



*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
**UNIVERSITE ABBES LAGHROUR- KHENCHELA**  
**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE**



**Mémoire Présenté en vue de l'obtention du diplôme de**

## ***Master académique***

**Option : Biochimie Appliquée**

***Thème***

**Contribution à l'étude de la distribution  
des fréquences des gènes des systèmes  
ABO et Rhésus dans la Wilaya de Skikda**

***Présenté par : Boulabeiz Meriem***

***Soutenu le : 06/07/2019***

***Devant le jury :***

***Président : M.ZERAIB Azzeddine***

***MCB -Université Abbes Laghrou–Khenchela***

***Examineur : Mme.BOUAKKAZ Amel***

***MCB- Université Abbes Laghrou–Khenchela***

***Promoteur: M.BOUAZZA Lyas***

***MCB- Université Abbes Laghrou –Khenchela***

**Année universitaire : 2018-2019**



# *Remerciements*

*J'adresse mes sincères remerciements tout d'abord à mon promoteur docteur BOUAZZA Lyas pour tous ses conseils, ses encouragements et pour la qualité de son encadrement dont j'ai bénéficié lors de la préparation de ce mémoire de Master.*

*J'adresse également mes remerciements aux membres de Jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en examinant ce mémoire et pour le temps et l'attention qu'ils ont bien voulu consacrer à ce travail.*

*Son oublié de remercier de mon cœur tous mes camarades de promotion et surtout Afef pour leur aide et leurs encouragements.*

*Je remercie aussi tous les membres des services de transfusions sanguine des hôpitaux de : Collo, Tamalous, Harrouch, Skikda, et Azzaba.*

*Finalement, il m'est agréable d'adresser mes chaleureux remerciements à tous les enseignants qui ont contribué à ma formation au sein de l'université d'Abbes Laghrour–Khenchela et à tous ceux que je n'ai pas cités et qui m'ont pourtant aidé de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*

# *Dédicaces*

*A ma très chère maman Qui est œuvré pour ma réussite, par leur amour et leur soutien. En témoignage de tous les sacrifices consentis et de leurs précieux conseils, pour toute leur assistance et leur présence dans ma vie.*

*J'aimerais dédier ce travail à mon frère docteur « Boulabeiz Mehrez » maitre-assistant à l'université Abbes Laghrour–Khenchela qui ma offrir cette offre d'or pour continuer mes études parce que grâce a lui je suis au jourd'hui ici merci pour votre soutien et votre encouragement aussi a leur femme Sihem qui m'a beaucoup pousser par leurs précieux conseils aussi à ses filles Aya, Tasnim et Maria.*

*A mon frère chérif et ses petits Amani et Nizar.*

*Je le dédie aussi à ma belle belle-famille et à mon deuxième père Abd el wahhab Slougha.*

*Aussi à m'ami et ma sœur wafa.*

*Je tien a dédier ce travail à une personne très particulière pour moi, car cette personne a eu le pouvoir de donner un toute autre sens a ma vie, cette personne qui ma soutenue, qui a alléger mes soucis et mes problèmes, qui c'est priver de ses heures de sommeil et d'énergie a fin de finir ce projet mon mari « Anis » qui me donne le sourire quand je le perds et tous sa famille et surtout sa mère et son père. Dieu te garde et te protège.*

*A la fin spécial dédicace pour mina qui m'a beaucoup aider*

*Et aussi anfal.*

*Boulabeiz Meiem*

**LISTE DES TABLEAUX**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau 1</b> : Les phénotypes ABO, leurs antigènes et leurs anticorps.....  | <b>08</b> |
| <b>Tableau 2</b> : Caractéristiques sérologiques de certains phénotypes A ou B faibles.....   | <b>12</b> |
| <b>Tableau 3</b> : Génotypes et phénotypes du système ABO.....  | <b>15</b> |
| <b>Tableau 4</b> : Phénotype et génotype des groupes sanguins ABO.....  | <b>17</b> |
| <b>Tableau 5</b> : La différente nomenclature du système Rhésus.....  | <b>23</b> |
| <b>Tableau 6</b> : Phénotype du système rhésus.....   | <b>23</b> |
| <b>Tableau 7</b> : Les divers anti-sérums.....  | <b>44</b> |
| <b>Tableau 8</b> : Exemple de résultats pour la méthode de Beth-Vincent et Simonin.....   | <b>46</b> |
| <b>Tableau 9</b> :Répartition des fréquences phénotypiques et géniques des groupes sanguins ABO dans la wilaya de Skikda.....   | <b>53</b> |
| <b>Tableau 10</b> :Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Collo.....  | <b>53</b> |
| <b>Tableau 11</b> :Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Tamalous.....   | <b>54</b> |
| <b>Tableau 12</b> :Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Harrouch.....   | <b>54</b> |
| <b>Tableau 13</b> :Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Skikda.....   | <b>54</b> |
| <b>Tableau 14</b> :Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra d'Azzaba.....  | <b>55</b> |
| <b>Tableau 15</b> : Répartition des fréquences phénotypique des groupes sanguins Rh <sup>+</sup> ,Rh <sup>-</sup> et des fréquences des gènes D et d dans les différentes daïra de la wilaya de Skikda..... | <b>55</b> |
| <b>Tableau 16</b> : Distribution des fréquences phénotypiques Rh <sup>+</sup> , Rh <sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Collo.....   | <b>55</b> |
| <b>Tableau 17</b> : Distribution des fréquences phénotypiques Rh <sup>+</sup> , Rh <sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Tamalous.....  | <b>56</b> |
| <b>Tableau 18</b> : Distribution des fréquences phénotypiques Rh <sup>+</sup> , Rh <sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Harrouch.....  | <b>56</b> |
| <b>Tableau 19</b> : Distribution des fréquences phénotypiques Rh <sup>+</sup> , Rh <sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Skikda.....  | <b>56</b> |
| <b>Tableau 20</b> : Distribution des fréquences phénotypiques Rh <sup>+</sup> , Rh <sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra d'Azzaba.....   | <b>57</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau 21:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Tamalous.....     | <b>57</b> |
| <b>Tableau 22:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Harroch .....     | <b>57</b> |
| <b>Tableau 23:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Skikda.....       | <b>58</b> |
| <b>Tableau 24:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Azzaba .....      | <b>58</b> |
| <b>Tableau 25:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Tamalous et Harrouch ..... | <b>58</b> |
| <b>Tableau 26:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Tamalous et Skikda.....    | <b>59</b> |
| <b>Tableau 27:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Tamalous et Azzaba .....   | <b>59</b> |
| <b>Tableau 28:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Harrouch et Skikda.....    | <b>59</b> |
| <b>Tableau 29:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Hrrouch et Azzaba.....     | <b>60</b> |
| <b>Tableau 30:</b> Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Skikda et Azzaba.....      | <b>60</b> |

**LISTE DES FIGURES**

|   | <b>Page</b> |
|---|-------------|
| <b>Figure 1</b> : Hématies vues au microscope électronique et sur un frottis coloré.....      |             |
| <b>Figure 2</b> : Les différents types de leucocyte.....                                      |             |
| <b>Figure 3</b> : Plaquettes (A) Plaquettes dans un frottis sanguin, (B) Mégacaryocyte.....   |             |
| <b>Figure 4</b> : Structure des antigènes sur les hématies et anticorps.....                  |             |
| <b>Figure 5</b> : Schéma des règles de compatibilité ABO.....                                 |             |
| <b>Figure 6</b> : Structure schématique du locus ABO.....                                     |             |
| <b>Figure 7</b> : Structure de l'antigène A1.....   |             |
| <b>Figure 8</b> : Représentation schématique de l'antigène B érythrocytaire.....              |             |
| <b>Figure 9</b> : Mécanismes de duplication et de délétion du gène RH.....                    |             |
| <b>Figure 10</b> : La protéine Rh.....  |             |
| <b>Figure 11</b> : Le complexe membranaire RH.....  |             |
| <b>Figure 12</b> Représentation schématique de l'antigène H de type 2.....                    |             |
| <b>Figure 13</b> : Réaction catalysée par FUT1.....   |             |
| <b>Figure 14</b> : Carte montre les limites de la wilaya de Skikda.....                       |             |
| <b>Figure 15</b> : Carte montre les différents secteurs de santé de la willaya de Skikda..... |             |
| <b>Figure 16</b> : Pipette pasteur avec plaque d'opaline (laboratoire de Tamalous).....       |             |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AC** : Anticorps.

**ADNc** : Acide désoxyribonucléique complémentaire.

**AG** : Antigène.

**Anti-A**: anticorps A.

**Anti-B**: anticorps B.

**DDL** : Degré de liberté.

**IgA**: immunoglobuline de type A.

**IgG** : immunoglobuline de type G.

**IgM** : immunoglobuline de type M.

**KDa** : Kilo Dalton.

**Kb** : Kilo base.

**PCR** : Réaction en chaîne par polymérase de l'anglais *polymerase chain reaction*.

**PCR-RFLP**: Polymorphisme de longueur des fragments de restriction de l'anglais *restriction fragment length polymorphism*.

**MHFN** : Maladie Hémolytique du Nouveau-né.

**Rh D** : Rhésus positif.

**Rh** : Rhésus.



**LISTE DES FIGURES**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 1</b> : Hématies vues au microscope électronique et sur un frottis coloré.....      | <b>02</b> |
| <b>Figure 2</b> : Les différents types de leucocyte.....                                      | <b>05</b> |
| <b>Figure 3</b> : Plaquettes (A) Plaquettes dans un frottis sanguin, (B) Mégacaryocyte.....   | <b>06</b> |
| <b>Figure 4</b> : Structure des antigènes sur les hématies et anticorps.....                  | <b>09</b> |
| <b>Figure 5</b> : Schéma des règles de compatibilité ABO.....                                 | <b>11</b> |
| <b>Figure 6</b> : Structure schématique du locus ABO.....                                     | <b>16</b> |
| <b>Figure 7</b> : Structure de l'antigène A1.....   | <b>19</b> |
| <b>Figure 8</b> : Représentation schématique de l'antigène B érythrocytaire.....              | <b>20</b> |
| <b>Figure 9</b> : Mécanismes de duplication et de délétion du gène RH.....                    | <b>30</b> |
| <b>Figure 10</b> : La protéine Rh.....  | <b>31</b> |
| <b>Figure 11</b> : Le complexe membranaire RH.....  | <b>32</b> |
| <b>Figure 12</b> Représentation schématique de l'antigène H de type 2.....                    | <b>36</b> |
| <b>Figure 13</b> : Réaction catalysée par FUT1.....   | <b>39</b> |
| <b>Figure 14</b> : Carte montre les limites de la wilaya de Skikda.....                       | <b>40</b> |
| <b>Figure 15</b> : Carte montre les différents secteurs de santé de la willaya de Skikda..... | <b>42</b> |
| <b>Figure 16</b> : Prélèvement du sang dans des tubes de sérologie.....                       | <b>43</b> |
| <b>Figure 17</b> : Centrifugeuse (laboratoire de Tamalous) .....                              | <b>43</b> |
| <b>Figure 18</b> : Pipette pasteur avec plaque d'opaline (laboratoire de Tamalous) .....      | <b>45</b> |

***LISTE DES ABREVIATIONS***

**AC** : Anticorps.

**ADNc** : Acide désoxyribonucléique complémentaire.

**AG** : Antigène.

**Anti-A**: anticorps A.

**Anti-B**: anticorps B.

**DDL** : Degré de liberté.

**IgA**: immunoglobuline de type A.

**IgG** : immunoglobuline de type G.

**IgM** : immunoglobuline de type M.

**KDa** : Kilo Dalton.

**Kb** : Kilo base.

**PCR** : Réaction en chaîne par polymérase de l'anglais *polymerase chain reaction*.

**PCR-RFLP**: Polymorphisme de longueur des fragments de restriction de l'anglais *restriction fragment length polymorphism*.

