molécules, en passant par la nomenclature adaptée à ces antigènes, on va encadrer la structure antigénique, la description des différents phénotype ainsi que la signalisation de l'implication clinico-biologique de chaque système. Nous allons détailler la génétique moléculaire de chaque système pour discuter les principaux mécanismes moléculaires mis en jeu dans le polymorphisme des groupes sanguins, ainsi faire le lien entre l'apparition de certains phénotypes (notamment les phénotypes nuls) et les changements du génome.

SUMMARY

Title: A Molecular mechanisms approaches of the blood groups polymorphisms.

Author: Rida ELYAMANI

Keywords: Blood groups, Polymorphism, Phenotypes nulls, Gene deletion, Rares phenotypes. Genotyping.

The blood groups are polymorphic antigens on the human red cell membrane, the knowledge of the biology of these molecules is essential in transfusion medicine and transplantation. The evolution of the biochemistry and the molecular biology allowed, the construction of the blood groups data, especially with the accomplishment of the genomic program sequencing (2003).

Today, around 308 antigens are identified, and subdivided on three levels, 30 systems, 12 collections and the series 700, 901. Many of these antigens are polymorphic, and knowledge of the molecular basis of this propriety, is important, it provides a means to predict blood group phenotypes from genomic testing with high degree of accuracy, this currently has many applications; the prevention of the new-born disease by determining exactly the phenotype of the fetus, or the identification of the blood group phenotype in the multiply transfusion patients, and others applications.

The stumbles of this work are a definition of the major mechanisms responsible for this polymorphism, through the majority represents single nucleotide polymorphism (SNP) encoding amino-acid substitution. Other mechanisms including the following: gene deletion, single nucleotide deletion, sequence duplication, non-sense mutations and intergenic recombination. Examples are taken from the major blood groups: ABO, Rh, Kell, Duffy and Kidd.

The importance of molecular knowledge is fundamental, give a chance to the application of molecular testing in the field of immune-hematology, which necessitates appropriate training and competency, to ensure that the high highly skilled staff has the appropriate knowledge background.

خلاصة:

العنوان: مقاربات للميكانيزمات الجزيئية لتعددية الأنماط في الفصائل الدموية

من طرف: رضى اليماني

الكلمات الأساسية: فصائل الدموية - تعدد التماثل - الوراثة الجزيئية - النمط السالب - الأنماط النادرة.

مكن تطور علوم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الجزيئية من تكوين مفاهيم أكثر شمولية حول الفصائل الدموية و إنتاج مجال لتطبيقات أوسع .

يقدر عدد الجزيئات المتواجدة على السطح الغشائي للكريات الحمراء بأكثر من 300 جزيئة يتم تقسيمها إلى 3 أقسام : الأنظمة , المجموعات ثم المتتاليات 700 و 901 , بحيث أن 30 من ان هذه الجزيئات تتوزع عند 90 من الساكنة . مما لاشك فيه أن أهمية هذه الجزيئات أساسية في طب التحاقن و زرع الأعضاء ,

تتميز هذه الجزيئات بتعدد الأنماط الخارجية و ذلك في الأساس يقوم على عدة الميكانيزمات وراثية على المستوى الجزيئي , و المتمثل خصوصا في التغيير الفردي للنيكلوتيد الواحد و الذي يترتب عليه تغير في حمض امني واحد, هذا بالإضافة إلى الطفرات الوراثية , التبادل الببصبغي و الضم صبغي مما يسهل عملية التنوع في المورثات و كذا المورثات الهجينة .

من خلال هذا البحث سوف نقوم بالتعريف للفصائل الدموية , على المستوى التاريخي و الاسمي , ثم سوف نتطرق إلى البيولوجيا الجزيئية لكل نظام لكي نناقش في الأخير أهم الميكانيزمات الجزيئية لعملية التنوع البيولوجي لهذه الجزيئات.



Bibliographie

- [1] **J.-J. Lefrère et P. Berche** : Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins *Transfusion Clinique et Biologique* 17, p : 2,3 (2010).

- [2] **T. Peyrard, P. Rouger** : Les nomenclatures de groupes sanguins érythrocytaires : *Transfusion Clinique et Biologique* 16, p : 389, 398 (2009).

