

# Les groupes sanguins érythrocytaires

## **Nota bene :**

GR=Globules Rouges= érythrocytes.

Ac = Anticorps et Ag=antigènes

RAI= Recherche d'Anticorps Irréguliers.

Antithétique : si y en a pas un, y a forcément l'autre. *C'est comme à la belote : si t'as pas de cartes rouges alors t'as forcément des cartes noires. Si t'as ni noire, ni rouge, alors tu joues pas et tu comptes les points.*

Les pourcentages sont donnés pour la population caucasienne (sauf si préciser autres)

La **Maladie Hémolytique du Nouveau-Né se traduit par ictère anormalement sévère ou prolongé (tous les nouveaux-nés font un ictère physiologique bref et peu intense)**

*Allo-immunisation = immunisation entre deux personnes*

**IH** = immuno-hématologiques

## **1. Définitions**

**Groupe** = plusieurs individus de la même espèce.

**Sanguin** = attention pas uniquement sang, il y a aussi des groupes tissulaires.

Il existe un polymorphisme immunogène, il faut donc rechercher des conflits entre les GR injectés et les AC présents chez le patient.

Les **groupes sanguins** correspondent à l'ensemble des variations allotypiques présentes sur la membrane du GR et détectées par des anticorps propres.

**Système de groupe de sanguin** : c'est l'ensemble des **antigènes transmis** par des allèles ou des haplotypes d'un gène ou d'un ensemble de gène de groupe sanguin. Il y en a 30 (ABO Rhésus pour les plus célèbres) le dernier découvert est le système RhAG.

Il y a 270 antigènes différents.

Il existe 6 collections : ce sont des déterminants mais pas assez caractéristiques pour être des antigènes.

La **série 700** : ce sont des Ag de Basse fréquence (N=18) on ne peut pas mettre tous les caractères nécessaires à la classification de basse fréquence. Susceptibles de s'immuniser plus facilement lors de transfusion. *Les sujets dépourvus d'un Ag de grande fréquence et qui possèdent en conséquent l'Ac correspondant naturel, régulier actif à 37°C et de surcroît hémolysant sont de véritable « receveurs dangereux ».* Il existe une banque de sang rare

La **série 901** : Ag de forte fréquence (N=8) plus de 90% de la population porteuse. Lorsque ces patients font un Ac, cet Ac est dit anti-public, cad qu'il est sensible à un grand nombre d'antigènes (présents chez un grand nombre de patients)

## **2. Deux grands systèmes**

### **2.1. ABO et 5 associés (en grande partie des sucres):**

**ABO, Hh, Lewis, P1, Ii, GLOB**

Le système ABO s'articule à la membrane du GR par le système H (pas d'expression des glycoprotéines A ou B sans les protéines du système Hh)

Le processus de construction est constant, mais il supporte plusieurs spécificités.

**Ordre de fonctionnement des différents gènes = Ii==> Hh==>ABO==> Lewis (synthétisé par une cellule inconnue) le système Lewis est l'équivalent du codon stop.**

#### **2.1.1. Les antigènes :**

Ils sont **ubiquitaires** dans la **nature** (bactéries porteuses d'antigènes ABO) comme dans **l'organisme** (pas propre aux GR, présents aussi dans les tissus). La maturation est post natale de 3 à 6 mois (le groupe ABO d'un nouveau-né est valable jusqu'à 6 mois, après il faut le refaire)

#### **2.1.2. Les Anticorps :**

Ils préexistent à toute stimulation antigénique par transfusion ou grossesse

Ils sont dirigés contre le (s) antigène(s) absent(s) de la surface du GR.

Ils sont issus de l'hétéroimmunisation par les bactéries de la flore intestinale (nourrisson de 3 à 6 mois). *Les bactéries qui colonisent le tube digestif de bébé présentent à leurs surfaces des antigènes du groupe ABO. Le système immunitaire de bébé reconnaît les antigènes et sécrète en réponse des anticorps anti système ABO : disons que bébé est A, il reconnaît les antigènes B et AB présents à la surface des bactéries et sécrètent des anticorps anti-B et anti-AB.*

Les anticorps du système ABO sont réguliers et constant.