**MHFN** : Maladie Hémolytique du Nouveau-né.

**Rh D** : Rhésus positif.

**Rh** : Rhésus.

## *SOMMAIRE*

Remerciements

Dédicace

|                         |    |
|-------------------------|----|
| Liste des tableaux..... | i  |
| Liste des figures.....  | ii |
| Résumé.....             | iv |
| ABSTRACT.....           | iv |
| المخلص .....            | iv |

### Introduction générale

#### Première partie : Etude bibliographique 1-39

|  |    |
|--|----|
| I-Le sang.....   | 1  |
| 1-Généralité.....  | 1  |
| 1-2- Les principaux constituants du sang .....               | 1  |
| 1-2- 1- Les érythrocytes.....                                | 2  |
| I-1-2- 2- Les leucocytes.....                                | 5  |
| I-1-2- 3- Les plaquettes.....                                | 6  |
| I-2-Les systèmes de groupes sanguins.....                    | 6  |
| I-2-1- Historique.....                                       | 6  |
| I-2-2- Diversité des groupes sanguins.....                   | 7  |
| II-Le système ABO.....                                       | 7  |
| II-1-Les quatre principaux phénotypes de système ABO.....    | 8  |
| II-2- Les antigènes du système ABO.....                      | 8  |
| II-3-Distribution tissulaire des antigènes.....              | 9  |
| II-4- Les anticorps du système ABO.....                      | 10 |
| II-4- 1- Anticorps anti-A, anti-B et anti-AB «naturels»..... | 10 |
| II-4- 2-Anticorps anti-A ou anti-B immuns.....               | 10 |
| II-5- Variantes A1 et A2.....                                | 11 |
| II-6-Les phénotypes rares de système ABO.....                | 12 |
| II-6-1-Groupe A ou B faible.....                             | 12 |
| II-6-2- Les phénotypes cis-AB.....                           | 13 |
| II-6-3- Les phénotypes B(A) et A(B).....                     | 13 |
| II-7- Les phénotypes rares acquis.....                       | 14 |

---

|   |    |
|---|----|
| II-7-1- Le phénotype B acquis.....  | 14 |
| II- 7-2-Le phénotype A acquis.....  | 14 |
| II- 7-3- Les modifications antigéniques au cours de pathologies malignes..... | 14 |
| I-8-Génétiq ue du système ABO.....  | 15 |
| II-9-Les gènes du système de groupe sanguin AB.....                           | 15 |
| II-10-Transmission des gènes.....   | 17 |
| II-11-Biochimie du système ABO.....   | 17 |
| II-12-Relation ABO-Maladies.....  | 20 |
| II-13-Applications du groupe sanguin dans le système ABO.....                 | 21 |
| II-14-Répartition des groupes sanguins de système ABO dans le monde.....      | 22 |
| III- Le système rhésus.....   | 22 |
| III- 1-La nomenclature des 5 antigènes du système Rh.....                     | 22 |
| III- 2-Phénotype du système rhésus.....                                       | 23 |
| III- 3-Les antigènes du système rhésus.....                                   | 23 |
| III- 3-1- Antigènes principaux.....   | 23 |
| A-L'antigène D.....   | 23 |
| B- Les antigènes C, c, E et e.....  | 24 |
| III- 3-2- Les autres antigènes.....   | 24 |
| A-Les antigènes composés.....   | 24 |
| B- L'antigène G (RH12).....   | 24 |
| C- Les antigènes CW et CX.....  | 25 |
| D- L'antigène MAR (RH51).....   | 25 |
| E- Les antigènes VS (RH20) et V (RH10).....                                   | 25 |
| III- 4-Les anticorps du système rhésus.....                                   | 26 |
| III- 4-1 Anticorps immuns.....  | 26 |
| III- 4-2- Anticorps naturels.....   | 27 |
| III- 4-3- Auto-anticorps.....   | 27 |
| III- 5-Mécanismes moléculaires des variants RH:1.....                         | 27 |
| III- 5-1- Phénotypes D partiels.....  | 27 |
| III- 5-2- Phénotypes D faibles.....   | 28 |
| III- 5-3-Phénotype Dell.....  | 28 |
| III- 6-Les variantes de RH2(C) et RH4 (c).....                                | 28 |
| III- 7-Les variantes de RH3 et RH5.....                                       | 29 |

|  |              |
|--|--------------|
| III- 8-Génétique du Système rhésus.....  | 29           |
| III- 9-Mécanismes moléculaires contribuant au phénotype D négatif.....   | 30           |
| III- 10-Biochimie du système RHESUS.....   | 30           |
| 1) Les protéines Rh.....   | 31           |
| 2) Le complexe Rh.....   | 32           |
| III- 11-Fonction du rhésus.....  | 33           |
| III-12-Incompatibilité fœto-maternelle : quand les mamans Rh- détruisent les globules rouges de leurs bébés Rh+..... | 33           |
| III-12-1-Tolérance immunitaire du fœtus au cours de la grossesse.....  | 33           |
| III-12-2-Passage transplacentaire de globules rouges fœtaux et réponse immunitaire maternelle.....                   | 33           |
| III-12-3-Immunisation maternelle contre le Rhésus D ou allo-immunisation Rhésus D.....                               | 34           |
| III-12-4-Prévention des allo-immunisations fœto-maternelles.....   | 34           |
| IV- Le système de groupe sanguin H.....  | 35           |
| IV-1- L'antigène H.....  | 35           |
| IV-2- Les enzymes $\alpha$ 1-2Fucosyltransférases H.....   | 37           |
| IV-3- Les phénotypes H déficients.....   | 37           |
| IV-3-1- Les phénotypes H déficients non sécréteurs h/h se/se.....  | 37           |
| IV-3-2- Les phénotypes H déficients sécréteurs h/h SE.....   | 38           |
| IV-4- Biochimie du système H.....  | 38           |
| IV-4- 1-La protéine FUT1(H).....   | 38           |
| IV-4- 2- La protéine FUT2(SE).....   | 39           |
| <b>Deuxième partie : Matériel et méthode</b>   | <b>40-48</b> |
| I-Présentation général de la région.....   | 40           |
| II- Type et population d'étude.....  | 42           |
| III- Prélèvement du sang .....   | 42           |
| IV- Les principales techniques utilisées.....  | 44           |
| IV-1- La détermination des groupes sanguins ABO.....   | 44           |
| IV-1-1-Méthode de BETH-VCINT.....  | 44           |
| IV-1-2-Méthode de SIMONIN.....   | 45           |
| IV-2-détermination de groupe RHESUS .....  | 46           |
| V-Calcul des fréquences alléliques.....  | 47           |

|   |              |
|---|--------------|
| <b>V-1-Le système ABO.....</b>                    | <b>47</b>    |
| <b>V-2-Pour le rhésus.....</b>                    | <b>47</b>    |
| <b>VI-Analyse statistique.....</b>                | <b>48</b>    |
| <b>Troisième partie : Résultats et discussion</b> | <b>49-61</b> |
| <b>Conclusion.....</b>                            | <b>62</b>    |
| <b>Références bibliographique.....</b>            | <b>63</b>    |

### Introduction Générale

Le globule rouge représente une mosaïque d'antigènes très complexes correspondant à la constitution génétique du sujet. Parmi ces antigènes on a les antigènes de système ABO qui sont reconnus par Karl Landsteiner en 1900 aussi le système rhésus qui est reconnu par Landsteiner et Wiener en 1940. On connaît actuellement plus de vingt systèmes indépendants de groupe sanguin humain (**Adrien, 2002**).

Ces facteurs ont un intérêt génétique et médico-légal certain puisqu'ils permettent de distinguer au moyen de technique convenable jusqu'à 30000 phénotypes différents donc La connaissance de ces groupes sanguins a surtout permis le développement extraordinaire de la transfusion sanguine après la seconde guerre mondiale. Cette thérapeutique nouvelle a autorisé les grands progrès de la médecine, de la chirurgie et de l'obstétrique qui n'auraient pu être réalisés sans l'apport de sang humain provenant de donateurs de sang bénévoles (**Adrien, 2002**).

Plusieurs études ont été consacrées aux groupes sanguins ABO et/ou Rhésus de par le Monde pour des besoins transfusionnels, démontra très tôt l'existence des variations génétiques parmi les populations humaines. La distribution des allèles du système dans le monde a été largement étudiée. Elle est souvent associée d'une part, à la l'évolution des structures génétiques des populations humaine et d'autre part, à la sélection naturelle (**Habti et al. 2004**).

En Algérie, des études sur la répartition géographique des fréquences des groupes sanguins ABO et rhésus sont effectuées dans l'Est et l'ouest algérien.

Dans cette présente étude nous nous intéressons aux groupes sanguins des systèmes ABO et Rhésus dans la wilaya de Skikda suivants les daïras de Collo, Tamalous, Harrouche, Skikda et Azzaba: en visant les objectifs suivants :

- Présentation de nouvelles statistiques sur les systèmes de groupes sanguins ABO et rhésus dans la wilaya de Skikda,
- Estimation des fréquences génotypiques et les fréquences phénotypique de ce système sous l'hypothèse d'équilibre Hardy-Weinberg, dans les daïras de Collo, Tamalous, Harrouche, Skikda et Azzaba.

# **Première Partie**

## **Etude Bibliographique**

## I- Le sang

### I-1-Généralités

Le sang est un tissu « liquide » présent uniquement chez les animaux supérieurs et chez plusieurs invertébrés. Comme l'épithélium, le muscle ou l'os, il est formé de cellules vivantes ; cependant, celles-ci sont en suspension dans une solution aqueuse de composition complexe. En outre, grâce à sa circulation, le sang remplit de multiples fonctions nécessaires à la vie, telles que les échanges respiratoires et nutritifs, la régulation de la constance du milieu intérieur, la répartition et l'égalisation de la chaleur, et la défense de l'organisme.

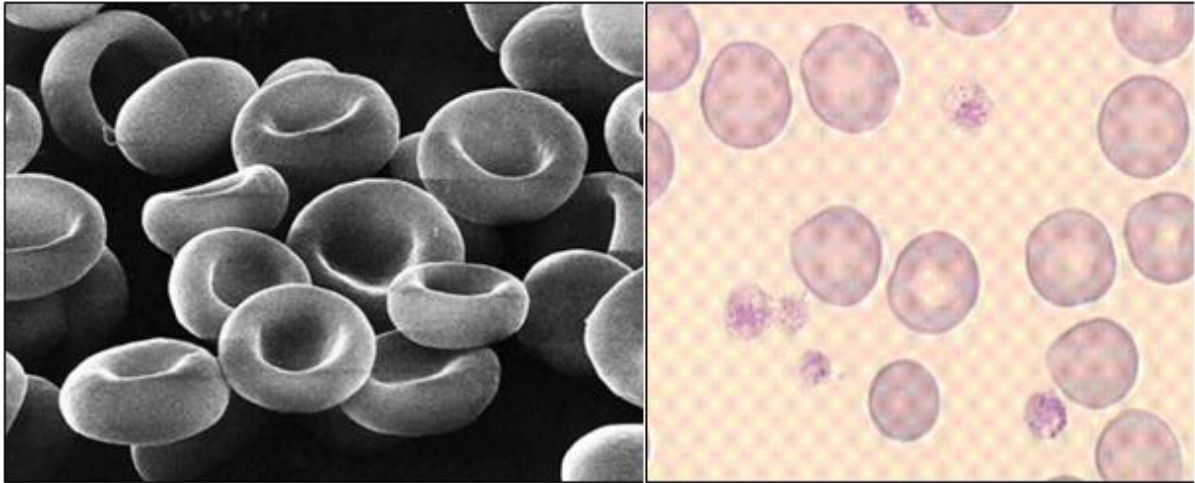
Ce rôle vital du sang a été compris dès la préhistoire. Pourtant, les découvertes en hématologie, lentes et longtemps demeurées dans l'ombre, sont l'œuvre de chercheurs isolés et écrasés par les contraintes de la tradition et de la religion. On peut les grouper schématiquement en trois périodes. La première débute dès 1616, lorsque Harvey démontre le mouvement circulaire perpétuel du sang. Peu après, Lower observe que le sang qui va au poumon est noir, tandis qu'« imbibé d'air » il est de nouveau rutilant dans la veine pulmonaire. Ce n'est qu'en 1867 que H. Selye explique ce phénomène, ainsi que la propriété des globules rouges de capter et de relâcher l'oxygène. En 1674, les observations au microscope remarquablement précises du Hollandais Leeuwenhoek permettent de donner une bonne approximation du diamètre moyen des globules rouges (1/3 000 d'inch, soit 8,5 µm) ; elles sont toutefois niées ou méconnues jusqu'au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle. La deuxième période s'ouvre avec la découverte, en 1901, des groupes sanguins A, B, O par Landsteiner, d'où dériveront les connaissances actuelles sur l'immuno-hématologie. Par la suite, on a pu préciser la structure des immunoglobulines, étudier le contrôle génétique de la synthèse des protéines et rendre réalisables des applications thérapeutiques, telles que la transfusion sanguine entre sujets de même groupe et les greffes d'organes moyennant l'histocompatibilité des tissus du donneur avec ceux (Alain ,2019).

