



*Année universitaire
2019-2020*

Groupes sanguins

Module d'Hématologie
4eme ANNEE MEDECINE

Dr A. ADDA

*Maitre assistante en
Hémobiologie-Transfusion
sanguine*

adda.affaf@univ-oran1.dz

Systeme ABO

I. Definition:

Le système ABO se définit par la présence ou l'absence des Ag A et/ou B à la surface des hématies, et la présence « régulière » dans le plasma d'agglutinines « naturelles » anti-A et anti-B correspondant aux antigènes absents des hématies.

L'Ag H est le précurseur des Ag A et B. ces Ag sont de nature glucidique et représentent les sucres terminaux des chaînes latérales glucidiques des GP et glycolipides.

Le terme ABO est une combinaison des trois lettres utilisées pour définir les trois groupes initialement décrits dans ce système : A, B et O auxquels s'est ensuite ajouté le groupe AB.

Système 001 dans la nomenclature internationale .

II. Etude immunologique:

A. Etude des Antigènes :

1. Ontogénèse et distribution :

Les Ag du système ABO sont présents avant même la différenciation du tissu hématopoïétique, dès les premières semaines de vie foetale les Ag A, B et H sont développés dans de nombreux tissus endothélial et épithélial (5ème semaine : Ag ABH sont développés sur l'endothélium cardiovasculaire, 8ème semaine : Ag ABH sont retrouvés au niveau des cellules épithéliales du tube digestif et le tractus respiratoire).

Chez le nouveau né d'environ 10 jours, les Ag ABH sont retrouvés dans le plasma.

Les Ag ABH sont largement répondus ; ils sont dits ubiquitaires, on les retrouve surtout sur les hématies, les leucocytes et les plaquettes et au niveau de tous les autres tissus sauf le tissu conjonctif, le SNC et le foie.

On les retrouve aussi dans les sécrétions s/f soluble (caractère sécréteur) : salive ; urine, sueur, lait...

2. Phénotypes ABO :

a. Phénotypes ABO courants :

➤ **Les groupes sanguins ABO** sont définis par les Ag présents sur la membrane des GR, ces Ag sont détectés par leur Ac spécifiques qui agglutinent les GR qui les portent. Ainsi 2 Ag A et B sont reconnus sur les hématies humaines, selon la présence ou l'absence de ces deux Ag, on définit 4 groupes A, B, O (absence d'Ag A et B, possédant une grande quantité de substance H qui représente le substrat antérieur non converti), et AB.

➤ **Sous groupes A : A1 et A2**

80% des individus du groupe A sont A1 et 20% sont A2.

Un AC anti A reconnaissant les déterminants communs à toutes les hématies A.

La différence entre A1 et A2 est à la fois :

Quantitative : le nombre d'épitopes A1 (1M environ) est supérieur au nombre d'épitopes A2 (2 10⁵ à 2.5 10⁵).

Qualitative : l'enzyme A2 a la capacité de convertir le substrat de type 1 et 2 seulement, alors que l'enzyme A1, en plus des types 1 et 2 convertit le substrat de type 3 et 4.

b. Phénotypes rares :

➤ **Sous groupe A rares :**

A intermédiaire :

Possède certaines propriétés de A1 et de A2, la réactivité A est normale (comme GR A1) et la réactivité H est forte (comme GR A2), ce phénotype s'observe plus fréquemment dans la population noire.

A faible :

Les hématies A faibles ont une réactivité inférieure à celle des sujets A2 normaux (A3, Aend, Ax, Am, Ay, Ael).

➤ **Sous groupe B rares :**

B faible (B3, Bx, Bm, Bel, Bmos).

➤ **Phénotype Cis AB :**

Tout se passe comme si les gènes A et B, au lieu d'être en position « trans », c'est à dire situés chacun sur un des chromosomes d'une même paire étaient situés côte à côte sur un même chromosome donc en position « cis ».

Auparavant, on pensait que ce phénotype était le résultat d'un crossing-over intra génique entre les gènes A et B normaux, mais la biologie moléculaire a affirmé que ce phénotype était le produit d'une double mutation ponctuelle du locus AB conduisant à la synthèse d'une protéine capable de présenter à la fois une activité A et une activité B.

➤ **phénotype Bombay :**

Décrit pour la première fois en 1951 chez un indien de Bombay, il est appelé receveur dangereux et appartient au s/groupe O.

