

LES GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES

Dr Véronique DAVID
responsable du service
d'Immuno-Hématologie Receveurs
EFS Nice / St Laurent du Var

13 12 10

Définitions

- Groupe sanguin
- polymorphisme immunogène
- ensemble des variations allotypiques présentes sur la membrane du GR et détectées par des Ac
- système = ensemble d' Ag transmis par des allèles ou des haplotypes d' un gène ou d' un ensemble de gènes de groupes sanguins

Systèmes de groupes sanguins

- 30 systèmes (tableau)
- 270 antigènes
- 6 collections
- série 700 : Ag de basse fréquence (N=18)
- série 901 : Ag de forte fréquence (N=8)

Les systèmes de groupes sanguins

N°	NOM	SYMBOLE	GENE	CHROMOSOME
001	ABO	ABO	ABO	9
002	MNS	MNS	GYPA,B,E	4
003	P	P-1	P	22
004	Rh	RH	RHD,RHCE	1
005	Lutheran	LU	LU	19
006	Kell	KEL	KEL	1
007	Lewis	LE	FUT3	19
008	Duffy	FY	FY	1
009	Kidd	JK	JK	18
010	Diego	DI	AE1	17
011	Yt	YT	ACHE	7
012	Xg	XG	XG	X
013	Scianna	SC	SC	1
014	Dombrock	DO	DO	12
015	Colton	CO	AQP1	7
016	Landssteiner-Wiener	LW	LW	19
017	Chido/Rodgers	CHIRG	CA4,CA8	6
018	Hh	H	FUT1	19
019	Kz	KK	KK	X
020	Gerbich	GE	GYPC	2
021	Cromer	CROM	DAF	1
022	Knops	KN	CRY	1
023	Indian	IN	CD44	11
024	Ok	OK	CD147	19
025	RAPH	RAPH	MER2	11
026	John Milton Hagen	JMH	SESIATA	15
027		I	GCNT2	6
028	Globoside	GLOB		3
029	GIL	GIL	AQP8	9

030 RH associated 6P
RHAG PLAC 6

Les 2 grands types de systèmes

ABO et « associés »

- ABO - P1
- Hh - II
- Lewis - GLOB

- même construction moléculaire supportant plusieurs spécificités
- ordre de fonctionnement des différents gènes:
II => Hh => ABO => Lewis
- Lewis = signal « stop »

Rhésus et ses « collègues »

- Rhésus
- Kell
- Duffy
- Kidd
- MNS

- chaque système fonctionne indépendamment et possède sa propre molécule

(tableau comparatif)

LES SYSTEMES ABO **LES SYSTEMES RH et KELL**

LES ANTIGENES	
Ubiquitaires dans la nature Ubiquitaires dans l'organisme Groupes tissulaires Maturation post-natale	Propres à l'homme « Propres » aux globules rouges Groupes érythrocytaires D'embryon matures à la naissance
ANTICORPS NATURELS	ANTICORPS IMMUNS
<ul style="list-style-type: none"> - Préexistent à toute stimulation antigénique par transfusion ou grossesse - Sont dirigés contre les Ag absents du globe rouge - Issus de l'hétéroimmunisation par les bactéries de la flore intestinale (3 à 6 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> - Apparaissent après une stimulation antigénique par transfusion ou grossesse - Sont dirigés contre l'Ag immunisant - Issus de l'alloimmunisation transfusionnelle ou fœto-maternelle
REGULIERS = CONSTANTS	IRREGULIERS = INCONSTANTS
CONSEQUENCES	
<ul style="list-style-type: none"> - Danger constant dès la 1^{ère} transfusion - Obstacle à la greffe 	<ul style="list-style-type: none"> - Danger potentiel obstétrical et transfusionnel