### **2.1.3. Conséquences :**

Ils s'opposent aux transfusions incompatibles (un individu de type A qui donnerait à un individu de type B) et sont un obstacle à la greffe.

Pour faire un groupe sanguin on cherche les anticorps et les protéines de surfaces des GR (antigènes).

Maintenant les systèmes ABO Rhésus Ee Kell ?Rr? sont définis de manière systématique lors d'une demande de groupage.

### **2.2. Rhésus et collègues.**

#### **Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et MNS.**

Duffy, Kidd et MNS sont des systèmes qui peuvent s'immuniser facilement.

**Chaque système fonctionne indépendamment et possède sa propre molécule**

#### **2.2.1. Antigènes**

Propres à l'homme et aux GR, les antigènes sont matures à la naissance. S'il y a des anticorps, ils sont immuns.

#### **2.2.2. Anticorps**

Ils apparaissent après une stimulation antigénique. Stimulation par transfusion ou par grossesse, il y a alors un conflit immunohématologique. Ils sont dirigés contre l'antigène immunisant.

Ils sont donc issus de l'auto-immunisation transfusionnelle ou foeto-maternelle.

Ils sont irréguliers ou inconstants, c'est à dire que la **Recherche d'Anticorps Irréguliers** peut être négative alors qu'il y a des anticorps dans le sérum. (l'anti-Giga A est très fourbe par exemple). Si un jour sur une RAI on trouve un anticorps du système rhésus, on sait alors qu'il existe et il faudra en tenir compte à l'avenir (historique des transfusions et des RAI).

#### **2.2.3. Conséquences**

Il y a un danger potentiel lors de transfusion et de complications obstétricales.

### **2.3. Synthèse et fonction**

La synthèse se déroule dans l'érythroblaste sauf pour les antigènes lewis (on ne sait pas où ils sont synthétisés => peut être en para rénal). Les femmes peuvent être lewis A+ au départ et pendant la grossesse aucun lewis, le bilan lewis sera réalisé plus tard plus tard.

### **2.4. Obstétrique :**

Au cours du troisième trimestre de grossesse, il y a des échanges sanguins materno-foetaux. Il y a donc possibilité d'immunisation de la mère (*et oui bébé a aussi les Ag de papa*). Lors de la première grossesse, il n'y a pas de problème car la synthèse des IgM maternelles en réponses aux Ag érythrocytaires (Kell, rhésus) de bébé se fait tardivement, et les IgM ne passent pas la barrière placentaire. Cependant lors d'une deuxième grossesse, si le foetus 2 a des Ag communs avec le foetus 1, la mémoire immunitaire s'active et la maman sécrète des IgG (d'alloimmunisation) qui vont passer la barrière placentaire et vont lyser les GR de bébé ==> **MHNN**. Il est possible de faire des transfusions in utero de GR lisses. On est capable de faire des PCR pour trouver les Rhésus ou le Kell du bébé avant l'apparition de trouble, et d'engager une prophylaxie. Par exemple si mère Rh- et foetus Rh+, on administre à la maman des anticorps anti D, on détruit les GR foetaux qui ont passé la barrière placentaire avant qu'ils ne puissent sensibiliser la mère.

## **3. Le système ABO karl lansteiner en 1901 !!**

C'est un système **tissulaire**, l'antigène est glucidique =)

Le système est directement dépendant du système Hh.

### **3.1. Il y a quatre antigènes :**

-Ag A = 001 (classification internationale)

-Ag B = 002

-Ag AB = 003 (reconnaît une structure commune aux A et B)

-Ag A1 = 004

### **3.2. Il existe des anticorps naturels constants :**

-pour le sujet A des Ac anti-B

-pour le sujet B des Ac anti-A

-pour le sujet O des Ac anti-B, anti-A et anti-AB

Pour rendre un groupage ABO il faut la cohérence entre les 2 tests : Beth Vincent et Simonin.

Beth Vincent : le sang de l'individu est mis au contact de 3 sérum anti-A/B/AB. Ce test permet de déterminer le phénotype antigénique d'un individu.