- [3] **Prof : J.-D. Tissot. Dr. G.Canellini. et Dr. S.Waldvogel** : Immunohématologie, Bases de médecine transfusionnelle. Cinquieme edition mise à jour : Aout- 2011, p : 76, 77, 78.

- [4] **Jean-Pierre Cartron** : Biologie moléculaire et impact en médecine des groupes sanguins transfusionnelle: 49eme journee de la biologie clinique (2006). P : 16, 17, 18, 19.

- [5] **T. Peyrard, P. Rouger** : Génotypage des systèmes de groupe sanguin d'intérêt transfusionnel au CNRGS. I : les systèmes FY, JK, MNS : *Transfusion Clinique et Biologique* 16, p : 160, 162 (2009).

- [6] **Garratty G, Dzik W, Issit PD, Lublin DM, Reid ME**: Terminology for blood group antigens and genes – historical origins and guidelines in the new millennium: *Transfusion*, 40, 477-489 (2000).

- [7] **Daniels G, Cartron JP, Fletcher A, Garratty G, Henry S, Jorgensen J**: Report of the *international Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens*: *Vox.sang.*89, 193-6 (2001).

- [8] <http://ibgrl.blood.co.uk/ISBT%20Pages/ISBT%20Terminology%20Pages/Terminology%20Home%20Page.htm>. Site internet de l'International Blood Group Reference Laboratory.
- [9] **Pr. Messaoudi** : Cours : Immuno-hématologie : Hôpital Militaire .Rabat, 2009-2010.
- [10] **J. F. Schved** : *L'immunohématologie érythrocytaire* , Hematologie Janvier, 2-7 (2007).
- [11] *le Manuel du résident Hématologie II*. 2-27 (2009).
- [12] **J.Chiaroni, V.Ferrare, V Dattori et F. Roubinet** : *Groupes sanguins érythrocytaires* : EMC-Hématologie. 53-88 (2005).
- [13] **Simonin Iodice, Patrick Maisonnove, Edoardo Botteri, Maria Teresa Sandri**: ABO group and cancer : European journal of cancer. 3345-3347 (2010).
- [14] **Koichi Suzuki, B. Dupont**: ABO blood group alleles and genetic recombination: Legal Medicine, 76-81. (2005).
- [15] **Ranyard R, Charlton JP, Williamson J** : Transfusion: Annales francais d'anesthesie et de reanimation, p : 63-65 (2009)
- [16] **Laura.Dea** : Blood groups and red cell antigens: MD, 2-22. (2010).

- [17] **Daniels G, Poole J, De Silva M, Callaghan T, MacLennan S** : The clinical significance of blood groups antibodies: Transfusion Medecine, 10-22. (2002).
- [18] **Altern. E, Courbil R, Fabrigli P, Odent-Malaure H, Carrières J, Chartier M** : Metabolic and immunologic consequences of ABH secretor and Lewis subtype status Med Rev. p: 90-94. (2001).
- [19] **Ronchetti F, Villa MP, Ronchetti R, Bonci E, Latini L** : ABO/Secretor genetic complex and susceptibility to asthma in childhood, Eur Respir, p: 116-117, (2001).
- [20] **Le Pendu J, Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J** : ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer: APMIS p: 109 (2001).
- [21] **P. Rouger** : Influence des antigènes de groupes sanguins en transplantation : Transfusion Clinique et Biologique, 12 (2005).
- [22] **Moulds JM, Moulds. T**: Blood group associations with parasites, bacteria, and viruses Transfus Med Rev, p: 7-76. (2000).
- [23] **Jean-Jucques Lefrere et Jean-Francois Schved** : transfusion en Hematologie: serie : Medecine.JK. Sciences p : 23-29 (2001).
- [24] **Sadahiko Iwamoto, Rennie I, Rawlinson S** : Molecular aspects of Rh antigens: Legal Medicine 81-88. (2005).