Synthèse et fonctions

- **Lieu de synthèse: l'érythroblaste**
- **sauf pour Lewis et Chido-Rodgers qui sont sécrétés par d'autres cellules et déversés dans le plasma et adsorbés sur le GR**
- **Fonctions:**
 - transporteurs membranaires (RH, Kidd...)
 - molécules d'adhésion (Fy, Lu...)
 - protéines de régulation du C' (Knops, Cromer)
 - fonction enzymatique (Kell, Do, Yt...)
 - cytosquelette (Bande 3..)
 - récepteurs aux *Plasmodium* (Fy et *P. vivax*, GPA, GPB et *P. falciparum*)

nomenclature

- Définie par l'ISBT (mises à jour sur [Http://www.iccbb.com](http://www.iccbb.com))
- système : 001 -> 030
- Ag : numéro d'ordre dans le système
ex: Rhésus D 004 001 ou RH1
- gènes : symbole du système puis n° de l'allèle
ex: Rhésus D RH*1 ou RH 1
- génotype : symbole du système puis les 2 allèles
ex: Fya/Fyb FY*1/2 ou FY 1/2
- Phénotype : symbole du système puis liste des Ag avec +/-
ex: D+,C+,E-,c+,e+ RH:1,2,-3,4,5
ex: Fy (a-,b+) FY:-1,2

Le système ABO (ISBT 001)

- Karl Landsteiner 1901
- système tissulaire
- Ag glucidiques
- dépend du système Hh
- 4 antigènes :
 - Ag A = 001
 - Ag B = 002
 - Ag AB = 003
 - Ag A1 = 004
- Ac naturels constants :
 - Anti A sujet B
 - Anti B sujet A
 - Anti A, Anti B, Anti AB sujet O
- groupage par 2 techniques : Beth Vincent et Simonin

* tableau *



Le groupage ABO

BETH-VINCENT			SIMONIN			GROUPES
Anti A	Anti B	Anti AB	Cell A	Cell B	Cell O	
+	-	+	-	+	-	A (45%)
-	+	+	+	-	-	B (9%)
-	-	-	+	+	-	O (43%)
+	+	+	-	-	-	AB (3%)

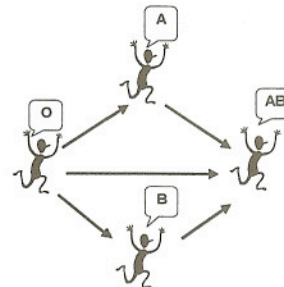
10

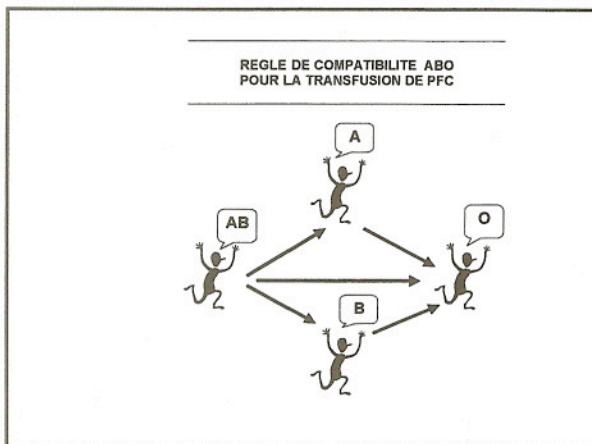
Système ABO

- Conséquence de la présence constante des Ac naturels
- ➔ règle de compatibilité pour la transfusion de CGR
- ➔ règle de compatibilité pour la transfusion de PFC

tableaux

LA REGLE DE COMPATIBILITE ABO POUR LA TRANSFUSION DE CGR





Système ABO

- Phénotypes A1 et A2 :
 - 80% de sujets A1
 - différences sur nombre de sites et nature des glycosyltransférases
 - expression de l' Ag H inversement proportionnelle à celle de A1 et de B
 - 10% de sujets A2 ou A2B avec un anti A1
 - pas d' intérêt transfusionnel