Ce phénotype correspond à la présence de 2 gènes h inactifs, Il se définit par les caractères suivants :

- Absence d'Ag H érythrocytaire.
- Absence d'Ag A et B érythrocytaires.
- Absence de la substance H dans la salive même chez les sujets sécréteurs.

- Présence dans le sérum d'anti A, anti B, et anti H.
- Les enzymes A et B peuvent être identifiés dans les GR et dans le sérum lorsque le sujet est génétiquement A ou B mais pas d'enzyme H, d'où l'appellation Oh, Oh A, Oh B.

3. Sécrétion des substances ABH :

a. Les cellules sécrétrices :

Les principales cellules sécrétrices sont les cellules muqueuses (glandes salivaires) et les érythroblastes, dont les voies de synthèses sont différentes.

Au niveau des muqueuses les Ag sont des glycoprotéines solubles : la substance Lewis' (gène Lewis) les substances H puis A et B (gène sécréteur Se).

Au niveau de l'érythroblaste les Ag érythrocytaires st de nature glycolipidique ou glycosphingolipidique : systèmes Hh et ABO. Le système Se se et Le le sont inactifs dans l'érythroblaste.

b. Les systèmes :

➤ Système sécréteur « Se se » :

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).

La capacité de sécrétion des antigènes A, B et H est contrôlée par le gène FUT2 (Se) qui est localisé sur le chromosome 19 et qui code une autre $\alpha(1,2)$ fucosyltransférase assurant la synthèse des substrats H. Les gènes du locus ABO contrôlent, comme dans l'érythrocyte, la synthèse des antigènes A et/ou B à partir de l'antigène H.

L'allèle Se est présent chez 80 % des individus dits « sécréteurs ». Les individus qui sont « non sécréteurs » (20 %) possèdent un allèle inactif en double dose (délétion ou substitution G428A : allèle se428) au locus FUT2. La quantité de substances ABH sécrétée est variable, elle est bien développée à la naissance et les différences quantitatives érythrocytaires décrites entre A1 et A2 sont aussi retrouvées au niveau salivaire.

➤ Système « Hh » :

Représenté par l'allèle « H » de grande fréquence, qui produit l'enzyme H (FUT I) = 2α -L fucosyl transférase qui élabore la substance H substrat de A et de B, et par l'allèle « h » amorphe ne produisant pas d'enzyme, sa présence en double dose rend compte du phénotype « Bombay ». Le gène est localisé sur le chromosome 19 en 19q13.3.

➤ Système Lewis :

Le système Lewis n'est pas un système de groupe sanguin mais un système de sécrétion, voire un système tissulaire. La transférase Lewis FUT3 (α 1, 3/4 Fucosyl transférase) produit des substances de

groupe solubles sous formes de glycoprotéines dans la salive et de glycosphingolipides dans le plasma. Ces dernières sont adsorbées secondairement sur la membrane des hématies.

B. Etude des Anticorps ABH :

Tous les sérums humains contiennent de manière absolument constante l'AC ou les ACs correspondants à l'Ag ou aux Ag A et B absents du GR, on a donc qualifié ces ACs de naturels.

Et sous l'influence des stimulations supplémentaires de l'environnement parfois expérimentales, les ACs ABH sont acquis, on les qualifie d'ACs immuns car n'apparaissent qu'après stimulations.

1. Les Anticorps naturels :

Ils peuvent être de deux types: Ac réguliers et Ac irréguliers.

a. AC Réguliers :

Ils sont présents de façon constante sauf chez le Nné qui ne dispose pas de ces AC à la naissance, ils apparaissent spontanément entre 3 et 6 mois :

- Anti A chez les sujets B, anti B chez les sujets A, anti A, anti B et anti AB (il existe un AC qui semble reconnaître une structure commune aux deux Ag) chez les sujets O.
- Anti H chez les sujets Bombay.

b. AC irréguliers :

Ils sont présents de façon non constante

- Anti A1 : le plasma /sérum des sujets B et O contient un mélange d'anti A et d'anti A1, ce dernier est aussi présent chez 2 à 5 % des sujets A2 et chez 20 % des sujets A2B.
- Anti A : des sujets A faibles.
- Anti H chez les sujets autres que Bombay de certains sujets A1 ou A1B.
- Ces AC sont principalement des IgM, mais également des IgG et IgA.
- AC agglutinant en milieu salin (Na Cl 0.15 M).
- Plus Actifs à + 4°C qu'à 37°C.
- Ils n'ont pas de pouvoir hémolysant.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- 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.