Simonin : le sérum de l'individu est mis au contact d'hématies. Cette épreuve permet de réaliser l'étude complémentaire, c'est-à-dire de déterminer les anticorps circulants présents dans le sérum d'un individu.

	Beth Vincent			Simonin		
Groupe sanguin de l'individu testé	sérum anti A	Sérum anti B	Sérum anti AB	Hématies A	Globules rouges B	Erythrocytes O
A 45%	test +	test -	test +	test -	test +	test -
B 9%	test -	test +	test +	test +	test -	test -
O 43%	test -	test -	test -	test +	test +	test -
AB 3%	test +	test +	test +	test -	test -	test -

Chez les sujets AB on demande un don de plasma (plasma AB=plasma d'urgence) et pas de GR.

### 3.3. Conséquences de la présence constante des AC ;

Il faut respecter la règle de compatibilité absolue pour la transfusion de Concentré de Globule Rouge (avec 10 à 15 mL de plasma) et de Plasma Frais Congelé (plasma virologiquement atténué conservé congelé).

La transfusion de PFC est souvent utilisée pour les facteurs de coagulation or le facteur VIII est très fragile, il faut donc congeler rapidement le plasma.

Attention quelques fois, il y a des Ac hémolysines dans le plasma, il faudra donc faire une transfusion isogroupe.

### 3.4. Règles de transfusion CGR :

Donneur O => receveur A/AB/B/O

Donneur A => receveur AB/A

Donneur AB => receveur AB

Donneur B => receveur AB/B

### 3.5. Règles de transfusion pour PFC :

Les règles sont inversées car le plasma est un concentré d'anticorps et non pas d'antigène comme les CGR.

Donneur O => receveur O

Donneur A => receveur O/A

Donneur AB => receveur AB/A/B/O

Donneur B => receveur O/B

### 3.6. Phénotypes A1 et A2 Aucun intérêt transfusionnel :

A1 = 80 %

Il y a des différences sur les nombres de sites et la nature des glycosyltransférases, ce qui entraînent des différences de structures tridimensionnelles. Les sujets A1 ont des antigènes A1 et A.

L'expression de l'antigène H est inversement proportionnelle a celle de A1 et de B.

Il y a 10% de sujet A2 ou A2B, il y existe un encombrement stérique différent de A1 et donc des Ac anti A1.

### 3.7. Les variants faibles :

Les antigènes sont moins nombreux à la surface des GR, les GR de ces patients réagissent donc moins avec les réactifs anti A/B/AB. On observe parfois une sorte de double population de GR : certains GR arrivent à s'agglutiner un peu et d'autres non. Les variants faibles ont peu d'intérêt transfusionnel, il faut faire attention de bien les grouper et pas les confondre avec un groupe O. Si on a un doute ==> transfusion de CGR groupe O.

### 3.8. Phénotype de BOMBAY (plus courant à la Réunion) :

Soit le patient est H nul : pas d'antigène H. Il y a donc une présence constante d'anticorps anti A anti B anti AB et anti H dangereux.

Soit le patient est H faible et A ou B selon le génotype ABO : en général pas d'anti H ==> ce cas là est peu gênant en transfusion. Si on a un doute on transfuse des CGR congelés de phénotype Bombay.

Pourquoi on ne transfuse pas du sang O à ces sujets ? Le sujet O standard a des GR lisses (aucun antigène ABO) mais il exprime des protéines H à la surface de ces GR, or le Bombay a des anticorps anti H.

### 3.9.AC du système ABO :

**3.9.1.Ac naturels** : ils sont constants, de type **IgM**, ils s'agglutinent dans une solution en NaCl à 0,9%, ce sont les agglutines. Leur optimum thermique est à 4°C, ils sont détectables après l'âge de 6 mois (incertitude du groupe ABO du nourrisson jusqu'à 6 mois).

*Rappel : les IgM ne passent pas la barrière placentaire, il n'y a donc pas de lyse des GR foetaux par les Ac naturels ABO.*

*Lors d'un don de CGR il y a 10 à 15 mL de plasma. Pourquoi n'y a-t-il pas de lyse des GR du donneur ? Parce que la compatibilité du système est toujours respectée : si on transfuse une CGR groupe A, les anticorps anti-B des 15 mL de plasma ne trouveront aucun Ag B dans le patient transfusé puisqu'il est lui aussi A =) !* Les anticorps naturels s'opposent aux dons incompatibles.