### 1-2- Les principaux constituants du sang

Chez l'Homme, environ 8 % du poids total du corps est dû au volume sanguin. Ceci correspond à un volume de 5 litres pour un adulte mâle de 70 kg. Le sang est constitué de deux principaux composants, à savoir les éléments figurés (45 %) et le plasma (55 %). Le plasma représente la fraction liquide du sang et sera présenté ultérieurement. Les éléments figurés du sang comprennent les cellules et des fragments cellulaires. Ils sont répartis en trois groupes : les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes (Nolwennig, 2009).

### 1-2- 1- Les érythrocytes

Les érythrocytes, autrement appelés globules rouges ou hématies, est une cellule sanguine peut être schématiquement représenté comme un sac (= membrane) contenant de l'hémoglobine (= pigment responsable de la fonction de l'hémoglobine). Dans les vaisseaux sanguins les globules rouges appartiennent comme des petits disques souvent sur frottis sanguin coloré des petits éléments sans noyau (anuclée) biconcaves, de  $2\mu\text{m}$  d'épaisseur et  $7\mu\text{m}$  de diamètre (Figure 1).



**Figure1:** Hématies vues au microscope électronique et sur un frottis coloré  
(Nolwennig, 2009).

Les globules rouges présents dans le sang à une concentration d'environ 5 millions de cellules par millimètre cube. Ces cellules jouent le rôle principal dans le transport de l'oxygène par l'intermédiaire de l'hémoglobine, Outre sa fonction de transport de l'oxygène, l'hémoglobine est aussi capable de transporter le dioxyde de carbone depuis les tissus vers les poumons pour que celui-ci soit évacué (Nolwennig, 2009 ; Fauchet 1995).

Le globule rouge représente une mosaïque d'antigènes très complexes correspondant à la constitution génétique du sujet. On connaît actuellement plus de vingt systèmes indépendants de groupe sanguin humain. Ces facteurs ont un intérêt génétique et médico-légal puisqu'ils permettent de distinguer au moyen de technique convenable jusqu'à 30000 phénotype différents. Mais leur intérêt principal réside dans le fait qu'ils peuvent être à l'origine d'accidents transfusionnels de toutes gravités. Il importe de distinguer :

-Des antigènes qui sont antigéniques pour l'homme et auxquels correspondent des anticorps naturels (anticorps réguliers, system ABO)

-Des antigènes qui sont antigéniques pour l'homme mais auxquels, à l'état normal, ne correspond aucun anticorps (Jaulmes, 1964).

➤ **La membrane érythrocytaire**

La membrane érythrocytaire est une membrane fluide. La composition biochimique de la membrane représente en poids 40-55 % de protéines, 35- 45 % de lipides, et 10 % de carbohydrates (pour la plupart associés aux protéines). Le modèle de structure généralement admis est celui de Singer et Nicolson (Singer et col, 1972) : la membrane est constituée par une trame lipidique en double feuillet d'une épaisseur de 7 à 9 nm dans laquelle sont insérées des protéines globulaires de taille variable. Les lipides constituent une matrice fluide et dynamique dans laquelle les protéines globulaires flottent et se déplacent pratiquement sans dépense d'énergie.

La stabilité de l'édifice moléculaire est compatible avec les principes thermodynamiques puisque l'agencement des constituants dans la membrane permet l'établissement d'interactions intermoléculaires de type hydrophile et hydrophobe. En effet, les groupements apolaires hydrophobes des lipides et des protéines fuient la phase aqueuse alors que les parties polaires hydrophiles de ces molécules sont en contact direct avec le milieu (**Goudemand et col, 1980**).

➤ **Les différentes parties de la membrane érythrocytaire :**

La membrane érythrocytaire comprend trois niveaux distincts (**Delaunay, 1998**) :

**a-** la bicouche lipidique avec des protéines enchâssées dans celle-ci,

**b-** le réseau de protéines tapissant la surface interne de la bicouche, le squelette membranaire ou squelette érythrocytaire,

**c-** les glucides et les protéines externes qui se projettent à une certaine distance au-delà de la surface cellulaire (le glycocalyx).

La partie moyenne de la membrane érythrocytaire comprend donc la bicouche lipidique. La protéine bande 3 (échangeur d'anion) et les glycophorines sont les principales protéines transmembranaires. Elles sont aussi attachées au cytosquelette.

Le squelette érythrocytaire tapisse la surface interne de la bicouche." Est plus développé que des structures homologues de nombreux autres types cellulaires. Ceci est dû au fait que la résistance et la déformabilité érythrocytaires reposent essentiellement sur ce squelette.

Les glucides forment un film à la surface externe de la membrane. Ce film est chargé de molécules d'eau retenues par des liaisons hydrogène. Les structures culminantes (hauteur: 10 nm) sont les chaînes de poly-Nacétyllactosamine émanant de l'échangeur des anions et du transporteur de glucose. A un niveau intermédiaire (5 nm), on trouve des tétrasaccharides ainsi que des oligosaccharides plus grands et biantennés, respectivement liés aux glycophorines. Ces glycanes sont riches en acide sialique, représenté chez l'homme

principalement par l'acide N-acétylneuraminique. Enfin, au niveau inférieur (1,8 nm), on rencontre les molécules de globoside, un glycolipide neutre majeur de la membrane.

### A- Les lipides

Le cholestérol et les phospholipides représentent 95 % des lipides membranaires (**Palek, 1995**). Il existe quatre espèces principales de phospholipides définies sur la base de leur tête polaire: phosphatidylcholines (PCh), phosphatidyléthanolamines (PE), phosphatidylsérines (PS) et sphingomyélines (SM). Les glycosphingolipides (GLS) représentent 5 % du poids des lipides totaux. Ils portent des antigènes appartenant au groupe sanguin ABO, li et P. Une partie de GLS (à spécificité Lewis) provient du plasma et est secondairement adsorbée à la surface de la membrane érythrocytaire. Les deux feuilletts de la bicouche ont une composition différente. PCh et SM prédominent dans la couche externe tandis que PE et PS, c'est-à-dire les aminophospholipides, sont prévalents dans la monocouche interne. L'asymétrie de la membrane lipidique, mise en évidence dans la membrane érythrocytaire, est en fait une caractéristique générale des membranes biologiques.

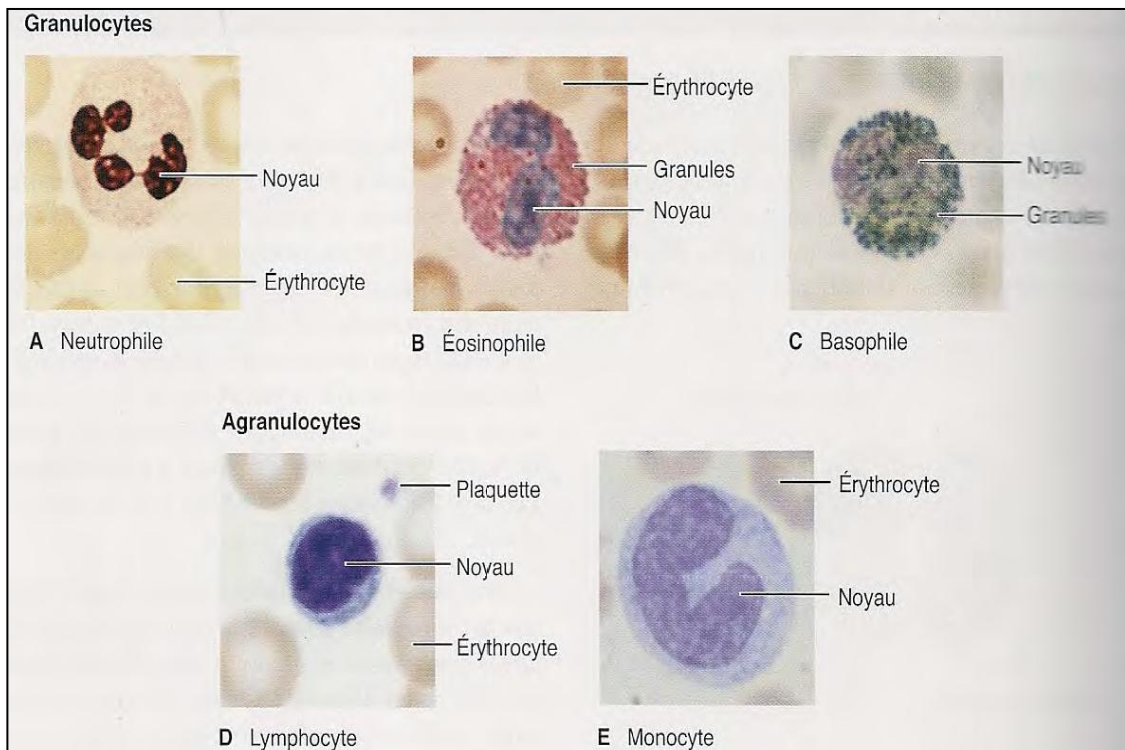
Les molécules phospholipidiques subissent une rapide diffusion latérale et une rotation libre des chaînes d'acides gras autour de leur axe longitudinal mais une lente diffusion transversale (phénomène de flip-flop). La lenteur du mécanisme aide à maintenir l'asymétrie des lipides. La diffusion latérale explique la fluidité de la membrane, qui dépend en particulier de la longueur et du degré de saturation des chaînes aliphatiques. Elle dépend également de la concentration en cholestérol, des interactions avec les protéines transmembranaires, de la température et de la pression (**Shechter, 1997**).

### B- Les protéines

La membrane du globule rouge comporte un grand nombre de polypeptides. Certaines de ces protéines ont des fonctions biologiques importantes: elles contrôlent la morphologie de la cellule, les mécanismes de transfert et les activités enzymatiques.

Ces protéines sont divisées en deux groupes:

- ✓ Les protéines intrinsèques ou intégrées : qui pénètrent à l'intérieur de la couche lipidique et sont plus intégrées au complexe membranaire. Elles comprennent aussi les protéines transmembranaires.
- ✓ Les protéines extrinsèques : qui sont situées à la face interne de la double couche lipidique. Elles constituent le cytosquelette du globule (**Lodish et col, 1997**).