2. Les AC Immuns :

Ils se développent suite à une exposition à des Ag portés par les hématies (éventuellement les plaquettes), lors de grossesse et/ou transfusion ou suite à une hétéro immunisation (vaccins).

Ce sont des IgM lors de la réponse immune primaire, puis des IgG lors de la réponse immune secondaire (traversent la barrière placentaire).

- Les AC immuns sont inconstants.
- Ce sont des immunoglobulines de classe IgG mais peuvent être un mélange IgG + IgM
- AC non agglutinant en milieu salin.
- Actif à 37°C.
- Ils sont hémolysant .
- Thermostables (résistent à la chaleur 1h à 63°C).
- Leur affinité pour l'Ag homologue et très hétérogène.

3. Les autoAC :

Les autoAC à spécificité anti A ou anti B sont rares, ils sont mis en évidence par le test de coombs direct positif et par absorption et élution sur les GR du sujet.

Il s'agit d'agglutinines froides, IgM semblables aux autoAC anti I.

III. Etude biochimique :

A. Nature des Ag et structure des oligosaccharides précurseurs :

Les déterminants A, B, et H sont de nature glucidique, ils représentent les sucres terminaux des chaînes glucidiques des glycoprotéines et glycolipides. Les études biochimiques ont montré l'existence de 6 types de chaînes précurseurs. Les chaînes faisant partie intégrante de la membrane érythrocytaire sont principalement de type 2, alors que celles qui sont présentes dans les liquides biologiques sont de type 1.

La chaîne h est le précurseur de la chaîne H, laquelle est obtenue par addition d'un fucose dépendant d'une transférase codée par le chromosome 19, indépendant du système ABO. Cette chaîne H est le substrat des transférases A et B.

Type 1 : Gal β 1-3 Glc NAc β 1-R (radical qui fixe le déterminant antigénique à la mb des C)

Type 2 : Gal β 1-4 Glc NAc β 1-R

Type 3 : Gal β 1-3 Gal NAc α 1-R

Type 4 : Gal β 1-3 Gal NAc β 1-R

Type 5 : Gal β 1-3 Gal β 1-R

Type 6 : Gal β 1-4 Glc β 1-R

Glc NAc: N acetyl glucosamine.

Gal NAc: N acetyl galactosamine.

B. Biosynthèse des Ag ABH :

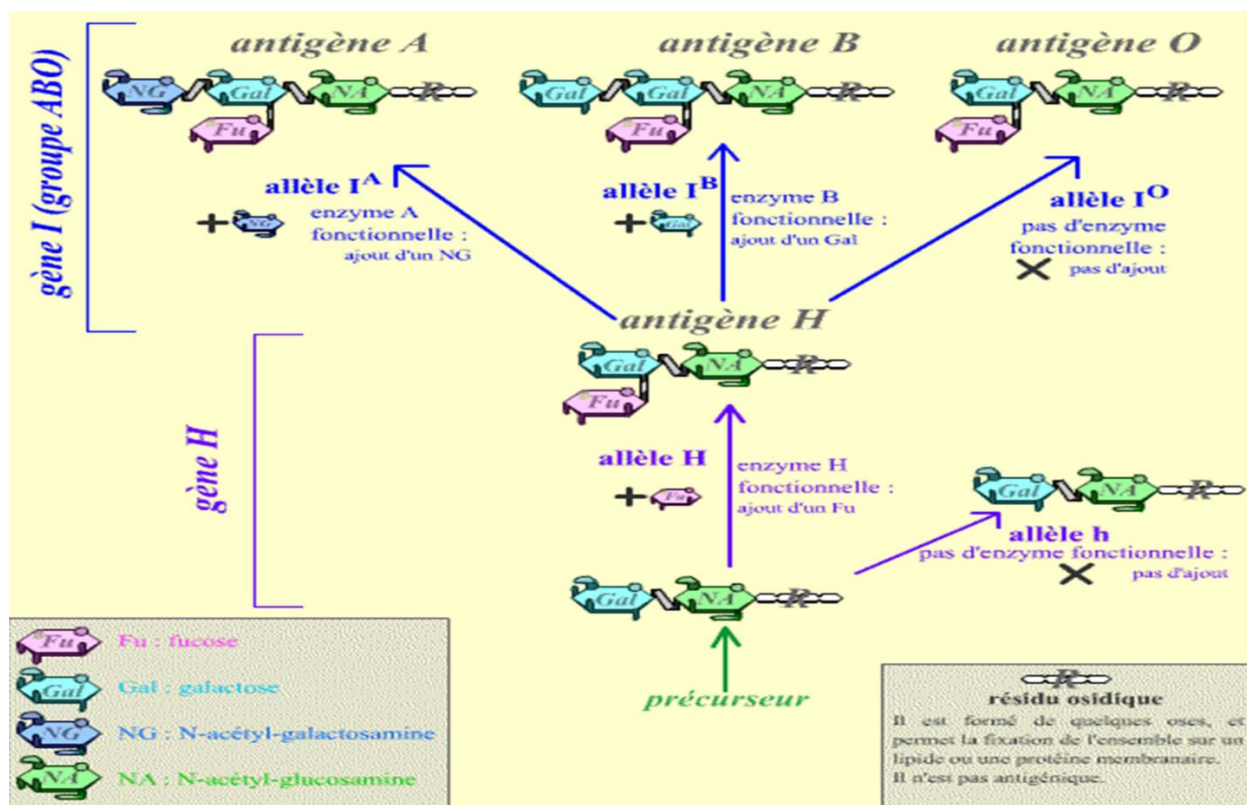
La synthèse des Ag ABH se déroule dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi, elle comporte trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