**3.9.2.Ac immuns** (de temps en temps) tel que hémolysines :

Ils sont inconstants, ils apparaissent après une stimulation telle que la grossesse, la vaccination ou une infection. Ces anticorps sont de types IgG anti A ou B, on les appelle hémolysines car les IgG peuvent activer le complément jusqu'à C9 et donc d'entraîner la lyse cellulaire.

Leur optimum thermique est à 37°, ils peuvent activer le complément jusqu'au C9 et lyser dans la lumière des vaisseaux les GR par activation du système réticulaire endothélial! Attention aux dons de plasma des donneurs universels (AB). Si il y a des Ac immuns dans le sérum les **Produits Sanguin Liquide** issus de ces dons sont à transfuser en isogroupe ABO.

### 3.10.Biochimie :

Les antigènes sont des sucres branchés sur des chaînes latérales de glycolipides ou glycoprotéines membranaires terminés par des disaccharides. La synthèse des Ag du système ABO se fait sur des précurseurs de type 1 ou 2 (au niveau de l'érythroblaste).

a) La synthèse de l'antigène H débute par l'attachement d'un fucose sur un précurseur type 2 par la fucosyltransferase.

b) Puis synthèse des Ag A ou B selon le génotype du sujet.

-sujet A on rajoute N-acetylgalactosamide

-sujet B on rajoute du galactose.

**Dans un choc hémorragique sévère, on transfuse 1 ou 2 poches de CGR pour 1 poche PFC.**

### 3.11.Génétique :

Les gènes du système ABO se trouvent sur le **K9**

Il existe **3 allèles** ABO, la transmission est **mendélienne**

A et B sont **codominant**

**A et B sont dominants** / O

*Si un sujet est AB, il n'a pas la moitié de ses GR A et l'autre moitié B ^\_^ !*

Une diminution d'expression des antigènes du système ABO est possible lors d'hémopathie maligne.

Exemple de transmission mendélienne des groupes sanguins ABO :

	Sujet génotype AO	
Sujet génotype AO	Gamète A	Gamète O
Gamète A	<b>individu de groupe A</b>	<b>individu de groupe A</b>
Gamète O	<b>individu de groupe A</b>	<b>individu de groupe O</b>

## 4.Le système rhésus

### 4.1.Génétique

Il y a deux gènes têtes bêches qui ont 93% d'homologie. Ils ont 10 exons chacun.

Le gène RHD code pour la protéine RHD porteuse de l'antigène D, le sujet est alors Rh +.

Si aucun RHD (absent ou muté), le sujet n'a pas l'Ag D (il est donc **d**) il est Rhésus -.

Le gène RHCE exprime les protéines C/c et E/e. Il y a donc 4 allèles CE (rare) Ce Ec ec.

On obtient donc 8 haplotypes DCE/DcE/DcE/Dce/dCE/dCe/dcE/dce, 36 génotypes et 18 phénotypes

Les fréquences des différents phénotypes dans la population sont les mêmes que les poches disponibles ==> logiques ! Pensez à anticiper si le sujet a un phénotype rare.

Haplotypes fréquents : DCe 42% dce 39%

DcE 14%

Dce 2%

Il y a deux types de poches d'urgence O- et O+.

On note le phénotype par le génotype le plus probable.

## 1. Biochimie

RHD et RHCE sont des protéines distinctes et séparées de 417 AA.

La protéine D est seule alors que les protéines C/c et E/e sont liées.

Ce sont des protéines transmembranaires traversant 12 fois. Il y a donc 6 boucles extracellulaires qui portent la spécificité antigénique.

## 2. Antigènes

L'Ag D présente environ 10000 sites à la surface des GR

Il existe de nombreux variants de D faibles et partiels. Il faut vérifier si c'est des variants qui s'immunisent ou pas. On a tendance à les étiqueter négatifs pour ne pas prendre de risque. (Attention après il faut suivre en transfusion).