**Figure .2** : Les différents types de leucocytes (Nolwennig, 2009).

### I-1-2- 2- Les leucocytes

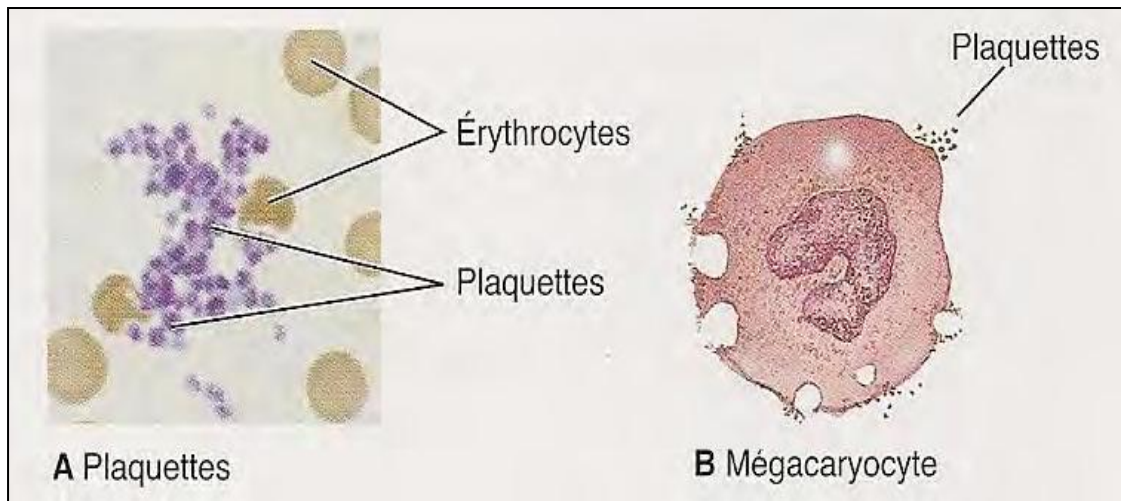
Plusieurs types de cellules nucléées circulent dans le sang, à une concentration de 5000 à 10000 cellules par  $\mu\text{L}$ . Ils jouent un rôle principal dans les réponses immunitaires contre les substances étrangères et les divers micros organismes pathogènes. Ils sont classés en fonction de la taille et de la forme de leur noyau et de l'aspect des granules présents dans le cytoplasme en cinq types :

- les neutrophiles : ont un rôle dans l'élimination par phagocytose des particules étrangères en particulier les bactéries.
- les lymphocytes : ont un rôle dans l'immunité cellulaire et humorale (synthèse d'anticorps).
- les monocytes : ont un rôle dans la phagocytose et l'immunité.
- les éosinophiles et les basophiles : un rôle dans l'hypersensibilité immédiate.

Dont L'augmentation de l'un d'entre eux dépend de plusieurs facteurs (Nolwennig, 2009).

### I-1-2- 3- Les plaquettes

Les plaquettes sanguines sont des cellules sans noyau donc ils ne contiennent pas un ADN mais des enzymes actives et des mitochondries formées dans la moelle osseuse. Elles jouent un rôle essentiel dans la coagulation sanguine. Et elles permettent d'éviter un saignement à l'intérieur du corps. Leur durée de vie moyenne est de 9 jours. (Nolwennig, 2009).



**Figure.3** : Plaquettes (A) Plaquettes dans un frottis sanguin. (B) Mégacaryocyte libérant des plaquettes (Nolwennig, 2009).

## I-2-Les systèmes de groupes sanguins

### I-2-1-Historique

La date de la découverte de system ABO débute en 1900 lorsque le biologiste et le médecin autrichien Karl Landsteiner (1868-1943) observé que le sérum de certains collaborateurs agglutinaient les globules rouges de certaines autres a ainsi identifié 2 antigènes qu'il a appelé A et B, alors que les globules qui ne sont jamais agglutinés, mais ont un plasma qui agglutine tous les autres globules agglutinables sont appelées O (zéro) c'est-à-dire sans agglutinogène .

En **1902** deux élèves de Landsteiner Decastello et Sturli, ont découvert un groupe dont le sérum n'agglutinait aucun groupe connu, mais dont les globules étaient agglutinés par le sérum des trois autres groupes. Il s'agissait du groupe AB.

Von Dungern et Hirszfeld ont démontré que les caractères A et B étaient contrôlés génétiquement et en **1924** Bernstein a prouvé la transmission mendélienne des allèles de ce système.

En **1939** Levine et Stéton constataient la présence chez une parturiente, d'un allo-anticorps agglutinant les hématies de l'enfant et du père mais aussi celles de 85% des échantillons d'individus de race blanche de la région de New York. L'appellation d'antigène Rhésus lui a

été donné à la suite des travaux de Landsteiner et Wiener, qui en injectant des hématies de singe « *Macaccus Rhésus* » à un lapin, ont obtenu un hétéro-anticorps agglutinant les hématies de singe et aussi 85% des échantillons d'individus de race blanche de la région de New York .De nos jours et suite à des multiples travaux, on enregistre plus de 23 systèmes de groupes sanguins qui participent au polymorphisme humain parmi lesquels on peut citer dans l'ordre chronologique : les systèmes MNSs (1927) ; P (1927) ; Rh (1939-1940) ; Lutheran (1945) ; Kell (1946) ; Lewis (1946) ; Duffy (1950) ; Kidd (1951) etc (**Keita , 2010 ;Traore, 2018**).

### **I-2-2- Diversité des groupes sanguins**

Les groupes sanguins érythrocytaires peuvent être définis comme l'ensemble des variations allotypiques génétiquement transmises, détectées par des anticorps à la surface de la membrane érythrocytaire. Après le développement du test à l'antiglobuline permettant la détection des anticorps non agglutinants, les découvertes des autres antigènes vont s'enchaîner pour aboutir aujourd'hui à près de 270 antigènes regroupés en 35 systèmes (**Chiaroni et al. 2005**).

Chaque système est défini comme un ensemble d'antigènes dont les unités génétiques qui les contrôlent sont indépendantes de celles des autres systèmes répertoriés. En effet, l'acquisition du statut de système pour un ensemble d'antigènes signifie qu'une transmission indépendante des unités génétiques qui les induisent a été démontrée. L'indépendance entre les gènes appartenant à deux systèmes est la base fondamentale qui permet de définir un système de groupe sanguin en l'individualisant par rapport aux autres (**Chiaroni, 1998**).

### **II-Le système ABO**

C'est le système découvert en 1900 par Karl Landsteiner lequel a observé que le sérum de certains sujets agglutinait les hématites d'autres sujets. Il a identifié ainsi deux antigènes qu'il a appelé A et B, et les hématies non agglutinées par les deux anticorps correspondants sont appelées O (qui correspond à zéro).

Ses élèves de Castello et Sturli ont décrit en 1902 le phénotype AB. Dix ans plus tard, en 1910, Von Dungern et Hirszfeld ont démontré que les caractères A et B étaient contrôlés génétiquement et en 1924 Bernstein a prouvé la transmission mendélienne des allèles de ce système.

De tous les systèmes de groupes sanguins, le système ABO celui qu'il est important de respecter lors de tout acte transfusionnel dans le domaine érythrocytaire : c'est le système majeur de l'immunologie transfusionnelle. De par sa répartition tissulaire, il joue également un rôle fondamental dans l'immunologie de greffe.

### II-1-Les quatre principaux phénotypes de système ABO

Les phénotypes ABO sont définis à la fois par l'antigène globulaire et l'anticorps plasmatique. Deux antigènes peuvent être reconnus à la surface de l'hématie : A et B, définissant quatre groupes sanguins :

- Groupe A, si l'antigène A est seul présent sur les hématies du sujet ;
- Groupe B, si l'antigène B est seul présent ;
- Groupe AB, si les antigènes A et B sont tous les deux présents ;
- Le groupe O, si aucun des antigènes A ou B n'est présent.

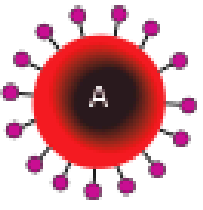
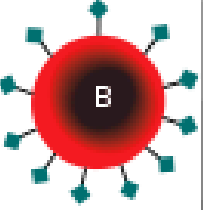
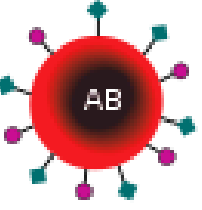
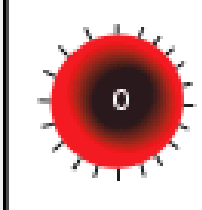



Ces phénotypes sont résumés dans le (Tableau I) (Fauchet et Ifrah, 1995).

**Tableau 1:** Les phénotypes ABO, leurs antigènes et leurs anticorps (Fauchet et Ifrah, 1995).

| Groupes | Antigènes globulaires | Anticorps plasmatiques |
|---------|-----------------------|------------------------|
| A       | A                     | Anti-B                 |
| B       | B                     | Anti-A                 |
| AB      | A et B                | Aucun                  |
| O       | ni A. ni B            | Anti-A et anti-B       |

### II-2- Les antigènes du système ABO

Les antigènes du système ABO se développent tôt chez le fœtus et augmentent jusqu'à l'adolescence (Smaili, 2003). La production des antigènes érythrocytaires A et B est sous la dépendance d'un gène H qui a été trouvé et confirmé grâce aux travaux biochimiques de Morgan et Watkins 1948 (Salmon et Ropartz, 1976). Le gène H transforme une substance précurseur en substance H à la base des groupes sanguins. La présence du gène B provoque la formation de l'antigène B ; la présence des gènes A et B provoque la formation des antigènes A et B. L'antigène H est présent sur presque toutes les hématies humaines. Le groupe O ne possède que cet antigène (Lamotte, 1968).

|               | Groupe A  | Groupe B  | Groupe AB  | Groupe O  |
|---------------|---|---|--|---|
| Globule Rouge |            |            |  |                      |
| Anticorps     | <br>Anti-B | <br>Anti-A | Aucun  | <br>Anti-A et Anti-B |
| Antigène      | Antigène A  | Antigène B  | Antigène A et B  | Bas d'antigène  |

**Figure 4:** Structure des antigènes sur les hématies et anticorps (Ruffié, 1996)

### II-3-Distribution tissulaire des antigènes

Les antigènes ABH sont présents dans tous les organes du corps humain. De ce fait, la dénomination d'antigène tissulaire des groupes sanguins est plus appropriée que la simple dénomination d'antigène de groupes sanguins (Carton, 1998).

L'antigène A et B sont présents au niveau de nombreux tissus de l'organisme ils font parti intégrant des membranes de nombreuses cellules de l'organisme (néphron vaisseau) (Rouger, 1981).

Il y a des antigènes A et B dans plusieurs tissus, autre que le sang. On en a trouvé dans les glandes salivaires et la salive, le pancréas, les reins, le foie les poumons, testicules. Le sperme et le sperme et le liquide amniotique (Goffe, 1995).

L'antigène A, B et H existe, outre sur les globules rouges dans presque tous les de l'organisme : Ils sont dans ce cas alcolo-soluble, ces antigènes ont également été retrouvé dans les sécrétions 80%

Des sujets mais sont hydrosolubles. Ces sujets sont dits sécréteurs : ils ont l'antigène correspondant à leur groupe sanguin et la substance H s'ils sont du groupe O (Dora, 1992).

## II-4- Les anticorps du système ABO

Les anticorps anti-A et anti-B sont régulièrement présents chez tous les individus dépourvus de l'antigène correspondant. Ils sont classiquement dénommés « naturels et réguliers ». En fait, ils sont produits lors de la petite enfance, en réponse à des stimulations immunologiques environnementales et aux antigènes A ou B exprimés par les bactéries de la flore intestinale.

Des anticorps « immuns » anti-A ou anti-B peuvent également apparaître à la suite de stimulations supplémentaires.

Les anticorps naturels et immuns ont des caractéristiques physiques différentes qui permettent de les distinguer (**Fauchet et Ifrah, 1995**).

### II-4- 1- Anticorps anti-A, anti-B et anti-AB «naturels»

Ce sont les anticorps réguliers anti-A des sujets B, anti-B des sujets A, et anti-AB des sujets O. Certains anticorps sont de type irrégulier : ce sont par exemple l'anti-A1, des sujets A2, A2B ou A faibles et l'anti-H des sujets A1 et A1B. Leur production est liée à la réponse primaire de l'organisme dirigée contre des antigènes A ou B portés par les bactéries saprophytes de la flore intestinale ou diverses substances de l'environnement.

Ces anticorps naturels ont les propriétés suivantes :

- Ils sont spontanément agglutinants en milieu salin ;
- Leur optimum thermique est à +4 °C ;
- Ils peuvent être neutralisés par des substances de groupes A ou B solubles ;
- Ils n'ont pas de pouvoir hémolysant ;
- Ils sont thermolabiles (10min à +70°C) ;
- Ils sont composés essentiellement d'IgM, mais aussi d'IgG, voire d'IgA.

Les anticorps anti-A ou anti-B apparaissent généralement entre le 3e et 6e mois de vie, et leur concentration atteint un maximum vers l'âge de 10 ans. La concentration des anticorps anti-A ou anti-B est diminuée dans certaines pathologies et augmentée dans certaines anémies hémolytiques auto-immunes, les cirrhoses éthyliques, ou certaines hépatites chroniques actives (**Fauchet et Ifrah, 1995**).