-L'étape d'initiation est représentée par la fixation du premier motif monosaccharidique sur la molécule protéique ou lipidique.

-L'étape d'élongation est caractérisée par l'adjonction successive et répétée du motif Gal β 1-4 GlcNAc β 1-3.

-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 cités précédemment.

Dans le tissu érythroïde, la plupart des déterminants A, B et H sont composés d'oligosaccharide de type 2.



L'étape subterminale est caractérisée par l'addition d'un fucose sur ces précurseurs : 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 (FUT1) codée par le gène FUT1 (H) qui est localisé sur le chromosome 19 et présent chez 99,9 % des individus.

Enfin en fonction du génotype ABO : sujet a 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 un gène A et/ou B : les glycosyltransférases interviennent : L' α (1,3) N-acétylgalactosaminyl-transférase codée par l'allèle A2 catalyse la synthèse de l'antigène A par fixation d'une N-acétylgalactosamine sur le carbone 3 du galactose des déterminants H de type 2 et de type 4. Si l'allèle A1 est présent, l'enzyme aura la capacité de convertir également les substrats H de type 3 répétitifs supports de l'antigénécité A1. L' α (1,3) galactosyltransférase codée par l'allèle B catalyse la fixation d'un galactose et aboutit à la formation de l'antigène B.

IV. Etude moléculaires:







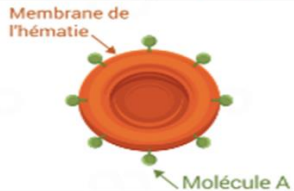
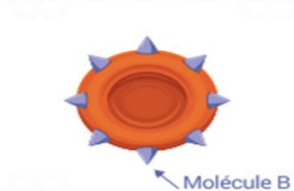
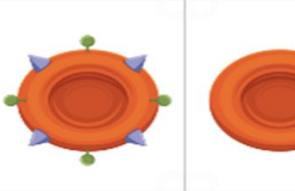

A. Etude du gène ABO :

La transmission du groupe sanguin dans le système ABO est héréditaire selon le mode mendélien.

Le locus ABO se trouve sur la partie terminale du bras long du chromosome 9 (q34.1-q34.2) sur 2 loci homologues.

Sur chacun des Ch 9, 3 gènes(allèles) sont possibles; A, B, et O, ce dernier est un gène silencieux qui ne modifie pas la substance de base H

les gènes A et B sont exprimés de manière codominante lorsqu'ils sont tous les 2 présents, donc les sujets du groupe O sont obligatoirement homozygotes ; tandis que ceux du groupe AB sont hétérozygotes, les sujets Bombay sont dépourvus du gène H que tous les autres possèdent.

Paire de chromosome n°9						
Aspect des hématies						
Groupe sanguin de l'individu	A	B	AB	O		

Droits Réservés

B. Etude des gènes H et sécréteur :

Le locus « H » et « Se » sont étroitement liés au niveau du Ch 19.

Ces deux gènes codent pour une α (1-2) fucosyl transférase distincte : gène H (FuT 1), gène Se (FuT 2)

La synthèse de la substance H est liée à l'action d'une α 1-2 fucosyltransférase codée par le gène FUT1.

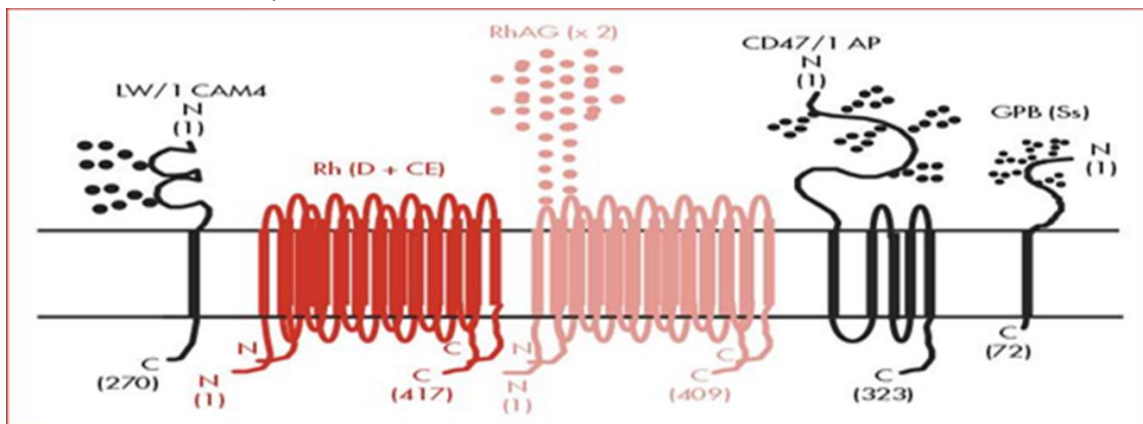
Le gène Se ou FUT2 code pour la synthèse d'une α 1-2 fucosyltransférase ayant pour substrat préférentiel les chaînes précurseurs de type 1 (h), ce système est initialement lié à la biosynthèse des Ag Lewis.

SYSTEME RHESUS

C'est le système de groupe sanguin le plus complexe. Bien que 48 antigènes soient définis à ce jour, cette liste ne reflète pas complètement la diversité sérologique de ce système car elle ne prend pas en compte la variabilité qualitative et/ou quantitative de l'antigène D.

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 les antigènes C ou c et E ou e (RH2, RH4, RH3, RH5). D'un point de vue fonctionnel, cette molécule paraît plus particulièrement impliquée dans des fonctions de transport transmembranaire.



“complexe Rh” formé de l'association des protéines Rh (D et/ou CE), RhAG (Rh associated glycoprotein), LW (ICAM-4), CD47 (IAP) et glycophorine B (GPB).

Les Antigenes du systemes Rhesus :

Ag Rhésus ou D:

L'hérédité de D, est considéré isolément de celle de tout facteur de groupe.

Il existe deux allèles : D et d

- D est un gène dominant permettant l'élaboration des déterminants antigéniques (D)

- d est un gène amorphe dont le produit est non encore identifié.

D est un caractère dominant. Ceux qui ne le possèdent pas (ou "Rhésus négatifs") sont des homozygotes récessifs (dd).

	homozygote	Heterozygote
Rh+	DD	Dd
Rh-	dd	

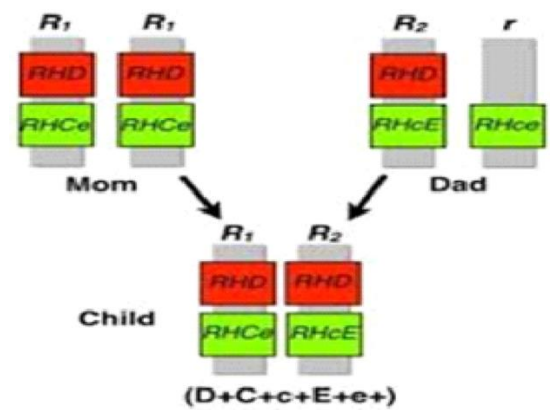
Autres antigènes du système Rhésus:

Fisher et Race proposaient un système de 05 Ag.