Il n'y a pas que ces 5 antigènes dans le système Rhésus mais 50 !! Tels que le G (présent uniquement si le C ou le D sont présents)

## 3. Phénotype silencieux ou déprimés :

**D--** : absence de synthèse des protéines RHCE (CcEe) et RHD (D)

**R<sup>N</sup>** (majoritairement sud saharien) RHD normal, C et e sont affaiblis.

**Rh null** : ni D ni CE (**délétion RHD avec RHCE inactifs**) ou mutation du gène RhAG (système qui présente le système RH à la surface des GR = trentième système) + Anomalies morphologies du GR (stomatocytose) + Absence d'un Ag public (**Incidence Transfusionnelle et Maladie Hémolytique du Nouveau-Né**)

## 4. Anticorps

Ce sont des Ac immuns d'allo-immunisation par transfusion ou grossesse, de type IgG1 ou G3 n'activant pas le complément.

Il est possible de faire des IT hémolytique immédiat ou retardés

Les anticorps rhésus sont responsables de 90% des **MHNN**

Ce sont aussi les auto-anticorps des **Anémies Hémolytiques Auto Immune** et les alloanticorps post greffe de **Cellules Souches Hématopoïétiques**

En plus de ces Ac immuns, on note la présence de quelques Ac naturels (exemple d'anti E chez des personnes jamais transfusées)

**Le système rhésus n'active pas le complément.**

*Coombs direct : que s'est il passé in vivo, Ac ou pas sur les GR ?*

*Hémolyse intravasculaire C9*

*Hémolyse intravasculaire C3b avec prise en charge par le système réticulé endothélial*

*Réaction Ag/Ac avec hémolyse tissulaire*

## 2. Système Kell (problème lors des grossesses si anti kell ==> peut ne pas aller au bout)

Le gène Kell se situe sur le chromosome 7

Il y a 24 antigènes. Deux autres systèmes sont liés fonctionnellement : **Kx** et **Gerbich**.

5 groupes d'antigènes antithétiques :

-K et k (cellano)

-K11 et K17

-Jsa et Jsb

-Kpa/Kpb/Kpc

-K14 et K24

On distingue 3 Ag privés et 11 Ag publics.

(Petit **k** = K négatif (=celano)=kell négatif = homozygote kk.

### 2.1. Biochimie

**Kell - (kk) = cellano** = 90 % population. Ils sont donc susceptibles de s'alloimmuniser contre l'antigène K. Attention lors de grossesse, si une femme cellano (kk)

**Kell + (Kk) = 9 % population.**

**Diapo 36** Je pense que part cellano - la prof entend homozygote (KK), ils sont rares (90 % de la population est (kk)). On les transfuse avec du Kell + comme ça le patient reconnaît un Ac sur 2 (le K).

**Le phénotype silencieux Kell null (Ko)** : le gène est amorphe, ces patients ne synthétisent pas la glycoprotéine. Il leur manque en plus l' Ag public Kell 5 (si il y a une grossesse, il y a un risque de MHNN, car le foetus aura cet Ag public transmis par papa).

**Le phénotype « Mac Leod »** : il manque les molécules de soutien Kx, on a donc une réduction de l'expression de la glycoprotéine Kell.

## 2.2. Anticorps

L'anti-K (ou anti Kell) est le plus courant ! Ce sont des IgG d'alloimmunisation par transfusion ou grossesse. Les **MHNN** à anti-K sont graves car l'antigène (K) est bien développé dès la dixième semaine chez le fœtus et les anticorps maternels ont une action sur les progéniteurs érythroblastiques. *NB : dans ce cas maman est cellano et papa (Kk) ou (KK).*

L'anti-k est plus rare mais pose des problèmes de disponibilité de CGR chez les personnes immunisées ==> le sang est rare.

## 3. Système duffy

Le gène se trouve sur le **chromosome 1**, il y a deux allèles **codominants** FYA et FYB.

Cas particuliers : Fy (a-b-) =

-le plus courant en Afrique subsaharienne 70% mais rarissime en Europe.