### II-4- 2-Anticorps anti-A ou anti-B immuns

Ils peuvent résulter d'une allo-immunisation par grossesse ou exceptionnellement d'une transfusion incompatible. Cependant, le plus souvent, ils sont le fruit d'une hétéro-

immunisation, à la suite du contact de l'organisme avec des substances d'origine animale ou bactérienne.

Ces anticorps immuns sont inconstants et ont les propriétés suivantes :

- Ils ne sont pas spontanément agglutinants en milieu salin ;
- Leur activité est conservée à +37°C ;
- Ils sont difficilement naturalisables par des substances solubles ;
- Ils résistent au traitement par la chaleur (10min à +70°C) ;
- Ils sont hémolysants ;
- Ils sont constitués essentiellement d'IgG.

Ces anticorps immuns, à la différence des précédents, sont capables de franchir la barrière placentaire et peuvent donc être impliqués dans des problèmes d'immunisation foeto-maternelle (Fauchet et Ifrah, 1995).

## II-5- Variantes A1 et A2

L'antigène A est double et l'anticorps anti-A est mixte : en effet, il est possible de démontrer par des expériences d'adsorption sélective que le sérum anti-A (de sujets B) contient en fait deux anticorps : un anticorps anti-A qui réagit avec toutes les hématies de groupe A et un autre anticorps qui ne réagit qu'avec 80% d'entre elles, qui sont alors appelées A1. Les globules rouges non agglutinés par ce second anticorps (anti-A1), sont appelés A2 (20% des sujets A). Cette distinction permet de définir six phénotypes : A1, A2, B, A1B, A2B, O (Oukaci, 2016).

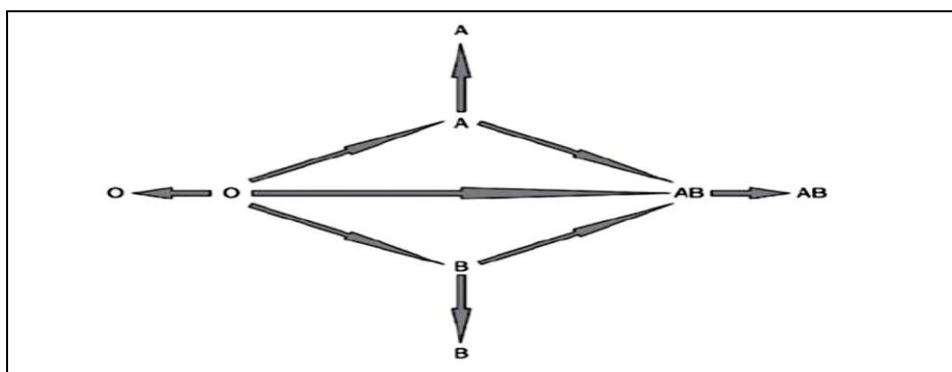


Figure 5 : Schéma des règles de compatibilité ABO (Lefrère et Rouger, 2015).

En fait les différences ne sont pas seulement pas seulement quantitatives mais également qualitatives et reposent sur des bases moléculaires différentes. La distinction pratique entre ces deux phénotypes n'a aucun intérêt sur le plan transfusionnel ou obstétrical. De plus, il

peut exister chez certains sujets de phénotype A2 (environ 2%) ou de phénotype A2 B (environ 25%) un anticorps de spécificité anti-A1 (**Dreyfus, 1992**).

## II-6-Les phénotypes rares de système ABO

### II-6-1-Groupe A ou B faible

De rares individus présentent des phénotypes particuliers caractérisés par la faible expression des antigènes A ou B à la surface des hématies. On peut également identifier dans le plasma de ces individus des agglutinines naturelles anti-A ou anti-B. Ces faits peuvent être à l'origine de difficultés de groupage. Sur la base des réactions sérologiques, une classification a été établie. Ainsi ont été décrits les phénotypes A3 ,Ax, Aend, Am, Ay, Ael ,B3 , BX, Bm , Bel ... .... Les principales caractéristiques sérologiques des phénotypes A et B faibles les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Janot, 2002**) :

Les données moléculaires accumulées depuis 1990, montrent l'extrême hétérogénéité de ces groupes «faibles» et cette classification n'a plus qu'un intérêt didactique. Sur le plan Transfusionnel elle n'a également aucun intérêt. Il s'agit dans tous les cas de sujets de groupe A, mais en cas de transfusion, il est classique de leur transfuser des concentrés globulaires de groupe O et du plasma de groupe A (**Janot, 2002**).

**Tableau 2** : Caractéristiques sérologiques de certains phénotypes A ou B faibles.

(**Janot, 2002**)

| Phénotype   | Anti-A | Anti-B | Anti-AB | Anti-H | Hématie B | Hématie A1 | Hématie A2 |
|-------------|--------|--------|---------|--------|-----------|------------|------------|
| <b>A3</b>   | ++/-   | -      | ++/-    | +++    | +++       | +ou -      | -          |
| <b>Ax</b>   | (+)    | -      | +       | +++    | +++       | +          | -          |
| <b>Aend</b> | (+) /- | -      | (+) /-  | +++    | +++       | + ou -     | -          |
| <b>Am</b>   | -      | -      | -       | +++    | +++       | -          | -          |
| <b>Ael</b>  | -      | -      | -       | +++    | +++       | +++        | ++ ou -    |
| <b>Ay</b>   | -      | -      | -       | +++    | +++       | -          | -          |
| <b>B3</b>   | -      | ++/-   | ++/-    | +++    | -         | +++        | ++         |
| <b>Bx</b>   | -      | (+)    | (+)     | +++    | + ou -    | +++        | ++         |
| <b>Bel</b>  | -      | -      | -       | +++    | +ou -     | +++        | ++         |
| <b>Bm</b>   | -      | -      | -       | +++    | -         | +++        | ++         |

### II-6-2- Les phénotypes cis-AB

En 1924, Bernstein proposait un mode de transmission des groupes sanguins ABO à partir de 3 gènes allèles (deux allèles codominants A et B et un allèle silencieux O). Aucune exception à ce mode de transmission n'a été rapportée jusqu'en 1964 où Seyfried met en évidence le phénotype cis-AB. Les individus possédant un phénotype cis-AB, sont caractérisés par un mode non classique de transmission des caractères A et B exprimés à la membrane de leur globules rouges. Les caractères A et B ne sont pas transmis comme deux allèles indépendants mais comme un seul allèle appelé «cis-AB». L'incidence du phénotype cis-AB est très faible ; même dans la population japonaise où le pourcentage de sujets cis-AB parmi les sujets de phénotype AB a été décrit comme étant plus élevé que dans les populations caucasiennes, il est très bas (0.012 %). Le phénotype cis-AB est hétérogène et sur la base des réactions sérologiques, trois phénotypes principaux ont été décrits : cis-AB, cis-AB and cis-AB.

Le phénotype cis-AB le plus fréquent est le cis AB caractérisé par :

- Un antigène A dont la réactivité est égale à celle d'un AB classique Un antigène B très affaibli.
- Un excès important d'antigène H
- Un anti-B faible dans le plasma

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.

Ce phénotype se différencie du phénotype B acquis par l'excès d'expression de l'antigène H et par la présence d'un anti-B faible dans le plasma (**Adrien, 2002**).

### II-6-3- Les phénotypes B(A) et A(B)

Entre 1986 et 1989, Beck et col. Démontrent que les hématies d'environ 1 % des sujets B préalablement groupées à l'aide de réactifs polyclonaux, sont agglutinées par un anticorps monoclonal puissant anti-A. Ce phénotype est appelé B(A). Le phénomène est dû au fait qu'une enzyme B puissante ajoute de grandes quantités de D-galactose à la substance H préformée mais également de petites quantités de N-acétyl-galactosamine.

De façon contraire, le phénotype A(B) a été également mis en évidence à l'aide d'anticorps monoclonaux puissants anti-B. Chez certains sujets préalablement groupés A à l'aide de réactifs polyclonaux, une faible réactivité des hématies est observée avec le réactif monoclonal anti-B.

Ces deux phénotypes démontrent que les transférases codées par les gènes A et B ont de spécificités qui se «superposent» partiellement (**Adrien, 2002**).

## **II-7- Les phénotypes rares acquis**

### **II-7-1- Le phénotype B acquis**

Ce phénotype acquis s'observe chez des sujets de phénotype A, le plus souvent dans un contexte d'infection digestive dans le cadre d'un cancer colique. Lors du groupage sanguin, on met en évidence une faible agglutination (image de double population) des hématies avec les réactifs anti-B. Ce phénomène était classiquement observé avec les réactifs anti-B polyclonaux. Il n'est aujourd'hui pratiquement plus mis en évidence du fait de l'utilisation des anticorps monoclonaux. Les clones anti-B doivent en effet être sélectionnés pour ne pas reconnaître ce phénomène.

Ceci est parfaitement expliqué sur le plan biochimique: l'action d'une désacétylase produite par le germe responsable de l'infection transforme la N-acétyl-galactosamine (épitope A) en galactosamine, qui est très proche du galactose (épitope B). Ce phénomène est transitoire et ne dure que le temps de la vie des globules rouges ayant subi l'action de la désacétylase.

Dans des cas plus rares, un autre mécanisme pourrait expliquer le phénotype B acquis. Certains types de bactéries produisent des lipopolysaccharides qui présentent des structures B-like. L'adsorption passive de telles structures sur la membrane des hématies entraînerait un phénotype B acquis. Ce phénomène démontré in vitro, n'a toutefois jamais été prouvé in vivo (**Adrien, 2002**).

### **II- 7-2- Le phénotype A acquis**

Berman a montré en 1992, que des hématies polyagglutinables de type Tn se comportent comme ayant un antigène A. En effet, le sucre immunodominant du phénomène Tn est une N-acétyl-galactosamine (**Adrien, 2002**).

### **II- 7-3- Les modifications antigéniques au cours de pathologies malignes**

De nombreuses études ont démontré que les cellules de nombreux tissus qui expriment normalement les antigènes ABH, peuvent perdre partiellement cette expression quand un processus malin se développe dans ces tissus. On observe fréquemment ce phénomène chez des patients atteints de pathologies hématologiques. Inversement et plus rarement, certains sujets de groupe B ou O peuvent présenter au niveau de leurs cellules malignes un antigène A like (**Adrien, 2002**).

## II-8-Génétique du système ABO

Les antigènes du système ABO sont transmis héréditairement et les gènes ou allèles qui les conditionnent sont portés par la neuvième paire de chromosomes et sont au nombre de trois : A, B, O ; A et B sont des allèles qui s'excluent lors de la méiose, et sont co-dominants entre eux et dominants par rapport à O (**Fauchet et Ifrah, 1995**).

A partir des six phénotypes précédemment décrits on peut inférer de l'existence de dix génotypes illustrés dans le (Tableau3).