- [25] **Wagner FF, Frohmajer A, Ladewig B, Eicher NI:** D alleles express distinct phenotypes. *Blood*, p: 708-710. (2000).
- [26] **Wagner FF, Gassner C, Muller TH, Schonitzer D:** Molecular basis of weak D: *Blood*, p: 93-96. (1999).
- [27] **Wagner FF, Gassner C, Muller TH, and Schonitzer. D :** Three molecular structures cause rhesus D category VI phenotypes with distinct immunohematologic features: *Blood* p: 91-94 (1998).
- [28] **Nicolas V, Le Van Kim C, Gane P, Birkenmeier C, and Cartron JP:** RhAG/ankyrin-R, a new interaction site between the membrane bilayer and the red cell skeleton is impaired by Rh (null)-associated mutation: *Biol Chem*, p: 278. (2003).
- [29] **Chérif-Zahar B, Le Van Kim C, Rouillac C :** Organization of the gene (RHCE) encoding the human blood group RhCcEe antigens and characterization of the promoter region: *Genomics*, p: 19-21. (1994).
- [30] **Willy A. Flegel, Fabrigli P, Odent-Malaure H :** Molecular genetics and clinical applications for RH: *Transfusion and Apheresis Science*: p: 44 -47. (2011).
- [31] **L. Mannessier, Nathalie Ruvoën, Monique Clément, Jacques Le Pendu :** *Transfusion clinique et biologique*. p: 259-262. (2009).

- [32] **Suto Y, Ishikawa Y, Hyodo H, Uchikawa M:** Gene organization and rearrangements at the human rhesus blood group locus revealed by fiber-FISH analysis: Hum Genet, p : 106 (2000).
- [33] **Revisited Lennart Lögberg, Marion E. Reid, and Teresa Zelinski:** Human Blood Group Genes 2010: Chromosomal Locations and Cloning Strategies, Transfusion Medicine Reviews, Vol 25, No 1 (January), p: 175-178. (2011).
- [34] **Anne Toivanen a, Eveliina Ihanus a, Minna Mattila:** Importance of molecular studies on major blood groups Inter cellular adhesion molecule-4, a blood group antigen involved in multiple cellular interactions, Biochimica et Biophysica Acta. p: 113-119. (2008).
- [35] **Agre P, Cartron JP:** Molecular biology of Rh antigens: Blood, p: 78-82 (1991).
- [36] **J. F. Schved, Lee KH, Woo BH, Christiani DC:** L'immunohématologie érythrocytaire: Hematologie, Janvier p: 43-6 (2007).
- [37] **J. P. Cartron, Y. Colin:** Structural and functional diversity of blood groups antigens: Transfus Clin Biol, p: 167-169. (2001).

- [38] **Mitsunobu Tanaka, Junko Takahahi, Fumiya Hirayama, Yoshihiko Tani:** High-resolution melting analysis for genotyping Duffy, Kidd and Diego blood group antigens: Legal Medicine, p: 13-15. (2011).
- [39] http://www.futura-sciences.com/fr/definition/t/genetique-2/d/polymorphisme-genetique_2496/ .
- [40] <http://dictionary.sensagent.com/polymorphisme+g%C3%A9n%C3%A9tique/fr-fr/>.
- [41] **Geoff Daniels, Domino SE, Hurd EA:** The molecular genetics of blood group polymorphism Transplant Immunology, p: 143-153. (2005).
- [42] **Jack.j.Pasternak, Wiley-Liss:** An introduction to human molecular genetics: Mechanisms of inherited diseases, second edition, p: 153-166 (2005).
- [43] **Robert Schleif, The Johns :** Genetic and molecular biology: second edition, , Hopkins University Press Baltimore and London, p: 399-401. (2000).
- [44] **Gregory A. Denomme, F. Dall'Olio, G. Di Stefano, F. Minni:** Molecular basis of blood group expression: Transfusion and Apheresis Science, p: 53-63. (2011).