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.

Les Ag C,c et Ee sont dits antithétiques car l'absence de l'un exige la présence de l'autre.



Phenotypes particuliers:

➤ Antigène Du ou D faible

Les hématies Du sont à considérer comme RHESUS POSITIF

Il s'agit en fait d'une expression affaiblie de l'antigène D, qui est par ailleurs normal et dont le pouvoir immunogène est conservé.

Dans 3 circonstances, il est important de disposer de techniques suffisamment sensibles pour révéler cette caractéristique.

- Les femmes enceintes Du: Sont Rhésus positif, et la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par gammaglobulines n'est pas nécessaire.
- Les nouveaux-nés : Un enfant Du (donc Rhésus positif) né d'une mère Rhésus négatif.
- Les donneurs de sang : Les techniques de groupage doivent permettre de détecter les individus Du, qui sont donc Rhésus positif.

Les anticorps du système RH :

Essentiellement nés de l'alloimmunisation (transfusionnelle ou foeto-maternelle)

Dans 95% des cas, il s'agit d'une immunisation à l'antigène D.

L'immunisation aux autres antigènes Rhésus est moins fréquente, elle survient surtout chez les poly transfusés.

Ordre d'immunisation :D>E>c>C>e.

Deux types d'Ac peuvent être rencontrés, pouvant exister dans le même sérum.

- Les Ac complets agglutinant les globules rouges en milieu salin apparaissent au début de l'allo-immunisation et sont peu durables. Ce sont des Ig M (ne fixent pas le complément, incapables de traverser la barrière placentaire).

- Les Ac incomplets, apparaissent habituellement au cours de l'immunisation après les anticorps complets et persistent longtemps. Ce sont des Ig G (optimum thermique est à 37°, ne provoquent pas d'agglutination des GR en sérum physiologique).

Systeme Kell

Le système Kell comporte cinq groupes d'antigènes antithétiques et des antigènes associés.

Ces Ag sont exprimés sur la glycoprotéine Kell codée par le gène KEL localisé sur le chromosome 7.

Certains sont considérés comme des antigènes de grande fréquence (Les antigènes antithétiques K (KEL1) et k (KEL2) ne diffèrent que par la substitution d'un seul aa).

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.

SYSTEME DUFFY

Comporte cinq antigènes exprimés sur la glycoprotéine DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines) codée par le gène FY, localisé sur le chromosome 1.

Les deux antigènes Fya (FY1) et Fyb (FY2) déterminent les trois phénotypes suivants ; Fy(a+b-), Fy(a-b+) et Fy(a+b+)

L'antigène Fy3 (FY3) est un antigène de grande fréquence présent chaque fois que Fya et/ou Fyb sont présents.

La majorité des anticorps de ce système sont nés d'allo-immunisation transfusionnelle.

SYSTEME LEWIS

Le système Lewis n'est pas un système de groupe sanguin au sens strict du terme, mais un système de sécrétion, voire un système tissulaire. La transférase Lewis produit essentiellement des substances de groupe solubles sous formes de glycoprotéines dans la salive et de glycosphingolipides dans le plasma. Ces dernières sont adsorbées secondairement sur la membrane des hématies.

Les antigènes Lea (LE1) et Leb (LE2) définissent 03 phénotypes 20 % de Le(a+b-), 70 % de Le(a-b+) et 10 % de Le(a-b-). (population européenne). Le phénotype Le(a+b+), est rare.

L'anti-Lea est fréquent ; il est parfois actif à +37 °C. Il est élaboré par les sujets Le(a-b-) sécréteurs. L'anti-Leb, plus rare, est développé par les sujets Le(a-b-) non sécréteurs.

SYSTEME MNS

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.

Les anti M et anti N présentent peu d'intérêts cliniques bien que de rares cas d'anti M de type IgG à titre élevé étaient rapportés causant mort fœtale et exsanguinotransfusion.

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.

SYSTEME KIDD

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.

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+).

Les anticorps anti-Jka et anti-Jkb sont relativement rares et souvent retrouvés au sein de mélanges d'autres anticorps. Ces anticorps peuvent être responsables de réactions transfusionnelles sévères.