**Tableau 3** : Génotypes et phénotypes du système ABO (**Fauchet et Ifrah, 1995**).

| Phénotypes       | A1                  | A2          | O  | B        | A1B | A2B |
|------------------|---------------------|-------------|----|----------|-----|-----|
| Génotypes        | A1O<br>A1A2<br>A1A2 | A2O<br>A2A2 | OO | BO<br>BB | A1B | A1B |
| Groupes sanguins | A2                  | A2          | O  | B        | A1B | A2  |

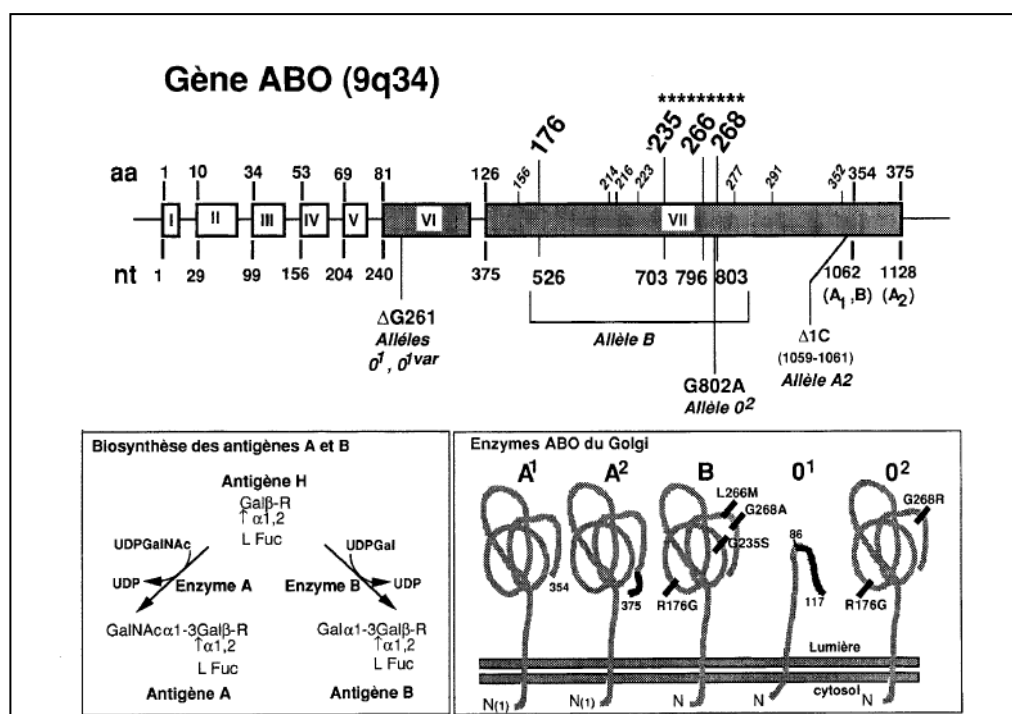
Il n'est pas possible, pour les groupes A1, A2 et B, par les méthodes habituelles de groupage, de désigner le génotype à partir du phénotype, problème qui se résout par l'étude des phénotypes des parents et ceux des grands parents si nécessaires. Les phénotypes O, A1B et A2B expriment quant à eux le génotype lui-même du sujet considéré : le sujet de groupe O est bien entendu homozygote OO et les sujets de groupe A1B ou A2B sont hétérozygotes (**Fauchet et Ifrah, 1995**).

## II-9-Les gènes du système de groupe sanguin AB

Le locus ABO a été localisé en 1976 sur le bras long du chromosome 9 (9q34.1-q34.2). En 1990, Yamamoto a cloné le gène ABO qui comprend sept exons et six introns, représenté sur la (Figure 1). Les exons 6 et 7 codent 91% des aa du site catalytique de l'enzyme. Les produits des allèles A ou B sont des protéines membrane golgienne de 42 kDa comportant, pour l'enzyme A1, 354 aa avec un domaine IC de 16 aa NH2-terminaux, un domaine TM de 20 aa et un domaine EC C-terminal de 218 aa. Les allèles de référence humains A1 (A101) et B (B101) ne diffèrent, au niveau des exons, que par sept nucléotides sur 1065 (297, 526, 657, 703, 796, 803, et 930), conduisant à quatre substitutions d'aa. Les

délétions (par rapport à l'allèle A102) d'une base en 1059 aboutissent à l'abolition d'un codon stop dans le cadre de lecture. Cela explique la synthèse d'une enzyme A2 comportant 21 aa supplémentaires. Pour l'allèle O, tous les clones d'ADNc isolés initialement par Yamamoto différaient de la séquence de la transférase A seulement par la délétion du nucléotide 261 (G dans l'allèle A1) du codon 87 (allèle O01) aboutissant à l'apparition d'un codon stop prématuré et la production d'une protéine tronquée de 117 aa, dépourvue du site catalytique (Chiaroni *et al.*, 2005).

Depuis 1990, d'autres types d'allèle O ne possédant pas la délétion en position 261 ont été rapportés. Ainsi, après la description initiale des principaux allèles ABO par Yamamoto, de nombreux travaux ont montré que l'étude du polymorphisme génétique ABO s'avère bien plus complexe que le polymorphisme sérologique. Les bases moléculaires de ce polymorphisme ont surtout été étudiées au niveau des exons 6 et 7 du gène ABO et correspondent le plus souvent à des substitutions. L'introduction de données concernant l'intron 6 ou les autres exons compliquent encore plus ce polymorphisme. La description progressive de variantes des allèles A, B ou O a entraîné des problèmes de nomenclature rendant difficile la comparaison des allèles. Environ une centaine d'allèles ABO ont été décrits dont 40 allèles O. La plupart de ces allèles dérivent des allèles fréquents par une ou deux mutations, les autres résultent de phénomènes de recombinaisons (crossing-over ou conversions géniques) (Chiaroni *et al.* 2005).



**Figure 6 :** Structure schématique du locus ABO (Carton, 1996).

## II-10-Transmission des gènes

La transmission des gènes AB se fait par les lois de Mendel. La transmission des allèles A et B montre que ces deux allèles sont codominants sur O (**Cartron, 1998**).

Donc, la transmission génétique des antigènes A et B se selon le mode autosomique dominant. Ainsi, un couple de parents, dont la mère est génétiquement A/O, donc de groupe A, et le père B/O, donc de groupe B, pourra avoir des enfants de quatre groupes différents :

- Si chacun des parents transmet son allèle O, l'enfant sera génétiquement O/O, donc de groupe O.

-Si le père transmet l'allèle O et la mère l'allèle A, l'enfant sera A/O, donc de groupe A. -Si le père transmet l'allèle O et la mère l'allèle B, l'enfant sera B/O, donc de groupe B. -Si le père transmet l'allèle B et la mère l'allèle A, l'enfant sera AB, donc de groupe AB (**Bach, 1979**).

**Tableau 4** : Phénotype et génotype des groupes sanguins ABO (Les différents cas de la transmission des allèles A, B, et O) (**Fauchet et Ifrah, 1995**).

| Groupes sanguins des parents | Combinaison d'allèles | Groupes sanguins |
|------------------------------|-----------------------|------------------|
| Tous les deux A              | AA, AO                | A ou O           |
| Tous les deux B              | BB, BO                | B ou O           |
| Tous les deux AB             | AB                    | A, B ou AB       |
| Tous les deux O              | OO                    | O                |
| Un A et un B                 | AA, AO, BB, BO        | A, B, AB ou O    |
| Un A et un O                 | AA, AO, OO            | A ou O           |
| Un A et un AB                | AA, AO, AB            | A, B ou AB       |
| Un B et un O                 | BB, BO, OO            | B ou O           |
| Un B et un AB                | BB, BO, AB            | A, B ou AB       |
| Un AB et un O                | AB, OO                | A ou B           |

## II-11-Biochimie du système ABO :

La structure biochimique des antigènes des systèmes de groupes sanguins ABO et H n'est connue que depuis une soixantaine d'années (**Watkins, 2001**). Il s'agit de motifs glucidiques terminaux de chaînes oligosaccharidiques reliées à des glycoprotéines membranaires du globule rouge (protéine de bande 3 majoritairement (**Laine, 1988**) ou à des glycosphingolipides (membranaires ou solubles), ou libres.

Ces chaînes oligosaccharidiques sont constituées d'une structure interne plus ou moins ramifiée (structures I et i) et des structures périphériques également nommées «disaccharides précurseurs» qui seront les accepteurs de ces motifs glucidiques terminaux. Les travaux sur ces antigènes et ces précurseurs ont été à l'origine effectués à partir de mucines (protéines fortement glycosylées) issues notamment de kyste ovariens (**Watkins, 1980**).

Il est d'intérêt d'évoquer les structures périphériques des chaînes oligosaccharidiques sur lesquelles sont fixés les antigènes ABO, H et Lewis. Les disaccharides précurseurs majoritairement exprimés par les globules rouges sont de trois types :

- Type 1:Gal $\beta$ 1-3GlcNAc-R;
- Type 2:Gal $\beta$ 1-4GlcNAc-R;
- Type 3:Gal $\beta$ 1-3GalNAc-R.

Le précurseur de type 1 est exprimé dans les tissus dérivant de l'endoderme (**Clausen, 1989**) (épithéliums des voies digestives et respiratoires notamment), c'est le substrat accepteur pour la formation de l'antigène H de type 1 retrouvé dans les sécrétions et le plasma. Les antigènes LE1 (Lea) et LE2 (Leb) sont également synthétisés à partir de ce précurseur. Les dérivés de cette structure de type 1 sont exprimés par les hématies après adsorption passive depuis le plasma.

Le précurseur de type 2 est exprimé dans les tissus dérivant du mésoderme (lignée érythrocytaire, endothélium), c'est le substrat accepteur pour la formation de l'antigène H de type 2 exprimé constitutionnellement dans la lignée érythrocytaire et duquel dérivent les antigènes A et B érythrocytaires. Cet antigène H de type 2 est donc un antigène de haute fréquence présent chez la quasi-totalité de la population.

Le précurseur de type 3 correspond à un antigène A (motif GalNAc) de type 2 sur lequel a été ajouté un galactose. Ce précurseur de type 3 est fucosylé pour obtenir l'antigène H de type 3 qui n'existe donc que chez les sujets AouAB (puisque le précurseur de type 3 est bâti sur un antigène A) (**Clausen, 1989 ; Clausen, 1999**). Les motifs de type 3 sont présents dans les tissus dérivant du mésoderme et de l'endoderme.

Les motifs glucidiques terminaux sont ajoutés de façon séquentielle par des enzymes de type glycosyltransférases (GT) catalysant leur transfert sur les disaccharides précurseurs. Les produits des allèles des gènes *ABO*, *FUT1*(ou *H*), *FUT2*(ou *Se*) et *FUT3*(ou *Lewis*) sont ainsi des glycosyl transférases catalysant les réactions de transfert de ces motifs sucrés.

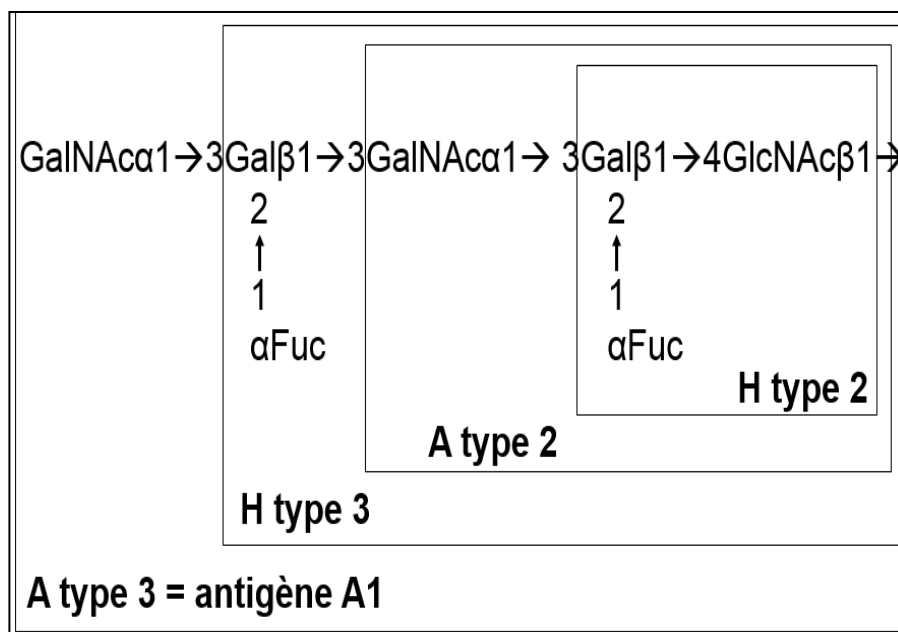
Les enzymes A et B utilisent respectivement l'UDP-GalNAc et l'UDP-Gal comme substrats donneurs. Ces sucres sont transférés en bout de chaîne oligosaccharidique sur un

accepteur: le motif Fucose- $\alpha(1,2)$ -Galactose correspondant à l'antigène H, qui est indispensable à l'expression des antigènes A et B que ce soit au niveau érythrocytaire ou dans les tissus épithéliaux (**Watkins, 2001**). L'antigène H est «consommé» par ces enzymes pour conversion en antigènes A et B.

L'expression de l'antigène H est donc minimale chez les sujets de phénotype ABO:1, 2, 3,4 (A1B) et maximale chez les sujets ABO:-1,-2,-3 (O). Schématiquement, l'expression de l'antigène H selon les phénotypes ABO est : A1B < A1 < B < A2 < O

L'enzyme A est une  $\alpha(1,3)$  N-acétylgalactosaminyl transférase catalysant le transfert d'une molécule de N-acétylgalactosamine sur l'antigène H, au niveau du galactose terminal de la chaîne saccharidique (**Watkins, 1980**). L'enzyme A peut utiliser comme accepteur les antigènes H de types 1 et 2, mais également pour l'enzyme A1 l'antigène H de type 3.

La différence entre les phénotypes A1 et A2 est quantitative par rapport au nombre de sites antigéniques A exprimés, respectivement de l'ordre de 1000000 et 200000 (**Economidou, 1967 ; Williams, 1972**). Elle est également qualitative, l'enzyme A2 étant incapable de convertir l'antigène H de type 3 (fucose fixé sur un accepteur de type Gal-GalNAc et non pas Gal-GlcNAc) en antigène A1 (**Clausen, 1989**). La séquence de motifs glucidiques aboutissant à l'antigène A1. Cette différence entre phénotypes A1 et A2 n'a pas d'intérêt transfusionnel en pratique.



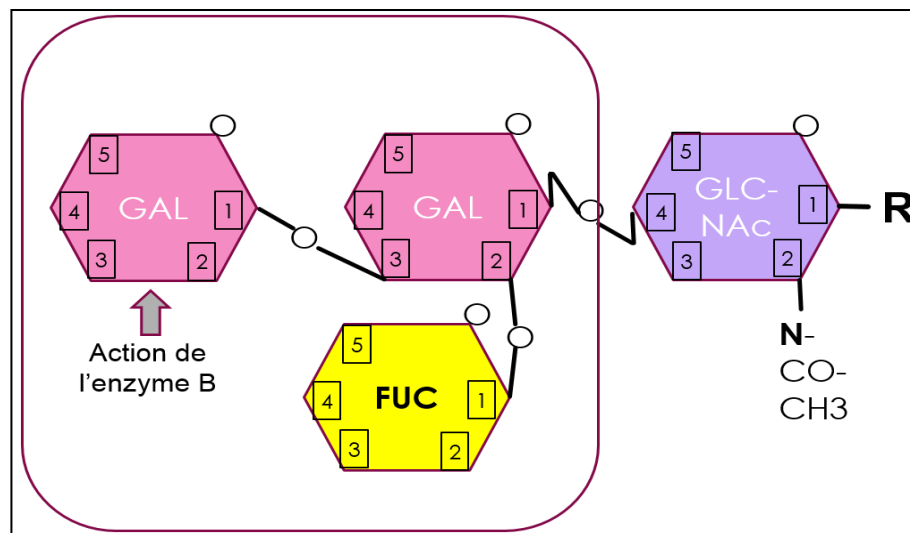
**Figure 7: Structure de l'antigène A1 (Clausen, 1989).**

Gal : Galactose ; GalNAc : N-acétylgalactosamine ; GlcNAc : N-acétylglucosamine ; Fuc : Fucose.

L'enzyme B est une  $\alpha(1,3)$  galactosyltransférase catalysant le transfert d'une molécule de galactose également sur l'antigène H. La schématisation d'un antigène B de type 2 est proposée en figure 4. L'enzyme B utilise les antigènes H de type 1 et 2 comme accepteurs.

Les enzymes A et B (ou galactosyltransférases [GT] A et B) ont été cristallographées en 2002, leur relation structure – fonction est donc connue (**Patenaude, 2002**).

Les enzymes A et B (GTA et GTB) sont classées dans les glycoprotéines transmembranaires de type II, elles sont localisées dans le Golgi. Elles peuvent être clivées à leur base par des enzymes protéolytiques ce qui explique la présence des GTA et GTB solubles dans le plasma.



**Figure 8:** Représentation schématique de l'antigène B érythrocytaire. (**Guillaume, 2015**).

## II-12-Relation ABO-Maladies

Certains auteurs ont lié la distribution mondiale du polymorphisme du système ABO à de grandes épidémies et à certaines maladies infectieuses.

En effet, les maladies comme le choléra et la diarrhée infantile causée par des souches bactériennes d'*Escherichia coli* ont toujours favorisé les individus du groupe O. De même, la tuberculose pulmonaire et l'ulcère gastrique et duodénal sont plus virulents pour des sujets A que des sujets O (**Chadli et al, 2007**).

Tous les types de maladies, notamment infectieuses, dégénératives, malignes et mentales, ont été étudiés et certaines associations importantes ont été découvertes dont une entre le cancer et le groupe sanguin A par Johannsen en 1927. On a affirmé que les résultats d'une association entre les groupes sanguins et une maladie particulière indiquaient une liaison génétique entre la susceptibilité à la maladie et les gènes du groupe sanguin (**Livingstone, 1960**).

Des preuves à l'appui ont montré que le groupe sanguin O offre un avantage sélectif contre les sévérités du paludisme. L'argument est persuasif. Le groupe O est supposé avoir surgi en Afrique avant la migration des premiers humains. Un paludisme grave entraîne la mort de millions chaque année avant qu'ils atteignent l'âge de l'enfant, et donc sélectionne des gènes de survie (Anstee, 2015).

Des auteurs de nombreuses études ont montré qu'une fois qu'une personne est infecté par le choléra (souches *Vibrio cholerae O1 El Tor et O139*), le groupe phénotype O confère une plus grande probabilité de sévérité de l'infection que les phénotypes du groupe sanguin non-O. Glass *et al.* (1985) suggèrent que la faible prévalence du groupe O et la forte prévalence du groupe B dans le Delta du Gange au Bangladesh est directement liée à la pression sélective du choléra (Anstee, 2015).

Les groupes sanguins entraînent des différences dans la structure antigénique de l'organisme humain, et puisque le système antigène-anticorps de l'organisme est sa principale défense contre les maladies infectieuses, les différences dans ce système peuvent conduire à des réponses différentes à certaines maladies. Il existe également des preuves de l'existence d'autres types d'interactions qui peuvent avoir une signification sélective, comme le fait que la substance du groupe A du sang inhibe la croissance du virus de la grippe ou que la substance du groupe sanguin A augmenté la virulence du bacille de la typhoïde chez la souris (Livingstone, 1960).

### II-13-Applications du groupe sanguin dans le système ABO

La connaissance des groupes érythrocytaires est une étape obligatoire dans plusieurs domaines thérapeutique car elle nous permettons d'éviter des dégâts liés à l'utilisation du sang. Parmi ces domaines en citer les suivants :

- **En allo- immunisation :** L'incompatibilité fœto-maternelle peut s'observer dans le système ABO mais ses manifestations sont moins graves par rapport à l'incompatibilité fœto-maternelle observée dans le système rhésus.

- **En transfusion sanguine :** il est nécessaire de faire un test de compatibilité au laboratoire et un test ultime au lit du malade. Car elle nous permettons d'assurer une sécurité transfusionnelle.

- **Grefe d'organe :** La compatibilité dans le système ABO représente la première étape de la sélection des donneurs.

- **Anthropologie** : Les groupes sanguins ont un intérêt considérable en hématologie géographique. En effet, les groupes sanguins constituent des marqueurs de certaines populations (**Traore, 2018**).

#### **II-14-Répartition des groupes sanguins de système ABO dans le monde**

La distribution des quatre types du système ABO, A, B, AB et O, diffère dans les populations à travers le monde entier. Elle est déterminée par la fréquence des trois allèles. Les fréquences les plus basses de l'allèle B s'observent en Egypte et dans l'Ouest Africain. En Europe, le pourcentage décroît d'Est en Ouest. Cependant, l'allèle B est très rare chez les Basques et il est pratiquement absent chez les Indiens d'Amérique, les tribus aborigènes d'Australie et les populations du Pacifique (**Chadli et al. 2000**).

#### **III- Le système rhésus**

Le système rhésus est le plus important des groupes sanguins après le système ABO. Il est classé comme le plus immunogène et le plus polymorphe de tous les systèmes de groupes sanguins érythrocytaires connus chez l'homme. Il a un intérêt considérable en transfusion sanguine et en obstétrique car les antigènes rhésus provoquent des accidents transfusionnels mortels comme la maladie hémolytique du nouveau-né, par incompatibilité fœto-maternelle, les anémies hémolytiques par auto anticorps. (**Cartron, 1993**).

Le système rhésus se définit par sa complexité par rapport à tous les systèmes de groupes sanguins. A ce jour, près de 50 antigènes du système rhésus ont été décrits, dont le plus important en transfusion est l'antigène D. (**Ruffi, 1998**).

#### **III- 1-La nomenclature des 5 antigènes du système Rh**

Cette nomenclature est très variée, c'est ainsi qu'on distingue : (**Coulibal, 1982; Dembele, 1983**).

- Selon la nomenclature de Fischer et Race : D, C, E, c, e ;
- Selon la nomenclature de Wiener : Rho, rh', rh'', hr', hr'' ;
- Selon la nomenclature de Rosenfield : Rh1, Rh2, Rh3, Rh4, Rh5.

**Tableau 5 :** La différente nomenclature du système Rhésus (Cartron, 1993).

| Fisher – race | Weiner | Rosefield      |
|---------------|--------|----------------|
| DCE/ DEC      | R1r    | 1, 2, -3,4 ,5  |
| DCe/DCe       | R1R1   | 1, 2, -3,-4 ,5 |
| DcE/dcE       | R2r    | 1, -2, 3,4 ,5  |
| Dce/dcE       | R1R2   | 1, 2, 3,4 ,5   |
| DcE/DcE       | Rr     | 1, -2, -3,4 ,5 |

### III- 2-Phénotype du système rhésus

On appelle Rhésus positif, les sujet dont les hématies sont agglutinés par l'allo-anticorps initial, anti rhésus des femmes enceinte et l'antigène ainsi défini est par convention appelé D, par le gène D.

On appelle Rhésus négatif, les sujets dont les hématies ne sont pas agglutinés par cet anticorps des femmes enceintes, ces sujets manquent du gène D (Ruffi, 1998).

**Tableau 6:** Phénotype du système rhésus (Cartron, 1993).

| Phénotypes                   | Génotypes                            |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Rhésus positif(ou D positif) | DD (homozygote)<br>Dd (Hétérozygote) |
| Rhésus négatif               | Dd (homozygote)                      |

### III- 3-Les antigènes du système rhésus

#### III- 3-1- Antigènes principaux

##### A-L'antigène D

Selon la présence ou l'absence de l'antigène majeur D sur la membrane des érythrocytes, les cellules sont dites Rh-positives (RH:1) ou Rh-négatives (RH:-1) (Cartron et Colin, 1997). Cet antigène a un fort pouvoir immunisant lorsqu'il est introduit dans un organisme qui ne le possède pas. L'allo-immunisation qui en résulte peut avoir des conséquences transfusionnelles et obstétricales. La fréquence du phénotype RH:-1 est très variable entre les populations : 10%chez les Tunisiens (Hmidaet al. 1993), 15% chez les caucasiens (Westhoff, 2007a), 7-8%chez les Noirs américains, 3 à 7% chez les africains, 1% chez les indiens d'Amérique du nord et extrêmement faible chez les asiatiques (Reid et Lomas-Francis, 2004 ; Daniels, 2002a).

### B- Les antigènes C, c, E et e

Les antigènes C, c, E et e sont exprimés chez les caucasiens respectivement avec les fréquences suivantes: 68%; 81%; 29%; 98% (**Daniels, 2009**). Des associations préférentielles ont été observées dans la distribution de ces antigènes, les antigènes C et E se rencontrant plus fréquemment chez les sujets RH:1 que chez les sujets RH:-1, ceci traduisant ce qu'on appelle un déséquilibre de liaison. D'autre part il convient de noter que les hématies ne possédant pas l'antigène C sont nécessairement c positives (et inversement), et qu'il en est de même pour les antigènes E et e, les hématies négatives pour l'antigène E étant nécessairement positives pour l'antigène e (et inversement). C'est ce qu'on appelle la règle de l'antithétisme. Bien évidemment on peut observer des hématies possédant à la fois les antigènes « antithétiques » C et c, E et e (**Salmon et al. 1992**).