- [45] **Storry JR, Olsson ML**: Genetic basis of blood group diversity, Journal of heamatology, p: 126 (2004).
- [46] **Neil D. Avent** : Large scale blood group genotyping Transfusion Clinique et Biologique. p : 43-45. (2007).
- [47] **Yu LC, Twu YC, Chou ML, Chang CY, Wu CY**: Molecular genetic analysis for the B(3) allele: Blood, p: 53 (2002).
- [48] **RHD gene deletion occurred in the Rhesus box**: Wagner FF, Flegel WA, Blood, p: 95-96 (2000).
- [49] **Daniels G, Parazzini F, di Cintio E**: Molecular blood grouping: Vox Sang, p: 11-13. (2004).
- [50] **Martinez-Arias R, Calafell F, Mateu E**: Sequence variability of a human pseudogene: Genom Res, p: 112 (2001).
- [51] **DNA polymorphisms and haplotypes in the 50-upstream region of the ABO blood group gene**: Tatsuyuki Okiura a, Hiroaki Nishimukai a, Koji Nishimura, Chitoshi Orimoto, and Yasuo Fukumori: Legal Medicine p: 8. 2006.
- [52] **Willy A. Flegel, Menacker F, Kirmeyer S** : Molecular genetics and clinical applications for RH: Transfusion and Apheresis Science. P: 53-63. (2011).

- [53] **Caroline Le Van Kim , Yves Colin 1, Jean-Pierre Cartron:** Rh proteins: Key structural and functional components of the red cell membrane: Blood Reviews, p : 20-24, (2006).
- [54] **William P. Sheffield, Alan Tinmouth, and Donald R. Branch:** Blood Group Biochemistry: A Canadian Blood Services Research and Development Symposium: Transfusion Medicine Reviews, Vol 19, No 4 (October), p: 203-223. (2005).
- [55] **Yu LC, Twu YC, Chang CY:** Molecular basis of the Kell-null phenotype: a mutation at the splice site of human KEL gene abolishes the expression of Kell blood group antigens, Biol Chem, p: 276-277. (2001).
- [56] **Cartron JP. J Biol Chem,** p : Characterization of the gene encoding the human Kidd blood group/urea transporter protein: Evidence for splice-site mutations in Jknull individuals: 278 (1998).
- [57] **T. Peyrard , B.-N. Pham, P.-Y. Le Pennec, P. Rouger :** Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique :, Transfusion Clinique et Biologique, p : 109-119. (2008).
- [58] **Daniels GL, Anstee DJ, Cartron JP, Dahr W** International society of blood transfusion working party on terminology for red cell surface antigens:, Vox Sang, p: 78 (2001).

- [59] [www.genome.gov /11511175/](http://www.genome.gov/11511175/) National Human Genome Research Institute.
- [60] **Yazer MH, Blajchman MA, DiTomasso J, Denomme GA**: Sequence analysis in a family with weak expression of blood group: Transfusion p: 44. (2004).
- [61] **Ridwell K, Suppr NK, Laguda B, MacGeoch C, Avent ND** : Isolation of cDNA-clones for a 50 kDa glycoprotein of the human erythrocyte membrane associated with Rh blood-group antigen expression :, Biochem . Journal, p: 287, (1992).
- [62] **Denomme GA, Flegel WA** Applying molecular immunohematology discoveries to standards of practice in blood banks:, Transfusion, p: 48, (2008).
- [63] **Klapper E, Zhang Y, Figueroa P, Ness P, Stubbs J, Abumuhor I**: Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service:, Transfusion, p:168 (2009).
- [64] **Human Blood Groups**, second edition, Oxford'Blackwell science, p: 178-183. (2002).
- [65] **The Blood Group Antigen Facts Book**, second edition, London' Academic Press, p: 193-201. (2004).

- [66] **Denomme GA** : The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens; Transfusion Med Rev, p : 203-233 (2004).
- [67] **Reid ME, Mohandas N, Semin Hematol** Red cell blood group antigens: structure and function; p: 41-49. (2004).
- [68] **L. Mannessier**, Suivi de l'allo-immunisation foeto-maternelle : Transfusion Clinique et Biologique, p : 10-16. (2003).

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**مقاربات للميكانيزمات الجزيئية
لتعددية الأنماط في الفصائل الدموية**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: رضى اليماني

المزاد في 18 أبريل 1984 ببوعرفة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فصائل الدموية – تعدد التماثل – الوراثة الجزيئية – النمط السالب – الأنماط النادرة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: مجيد بنكيران

مشرف

أستاذ في علم الدم

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة مسعودي

أعضاء

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: محمد شقور

أستاذ مبرز في علم الدم

السيدة: سناء بوحسين

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية