

## Les systèmes des groupes érythrocytaires.

### I\ Le système A,B,O et les systèmes associés (H-h, Se-se, et Lewis LE).

#### A\ Découverte du système ABO.

La découverte de ce premier système érythrocytaire remonte à 1900 et a été réalisée par Karl Landsteiner.

Le système rhésus fut découvert en 1939.

Environ, une vingtaine de groupes érythrocytaires ont été identifiés.

**Un système de groupe est un ensemble d'antigènes allotypiques, génétiquement dépendant les uns des autres.**

Landsteiner a observé la formation d'agglutinats quand il mélangeait les globules rouges de certains individus avec le sérum d'autres individus → Il y a existence, dans le sérum, d'anticorps (agglutinines) qui reconnaissent certaines constituants exprimés sur les hématies de certaines autres individus.

→ Finalement, on a des variations de structures entre les individus qui sont reconnues par des anticorps.

→ Quatre groupes majeurs sont liés à l'existence de deux types d'antigènes érythrocytaires (A et B).

Phénotype	Génotype	Ag Globulaire	Ac Sérique	Fréquence
A	AA ou A/O	A	Anti B	45%
B	BB ou B/O	B	Anti A	9%
AB	AB	AB	_____	3%
O	OO	(H)	Anti A et anti B	43%

Chaque individu, dans son sérum, possède des anticorps (naturellement) héma-agglutinant spécifiques du ou des antigènes qu'il ne possède pas.

#### B\ Le système associé Hh - Se se.

Les individus du groupe O (absence de A et de B sur les globules rouge) expriment un antigène spécifique qualifié d'antigène H. Cet antigène est le précurseur des antigènes A et B (c'est le substrat de produits des gènes des allèles A et B). H sera transformé en A ou en B.

H est reconnu spécifiquement par des anticorps naturellement présents dans le sérum de certains sujets des groupes A ou AB (les sous-groupes A1 ou A1B), ou encore, dans le sérum de rares individus ayant un *phénotype de groupe* « Bombay ».

Les individus de ce groupe « Bombay » sont des individus n'ayant ni l'antigène A, ni l'antigène B, mais qui peuvent transmettre les antigènes A ou B à leur descendants et qui n'expriment pas sur leurs hématies l'antigène H : ils ont l'anticorps anti-H.

L'expression de ces antigènes (A, B et O) ne se limite pas aux globules rouges : de nombreux autres types cellulaires les expriment (les lymphocytes B et T, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les cellules épithéliales [muqueuses respiratoires, digestives, de la peau]).

Ces antigènes A, B et H se présentent sous deux formes : membranaire (ancrée dans la membrane) ou soluble (dans les sécrétions de muqueuses dont digestives).

L'expression tissulaire de ces deux formes d'antigène (membranaire et soluble) est sous le contrôle d'un couple de gènes étroitement liés : le couple Hh - Se se.

h et se sont des allèles silencieux et donneront la forme inactive de l'enzyme.

H et Se codent pour une même protéine (enzyme : 2 $\alpha$ -L-Fucosyl-Transférase). Ces deux gènes ont une expression tissulaire différente :

- H est principalement exprimé dans les tissus d'origine mésodermique et ectodermique (peau, cellules endothéliales, cellules sanguines...)
- Se est fortement exprimé dans les dérivés endodermiques (glandes salivaires, cellules épithéliales des muqueuses respiratoires et digestives).

→ Le système Hh est monomorphe car plus de 99% des individus expriment l'allèle H. L'allèle h donne le phénotype bombay.

→ Le couple Se se est dimorphique : 80% des individus sont Se (individus sécréteurs, dans la salive ...) les 20% restant sont se et ne sécrètent pas.

## C\ Nature biochimique et biosynthèse des antigènes ABH.

Les antigènes A, B et H sont constitués par des chaînes oligo-saccharidiques liées soit à une chaîne polypeptidique, soit à un glyco-sphingolipide, ce qui permet, dans ce dernier cas, un attachement à la membrane des cellules.

Les chaînes oligo-saccharidiques présentent en commun, et en bout de chaîne, un disaccharide terminal (de base) pouvant définir deux types de chaînes. On aura un N-Acétyle-Glucosamine relié à un galactose.

La chaîne de type 1 présente une liaison en 1→3 et prédomine dans tous les tissus d'origine endodermique.

La chaîne de type 2 présente une liaison en 1→4 et se trouve seulement dans les tissus ectodermiques et mésodermiques.

La spécificité antigénique (A, B ou H) est déterminée par la nature du type de radical glucide greffé sur le galactose du disaccharide terminal.

Pour la spécificité H : il y a addition de L-Fucose sur le carbone 2 du  $\beta$ D-galactose.

Pour la spécificité A : il y a addition de N-Acétyle-Galactosamine sur le carbone 3 du  $\beta$ D-galactose de la substance H.

Pour la spécificité B : il y a addition de  $\alpha$ D-galactose sur le carbone 3 de la substance H ( $\beta$ D-galactose).

La biosynthèse de ces substances de groupe est sous le contrôle de deux gènes indépendants (glycosyl-transférase).

Le premier gène, pour la substance H donne l'enzyme 2aL-Fucosyl-Transférase.

Dans le cas du second gène, la substance H va être le substrat de l'activité Glycosyl-Transférase de ce second gène (dont il existe trois allèles) :

- pour A : l'enzyme N-Acétyl-GalactosAminyl-Transférase donnera la substance A (l'antigène).
- Pour B : l'enzyme aD-Galactosyl-Transférase donne l'antigène B.
- Pour O : l'allèle est silencieux et donne une protéine sans activité enzymatique.

## D\ Les sous-groupes.

Plusieurs sous-groupes ont été caractérisés.

### 1\ Le sous groupe A1 ou A1B.

Ce sous groupe est caractérisé par l'expression d'une antigénicité particulière reconnue par les anticorps antiA1 (de certains sujets B). Cette antigénicité est conditionnée par une répétition du disaccharide terminal.

Environ 80% des individus du groupe A et du groupe AB sont A1 ou A1B. On trouve alors 20% de A2 ou A2B.

Pour A1 et A1B, la substance H est presque toujours totalement transformée.

Pour A2 et A2B, la transformation de h est incomplète, ce qui provoque une agglutination par les anticorps anti A et anti H.

### 2\ Les autres sous groupes.

Ces autres sous groupes ont une faible expression antigénique de A ou de B : on a un petit nombre de sites antigéniques à la surface des hématies :

- Pour A1, le nombre de sites antigéniques par cellule est environ de  $10^6$ .
- Pour A2, le nombre de sites antigéniques par cellules est environ de  $2.10^5$ .
- Pour les A faibles (Ax, Am, Ay, Ael...), le nombre de sites par cellule est de l'ordre de 1000 à 5000 sites.

Cette répartition du nombre de sites est également vraie pour les sous groupes de B.

→ Les hématies de ces sous groupes ne sont pas agglutinées par les anticorps antiA ou antiB.

Pour savoir quel est le groupe sanguin d'un individu, il faut observer quels sont les anticorps sériques.

## E\ Les anticorps dans le système érythrocytaire.

On trouve deux grands types d'anticorps dans ce système.

- Des anticorps naturels : ils sont naturellement présents et réguliers (sans immunisation).
- Des anticorps immuns : ils sont produits par une immunisation.

Les anticorps naturels sont surtout des IgM alors que les immuns sont plutôt des IgG obtenues par xéno-immunisations (très fréquentes) car les antigènes A et B sont très présents dans la nature.

Les individus O ont des IgM antiA et antiB. Leur concentration est toujours comprise entre certaines valeurs limites. Il s'y rajoute des IgG (immunes) avec des taux élevés possibles.

→ Les IgG sont responsables de l'incompatibilité foeto-maternelle, mais aussi de la limite de « donneur universel » des groupes O (valable jusqu'à 0.5litre).

## F\ Le système Lewis.

Ce système est relié au système ABH et au système Se mais en est toutefois génétiquement indépendant.

Les antigènes Lewis sont des glycoprotéines synthétisées par les glandes salivaires, des cellules du tube digestif. Ces glycoprotéines passent ensuite dans le plasma où elles seront secondairement absorbées et exprimées sur les hématies.

L'expression des antigènes Lewis est sous le contrôle d'un gène (*LE*) codant pour la 4α-Fucosyl-Transférase. 90% des individus sont *Le*, les 10% restant sont *le*.

L'enzyme formée permet la fixation d'un fucose sur le carbone 4 du N-Acétyl-Glucosamine du disaccharide terminal (uniquement sur les chaînes de type 1). → On a alors une antigénicité *Le<sup>A</sup>* (Lewis A).

Les individus sécréteurs (Se) ont *Le* qui fixe un autre fucose (un de plus) et forme alors un disaccharide di-fucosylé → antigénicité *Le<sup>B</sup>*. Celle-ci est le résultat de la superposition de *Le<sup>A</sup>* et de H de type 1.

Le produit du gène Lewis peut fixer du fucose sur les chaînes de type 2 au niveau du C3 de la N-Acétyl-Glucosamine. On aura alors une spécificité appelée *Lewis X* ou *Le<sup>X</sup>*. Cette spécificité est retrouvée sur les sialo-glycoprotéines membranaires des leucocytes et des cellules endothéliales. Ces protéines sont les ligands de sélectines.

## II\ Le système rhésus.

Ce système fut découvert en 1939 par Levine en trouvant des allo-anticorps dans le sérum d'une femme qui venait d'accoucher d'un enfant atteint de maladie hémolytique (MHNN). Cet anticorps agglutine, in vitro, les hématies de l'enfant et du père.

Cet allo-anticorps agglutinait les hématies de 85% des individus. Il fut appelé, à l'époque, antigène D.

A la même époque, Wiener et Landsteiner cherchaient à produire des anticorps contre les hématies de *Macquacus rhesus* (un singe), par xéno-immunisation, avec des lapins.

En fait, les xéno-anticorps reconnaissaient d'autres antigènes : le nom donné fut système LW (qui sont plus exprimés sur les cellules avec le système D).

Les Rh+ ont l'antigène D ; les Rh- ne l'ont pas.

C'est un système complexe avec un gène D et un gène CcDd qui est plus faiblement immunogène. Ce sont des peptides transmembranaires (à 12 domaines) avec des acides gras qui viennent se fixer dessus.

### III\ Incompatibilité foeto-maternelle.

Cette incompatibilité est surtout observée dans le système Rh (mais aussi ABH). La mère doit être Rh- et le père Rh+.

Il faut que la mère se soit immunisée (par un premier accouchement d'un enfant Rh+, à cause du mélange des sangs).

L'expression de D est précoce (2 à 3 mois).

Pendant la seconde grossesse, il va y avoir passage de globules rouges fœtaux et donc, une réponse secondaire est mise en action et passe la barrière placentaire.

→ On observe alors une hyper destruction des globules rouges. Cette destruction libère de l'hémoglobine qui sera transformée en bilirubine, éliminable par glycuco-combinaison.

Les problèmes apparaissent après la naissance : les anticorps sont toujours fixés sur les hématies. La bilirubine va alors être mal éliminée et peut s'accumuler dans le cerveau où elle provoque des dégradations pouvant aboutir à la mort.