Système ABO

- Variants « faibles » :
 - phénotypes A faibles ou B faibles
 - réactivité <<< avec les réactifs anti A, B
 - images d' agglutinations faibles ou DP
 - présence éventuelle d'un anti A1
 - peu d' intérêt transfusionnel
 - transfusion de précaution en CGR O
- Phénotype « Bombay » :
 - H nul : pas d' Ag H, présence constante d' Ac anti A anti B anti AB et anti H dangereux
 - H faibles de l' île de la Réunion expression faible de l' Ag H, et A ou B selon le génotype ABO : en général pas d' anti H => peu gênant en transfusion, sinon CGR congelés de phénotype Bombay

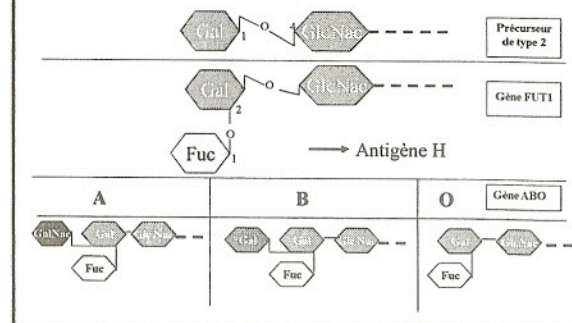
Les Ac du système ABO

- Ac naturels :
 - constants
 - IgM
 - optimum thermique +4°C
 - agglutinants en NaCl à 0,9%
 - détectables après l' âge de 6 mois
- Ac immuns :
 - inconstants
 - après stimulation par grossesse, vaccination, infection...
 - IgG anti A ou anti B appelés Hémolysines
 - optimum thermique +37°C
 - « donneur universel dangereux »
 - PSL issus de ces dons à transfuser en isogroupe ABO

Biochimie des Ag ABO

- Sucres branchés sur des chaînes latérales de glycolipides ou glycoprotéines mbnaires terminées par des disaccharides précurseurs de type 1 ou 2 (érythroblaste)
 - synthèse de l' Ag H par l' attachement d' un fucose sur un précurseur de type 2
 - puis synthèse des Ag A ou B selon le génotype du sujet sur l' Ag H :
 - sucre spécifique de l' Ag A = N acétyl galactosamine
 - sucre spécifique de l' Ag B = Galactose
 - transfert des sucres par des enzymes spécifiques :
 - sujet A = N acétyl galactosaminyl transférase
 - sujet B = Galactosyl transférase
- *schéma*

Biosynthèse ABO

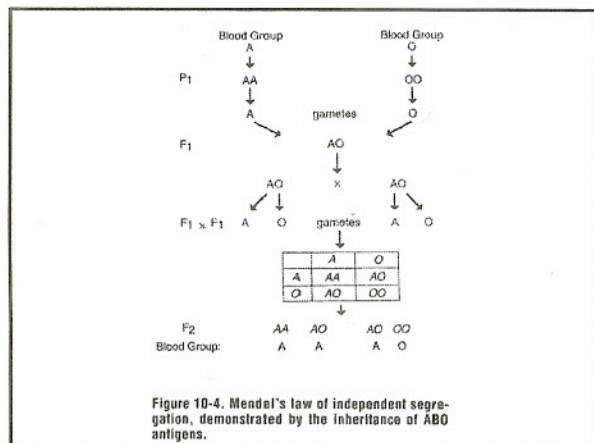
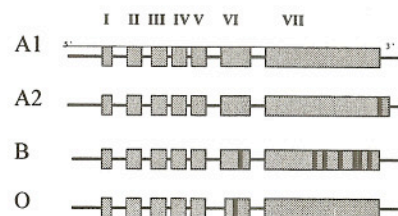


Génétique système ABO

- Gène ABO sur chromosome 9
- 3 allèles principaux : A, B, O
- transmission mendélienne
- A et B codominants
- A et B dominants / O
- diminution d' expression possible au cours des hémopathies malignes

schéma

Schéma des allèles ABO



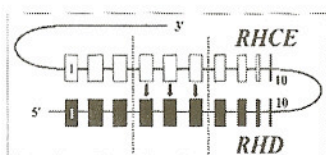
Système Rhésus (ISBT 004)

- 1940 : Levine
- 1941 : Landsteiner et Wiener. Immunisation d' un lapin avec des GR de macaque Rhésus
- 1990-92 : JP Cartron et coll. 2 gènes

→ RHD
→ RHCE

Schéma d 'après G. Daniels

Les gènes RHD et RHCE



Système Rhésus : génétique

- 2 gènes très proches sur le chromosome 1
- situés tête-bêche
- 10 exons chacun et 93% d 'homologie
- le gène RHD exprime la protéine RHD porteuse de l' Ag D => sujet Rhésus +
- si gène RHD absent ou muté et inactif => absence de l' Ag D (d)
- le gène RHCE exprime selon les formes alléliques C ou c ainsi que E ou e
- gène RHCE : 4 allèles: CE, Ce, cE, ce

Système Rhésus

- 8 haplotypes possibles :
 - Dce - dCe
 - DCE - dCE
 - DcE - dcE
 - Dce - dce
- 36 génotypes possibles (factorielle 8)
- 18 phénotypes possibles

tableau d'après G. Daniels

Antigène	D	C	c	E	Phénotype	Génotype	Fréquence (%)	D'autres antigènes							
								ce	Ce	CE	eE	eE			
- - - - -	DCECE	R ₁ R ₁	DCECE	R ₁ R ₁	17,88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcCE	R ₁ R ₂	DcCE	R ₁ R ₂	1,59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEe	R ₁ r	DcEe	R ₁ r	2,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DCEe	R ₁ r	DCEe	R ₁ r	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DCECE	R ₁ R ₂	DCECE	R ₁ R ₂	<0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcCEe	R ₁ r	DcCEe	R ₁ r	<0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	2,16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	10,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	<0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	<0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	<0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	11,87	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	1,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	<0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	15,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	<0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- - - - -	DcEeE	R ₁ r	DcEeE	R ₁ r	0,92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Système Rhésus

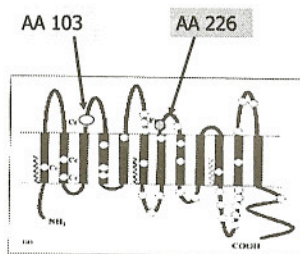
- Haplotypes fréquents :
 - Dce 0,42
 - dce 0,39
 - DcE 0,14
 - Dce 0,02
- le génotype réel n'est pas accessible par les techniques sérologiques
- on note souvent le phénotype des sujets par le génotype le plus probable
 - ex : D+, C+, E-, c+, e+
 - peut s'écrire D Cc ee ou DCe / dce

Système Rhésus : biochimie

- Les protéines RHD et RHCE ont 417 AA
- protéines transmembranaires traversant 12 fois la mbne => 6 boucles extracellulaires portant les spécificités Ag
- la spécificité Ag C ou c est portée par AA 103
- la spécificité Ag E ou e est portée par AA 226
- pour l' Ag D : environ 10 000 sites / GR
- nombreux variants de D
 - D faibles
 - D partiels

figure et tableaux d'après G. Daniels

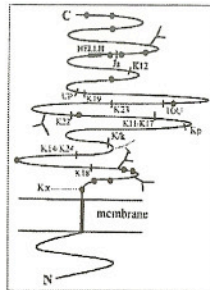
Protéine RHCE



D Faibles

Name	Method of origin*	Exons	EC1 loops	UFAC	RHCE	Anti-D	No. D sites/GR	Ethnic group	References
DHD	RHD-GUSAR	7	6		Ce	Yes	10000	White	[197]
DOK	RHD-M1705, I227P5	4,5	3		Ce	Yes	4700	Black	[194,200]
Weak D type 1	RHD-V270	6	0		Ce		1255	White	[61,162]
Weak D type 2	RHD-G125A	6	0		Ce		489	White	[61,162]
Weak D type 3	RHD-SK	1	0		Ce		1512	White	[61,162]
Weak D type 4	RHD-T216L, I227V6	4,5	0		Ce		2200	White	[61,162]
Weak D type 4.1	RHD-W156L, I201N1L, I227V6	1,4,5	0		Ce		3811	White	[62]
Weak D type 5	RHD-A187D	6	0		eE		296	White	[61,162]
Weak D type 6	RHD-R19Q	1	0		Ce		1053	White	[61,162]
Weak D type 7	RHD-C19E	7	0		Ce		2407	White	[61,162]
Weak D type 8	RHD-L201R	6	0		Ce		972	White	[61,162]
Weak D type 9	RHD-L240P	6	0		Ce		248	White	[61,162]
Weak D type 10	RHD-W291R	9	0		Ce		1185	White	[61,162]
Weak D type 11	RHD-M293	6	0		Ce		81	White	[61,162]
Weak D type 12	RHD-G277E	6	0		Ce		96	White	[61,162]
Weak D type 13	RHD-A279P	6	0		Ce		156	White	[61,162]
Weak D type 14	RHD-S182T, L198N1L, E205R	4	0		eE			White	[63]
Weak D type 15	RHD-G212D	6	0		Ce	Yes	297	White	[61,162]
Weak D type 16	RHD-W238P	5	0		eE		235	White	[61,162]
Weak D type 17	RHD-R1140W	1	2+		Ce		166	White	[62]
Weak D type 18	RHD-R7W	1	0		Ce			White	[204]
Weak D type 21	RHD-P151L	6	0		Ce		5200	White	[62]
Weak D type 22	RHD-V202C	9	0		Ce			White	[199]
DIC	*Anti-D from 1 del	9	0		Ce			Taiwanese	[151]
DCL	RHD-glycine	17	0		Ce			Japanese	[202]
DEL	RHD-glycine mutation	17	0		Ce			Japanese	[203]

Glycoprotéine Kell



Système Kell : les phénotypes courants

	Anti-KEL1	Anti-KEL2	%
KEL:1,2 (K+k+)	+	+	8,8
KEL:-1,2 (K-k+)	-	+	91
KEL:1,-2 (K+K+)	+	-	0,2

Système Kell

- Le phénotype silencieux Kell null (K0) :
 - gène amorphe
 - absence de synthèse de la glycoprotéine
 - absence d' un Ag public KEL5 (IT et MHNN)
- le phénotype «Mac Leod»:
 - absence de molécule de soutien Kx
 - réduction quantitative de la glycoprotéine Kell

Les Ac du système Kell

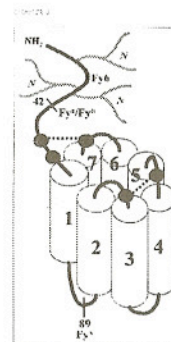
- L' anti-Kell est le plus courant
- Ig G d'alloimmunisation par transfusion ou par grossesse
- MHNN à anti-K graves car Ag bien développé dès la 10ème semaine et action des Ac sur les progéniteurs érythroblastiques
- l'Anti-k est plus rare mais pose des pb de disponibilité de CGR chez les personnes immunisées => sang rare congelé

Système Duffy

- Gène FY sur chromosome 1
- 2 allèles courants FYA, FYB, codominants
- cas particulier du phénotype Fy(a-,b-)
 - phénotype le plus courant en Afrique 70%
 - exceptionnel en Europe
 - mutation sur le promoteur du gène FY permettant sa synthèse dans l' Eb => absence d' expression sur le GR mais présence sur d' autres cellules
 - les FY:-1,-2 d' origine africaine ne s' immunisent pas

tableau d'après G Daniels

Glycoprotéine Duffy



Fréquence des génotypes et phénotypes Duffy

Table 13 Frequency and allelic frequencies of the Duffy blood group antigens in 100 individuals from each population, determined by serologic analysis of the Duffy genes of 100 individuals from each population [25].