-Il existe une **mutation sur le promoteur** du gène FY permettant sa synthèse dans l'érythroblaste. Il n'y a donc pas de protéine du système Duffy sur le GR mais il reste exprimé sur les autres cellules. Les patients porteurs de ce phénotype ne s'immunisent quasiment pas, en effet le système est quand même exprimé sur les autres cellules.

La glycoprotéine duffy est une protéine de transport.

### 3.1. Anticorps

-Les Anti-Fya sont des IgG1 dont 50 % **fixe le complément**.

-Les anticorps d'alloimmunisation sont potentiellement hémolytiques en contexte transfusionnel. Le risque de **MHNN** est présent mais modéré.

Les anti-Fyb sont rares.

### 3.2. Fonctions

-Fy6 est un récepteur pour le plasmodium vivax et knowlesi. Ce récepteur FY 6 absent chez 70% des sujets d'origine africaine : ça les protège du paludisme ==> résultat de la pression de sélection naturelle.

## 4. Système kidd

Le gène JK se situe sur le **chromosome 18**. Les deux allèles courants JKA / JKB sont **codominants**.

Il y a 3 antigènes Jka, Jkb et Jk3 (Jk3 est un Ag public absent uniquement chez les patients exceptionnels jka-/b-).

### 4.1. Phénotypes :

Phénotype	Fréquence
Jk (a+/b+)	50 %
Jk (a+/b-)	28 %
Jk (a-/b+)	22 %

Les fréquences de répartition permettent de savoir combien de poche on doit tester avant de trouver la bonne glycoprotéine de surface.

Le polymorphisme Jka/Jkb est rare.

### 4.2. Anticorps :

Les anti-Jka sont des IgG dont 50% **fixe le Complément !**

IT hémolytiques rares mais graves.

**Ce sont des anticorps perfides et inconstants.**

Auto anti-Jka possibles dans AHAI.

## 5. Implications Cliniques :

**5.1. Transfusionnelles :** il est nécessaire de faire des examens pré-transfusionnels et de choisir des CGR et PFC à transfuser en fonction des caractéristiques immuno-hématologiques du donneur et du receveur. Les examens pré-transfusionnels consistent en :

-un groupage ABO (Ag ABO) et D (Ag rhésus D). Il faut respecter certaines conditions : 2 prélèvements indépendants/règle stricte pour étiquetage des tubes/vérification de l'identifiant patient rigoureuse = maillon essentiel de la sécurité transfusionnelle. Il y a deux erreurs ABO mortelles par an en France.

-La RAI recherche les Ac immuns et les Ac naturels irréguliers. Elle est obligatoire avant chaque transfusion (valable 72h) et pour le suivi de grossesse.

-Phénotype Rh/kell

-Phénotype étendu (non systématique) il est réalisé si on suspecte une immunisation.

-Examen Direct Compatibilité Laboratoire en complément de la RAI chez les patients RAI + afin de sécuriser la distribution de CGR. Valable 72h.

**1. Suivi des grossesses :** examen IH prénataux et RAI. Ces examens sont réalisés afin de prévenir les MHNN.

**2. Greffe de CSH +/- tissulaires :** il est nécessaire de soit déplasmatiser, soit désérythrocyter la moelle du greffer (en cas d'incompatibilité ABO)

**3. Exploration des AHAI.**

Question n°1 **Système ABO :** bases génétiques, les Ag, les Ac et les conséquences dans le choix des produits sanguins labiles transfusés aux patients (concentré de GR et plasma frais congelé)

Question n°2 **Système Rhésus :** bases génétiques, principaux Ag, production des Ac spécifiques et conséquences cliniques en transfusion sanguine et en obstétrique.

Question n°3 : citez 5 différences entre le système ABO et le système rhésus.

Question n°4 : **Système Kell :** bases génétiques, principaux Ag, production Ac spécifiques et conséquences cliniques pour le choix des produits sanguins et le suivi des grossesses.

Question n°5 : Quand et comment réaliser un prélèvement pour groupage sanguin ? Quel Ag seront recherchés ? Qu'est ce que la recherche d'agglutinines irrégulières ?

veronique.david@efs.sante.fr