Phenotype	Genotype (%)		Allele (%)		
	Black	White	Black	White	
Fy(a-b-)	Fy ^a Fy ^b *	0	21	Fy ^a 3	41
	Fy ^b Fy ^b	4	0	Fy ^b 17.5	59
Fy(a-b+)	Fy ^a Fy ^a *	2	69	Fy ^a 79.5	0
Fy(a-b+)	Fy ^a Fy ^b *	2	39		
	Fy ^b Fy ^b	19	0		
Fy(a-b-)	Fy ^b Fy ^b	63	0		

Fy^a and Fy^b are codominant antigens.

Système Duffy

- Les Ac :
 - Anti-Fya : Ig G1 dont 50% fixent le C'
 - Ac d'alloimmunisation potentiellement hémolysants en contexte transfusionnel et MHNN possibles mais modérées
 - Anti-Fyb : plus rares
- Fonctions :
 - FY6 : récepteur pour *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesi*
 - FY6 est absent chez les Fy(a-,b-) d'origine africaine : pression de sélection

Système Kidd

- Gène JK sur chromosome 18
- 2 allèles courants JKA, JKB codominants
- 3 Ag :
 - Jka : 75% des européens
 - Jkb: 35%
 - Jk3 : Ag public absent uniquement chez les exceptionnels sujets Jk(a-,b-)

tableau phénotypes courants

Système Kidd

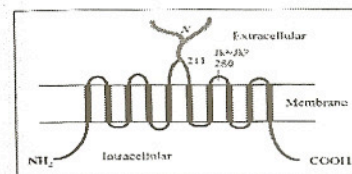
Phénotype		Fréquence
Jk(a+,b+)	JK : 1,2	50 %
Jk(a+,b-)	JK : 1,-2	28 %
Jk(a-,b+)	JK : -1,2	22 %

Système Kidd

- Glycoprotéine de 389 AA
- polymorphisme Jka/Jkb porté par l' AA 280
- phénotype silencieux lié à la présence d' un allèle silencieux JK0 en double dose
- les Ac :
 - anti Jka : Ig G dont 50% fixent le C'
 - IT hémolytiques graves
 - «Ac perfide et dangereux»
 - Anti Jkb plus rare
 - auto anti Jka possible dans les AHIA ou AHAI

figure d'après G Daniels

Glycoprotéine Kidd



Implications cliniques

- Transfusionnelles :
 - examens pré-transfusionnels
 - choix des CGR et du PFC à transfuser en fonction des caractéristiques IH du donneur et du receveur
- suivi des grossesses :
 - examens IH pré-nataux et RAI
 - prévention de la MHNN
- greffes de CSH +/- tissulaires
- exploration des AHAI

Les examens pré-transfusionnels

- Groupage ABO D :
 - détermination des Ag ABO et de l' Ag Rhésus D
- phénotype RHK :
 - détermination des Ag Rhésus C, E, c, e, et de l' Ag K
- phénotype étendu :
 - moins souvent utile (alloimmunisation multiple ...)
 - détermination des Ag Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s
- RAI :
 - obligatoire avant chaque transfusion de CGR
 - Objectif : éviter l' accident hémolytique
- EDCL :
 - complémentaire de la RAI chez tout sujet RAI+

Groupage ABO et phénotype RHK

- Conditions de réalisation à respecter :
 - 2 prélèvements indépendants (2 préleveurs différents ou 2 moments différents)
 - règles strictes pour l' étiquetage des tubes
 - vérification de l' identifiant patient rigoureuse
 - maillon essentiel de la sécurité transfusionnelle
- => une erreur ABO peut tuer
- 2 erreurs mortelles par an en France

RAI

- Recherche des Ac irréguliers :
 - Ac immuns
 - Ac naturels irréguliers
- obligatoire avant chaque transfusion de CGR (délai maxi 72h et dérogation à 21j possible dans certains cas)
- obligatoire dans le suivi des grossesses (calendrier)

EDCL

- Épreuve directe de compatibilité au laboratoire
- examen complémentaire de la RAI
- sécurise la distribution des CGR chez les patients ayant ou ayant eu des Ac immuns
- durée de validité : 72h