### III- 3-2- Les autres antigènes

#### A- Les antigènes composés

Ces antigènes composés résultent de l'interaction de deux antigènes, C ou c, et E ou e produit par le même gène *RHCE*, ainsi la forme allélique *RHcede* de ce gène contrôle non seulement la synthèse de deux antigènes courants c et e mais aussi celle d'un épitope supplémentaire reconnu par un anticorps spécifique: l'antigène ce. Par ailleurs, les sujets ne possédant pas cet antigène, peuvent s'immuniser contre celui-ci et synthétiser un allo anti-ce dont l'identification repose sur un profil réactionnel spécifique. Les anticorps spécifiques de ces antigènes reconnaissent des épitopes conformationnels nés de l'association des deux antigènes considérés sur la même molécule RhCE (**Chiaroniet al. 2005**).

#### B- L'antigène G (RH12)

L'antigène G est un antigène présent sur toutes les hématies D positif et/ou C positif (**Overfield et al. 2007**). La mise en évidence de cet antigène a permis de résoudre certains problèmes tels que l'apparition d'un anticorps apparemment anti-D + anti-C chez des sujets dce/dce, à la suite d'une immunisation transfusionnelle ou foeto-maternelle par des sujets C+D- ou C- D+. Cependant l'antigène G peut être, dans certains cas très rares, présent sur les hématies manquant de D et de C de phénotype ddccee. Les hématies de ces sujets sont agglutinées par la plupart des anti-D+C alors qu'elles ne réagissent pas avec les anticorps purs anti-D, anti-C. C'est d'ailleurs de cette façon qu'a été mis en évidence pour la première fois l'antigène G (**Allen et Tippett, 1958; Stout et al. 1963**). Ainsi les sujets présentant cet antigène sont considérés ayant le génotype *rGr*, plus rarement encore, il existe des hématies

dcE/dce qui possèdent également l'antigène G (**Stout et al. 1963**). Le nombre de sites antigéniques G a été estimé par hématie:DCe/DCe 9900-12200; dCe/dCe 8200-9700;DCE/DCE 5400; DcE/DcE 3600-5800; Dce/Dce 4500-5300; DcE/dce 4200 (**Daniels, 2002a**).

### C- Les antigènes CW et CX

L'antigène Cw (RH8) est un antigène dont la fréquence est d'environ 2,6% dans la population anglaise, presque de même pour les européens et les américains (**Daniels, 2002a**). Cet antigène est produit par un allèle du gène *RHCE*, caractérisé par une mutation d'un nucléotide(A122G), avec une modification d'un acide aminé (Gln41Arg), situé sur la première boucle extracellulaire de la protéine (**Westhoff, 2004**). Cette mutation est plus souvent observée en association avec un acide aminé Ser en position 103, correspondant à l'antigène C, qu'avec un acide aminé Pro en position 103, correspondant à l'antigène c (**Flegel et al. 1998**).

L'antigène Cw peut être mis en évidence par des allo-anticorps produits par des individus c/c(rarement par des individus C/C). De ce fait les anti-C ont souvent une double spécificité anti-C et anti- Cw (**Canelliniet al. 2010**).

L'antigène Cx (RH9) est un antigène de faible fréquence, présent chez 0,12% des donneur scolombiens, 0,29% des américains et 1,8 des finlandais (**Daniels, 2002a**). Cet antigène est produit par un allèle du gène *RHCE* caractérisé par une mutation d'un nucléotide (G106A),avec une modification d'un acide aminé (Ala36Thr), également situé sur la première boucle extracellulaire de la protéine (**Canelliniet al. 2010**).

### D- L'antigène MAR (RH51)

L'anticorps anti-MAR a été trouvé chez une femme de phénotype D+C+c-E-e+Cw+Cx+. Cet anticorps réagit faiblement avec les échantillons Cw+Cx- et Cw-Cx+; il ne réagit pas avec les échantillons Rhnull. Cw et Cx résultent respectivement des substitutions Gln41Arg et Ala36Thrdans la protéine RhCe. Donc, il est probable que les 2 acides aminés Gln41 et Ala36interviennent dans l'expression de MAR (**Daniels, 2002a**).

### E- Les antigènes VS (RH20) et V (RH10)

Les antigènes VS et V sont deux antigènes communs chez les africains (**Daniels et al. 1998**), mais très rares chez les autres populations (**Noizat-Pirenne et al. 2002a**). Généralement, l'antigène VS est produit par les haplotypes *Dces*, *dces*et *d(C) ces*, par contre,

l'antigène Vn'est produit que par les haplotypes *Dceset dces*. Couramment, l'expression de l'antigène VS est associée à une expression affaiblie de l'antigène C (**Faaset al. 1997**). La fréquence de l'antigène V est de 27% chez les africains, 39% chez les américains et 40% en Afrique ouest.

La découverte de cet antigène n'est pas une caractéristique exclusive de la population africaine, puisqu'il n'y a pas de traces d'ancêtre africain chez deux familles anglaises présentant cet antigène. La fréquence de l'antigène VS chez les africains est de 26 à 40%, elle est inférieure à 0,01% chez d'autres populations (**Reid, 2004**).

La présence de ces deux antigènes est liée à une substitution d'acide aminé en position 246(Leu245Val) survenue sur le huitième segment transmembranaire de la protéine RhCE. Ces antigènes, lorsqu'ils sont présents, participent à un affaiblissement de l'antigène e, par contre, l'existence simultanée d'autres substitutions peut aboutir à la disparition de l'un ou l'autre de ces antigènes. Ainsi, la substitution Gly336Cys associée à la substitution Leu245Val aboutit à un phénotype VS+V- (**Daniels, 2002a; Westhoff, 2004; Steers, 1996**).

### III- 4-Les anticorps du système rhésus

#### III- 4-1 Anticorps immuns

Les antigènes du système RH sont fortement immunogènes. Il est désormais évident que le contact d'un sujet RH:-1 avec l'antigène D suite à une transfusion sanguine incompatible ou à une grossesse induit une réponse immunitaire contre cet antigène aboutissant à la synthèse d'un anticorps anti-D. Les anticorps anti-Rh sont des anticorps immuns résultant essentiellement d'une alloimmunisation: une iso-immunisation transfusionnelle ou une immunisation foeto-maternelle (**Chiaroni et Legrand, 2001; Chiaroni, 2003**).

La transfusion sanguine est fréquemment responsable de l'immunisation anti-Rh. Il s'agit dans la majorité des cas d'une immunisation à l'antigène D qui est le plus immunogène des antigènes de groupes sanguins. Il a été démontré que 80% des individus RH:-1 transfusés avec du sang RH:1 vont produire un anticorps anti-D pouvant persister plusieurs mois ou années (**Mollisonet al. 1997**). Une nouvelle exposition à l'antigène D va entraîner une réponse immunologique secondaire rapide pouvant conduire à des accidents immuno hémolytiques graves.

Les autres antigènes du système RH sont significativement moins immunogènes et l'apparition d'anticorps est donc moins fréquente après transfusion ou grossesse incompatible.

Cependant, leur fréquence n'est pas négligeable et leur présence contre-indique toute transfusion incompatible. Il est donc important de respecter la compatibilité pour les

5 principaux antigènes Rh (D, C, c, E et e) dans les transfusions de globules rouges, spécialement chez les patients de sexe féminin avant la ménopause et dans les pathologies impliquant des transfusions répétitives et/ou chroniques afin de prévenir l'allo-immunisation (Avent et Reid, 2000).

### III- 4-2- Anticorps naturels

Quelques très rares anticorps anti-E et anti-Cw ont pu être observés en dehors de toute stimulation connue (transfusion et/ou grossesse). Ils sont ainsi considérés comme des anticorps naturels (Avent et Reid, 2000).

### III- 4-3- Auto-anticorps

À côté des allo-anticorps, les antigènes Rh apparaissent comme la cible d'auto-anticorps chaud de classe IgG, pouvant reconnaître une spécificité courante (anti-e, anti-ce, anti-D...) ou un antigène de grande fréquence comme l'anti-RH17 ou l'anti-RH18 (Ansart-Pirenne, 2006).

### III- 5-Mécanismes moléculaires des variants RH:1

L'expression de l'antigène D varie qualitativement et quantitativement. Les variants de l'antigène D sont codés par des allèles *RHD* aberrants. Ces variants RH:1 résultent généralement des mutations ponctuelles au niveau du gène *RHD* ou des réarrangements géniques entre le gène *RHD* et le gène *RHCE* aboutissant à l'expression de l'antigène D qui varie qualitativement ou quantitativement, on distingue:

#### III- 5-1- Phénotypes D partiels

L'antigène D présente une structure dite en mosaïque, comprenant un grand nombre d'épitopes antigéniques dont 9 ont été bien définis à l'aide d'une batterie d'anticorps monoclonaux (Lama *et al.* 1989). Ces épitopes sont tous présents chez les sujets RH:1 et absents chez les RH:-1. Lorsqu'un ou plusieurs de ces épitopes manquent, les individus peuvent s'allo-immuniser contre les parties manquantes. Ainsi les individus présentant un tel variant, dit D partiel, seront considérés RH:-1 en tant que receveurs, et RH:1 en tant que donneur.

Deux grands types de variant D partiel ont été décrits: ceux qui sont secondaires à des mutations du gène *RHD* avec changement d'acides aminés touchants les domaines extracellulaires de la protéine RhD (Flegel et Wagner, 2002), et ceux qui sont secondaires à

la formation de protéines hybrides, due à une conversion génique entre les gènes *RHD* et *RHCE*. Sur le plan génétique, les gènes hybrides résultants sont notés: *RHD-CE-D*. Ces nouveaux réarrangements géniques peuvent générer parfois des nouveaux antigènes Rh de basse fréquence (Canellini *et al.* 2010; Westhoff, 2007a; Denomme *et al.* 2005). L'interaction de ces variant avec certains anticorps monoclonaux permet

L'identification de six catégories de D partiel (DII, DIII, DIV, DV, DVI, DVII) (Carton et Colin, 1997).

### III- 5-2- Phénotypes D faibles

On rassemble sous le terme D faible (anciennement appelé Du), les différentes réactivités affaiblies de l'antigène D, l'épreuve de fixation-élution constitue la meilleure technique pour mettre en évidence les antigènes D faibles sur les globules rouges (Doescheret *al.* 2005). Le phénotype D faible (Wagner *et al.* 2000) est classiquement caractérisé par un déficit quantitatif en sites antigéniques RH1 (70 à 4000 sites par cellule). Il résulte de mutations qui touchent les régions transmembranaires ou les régions intracellulaires (Flegel *et al.* 2000). Ces mutations aboutissent à la substitution d'acides aminés limitant l'intégrité des protéines dans la membrane et son ancrage au cytosquelette (Pereira *et al.* 2011).

### III- 5-3-Phénotype Dell

Le phénotype Del représente l'extrême forme du phénotype D faible, ce variant est caractérisé par une très faible expression de l'antigène D (Fukumori *et al.* 1997). Il a été démontré en moyen orient où les sujets RH:-1 sont très rares et le développement d'anti-D est exceptionnel chez eux, en fait, ces individus apparemment RH:-1, possédaient à la surface de leurs hématies de très faibles quantités d'antigène D qui ne peuvent être démontrées que par des techniques d'élution. Ces phénotypes, regroupés sous la dénomination de DEL, sont présents chez 30% des sujets apparemment RH:-1 en Asie du Sud Est. Chez les japonais et les chinois de phénotype RH:-1, environ 10% et 33% respectivement sont de phénotype DEL (Fukumori *et al.* 1997; Sun *et al.* 1998). Les analyses moléculaires ont montré la présence de plusieurs mutations du gène *RHD* (Wagner *et al.* 2001).

### III- 6-Les variantes de RH2(C) et RH4 (c)

Ces variantes sont rares. La variante la plus importante est l'antigène RHB (cw) : la présence de cet antigène est liée à l'existence d'un allèle au gène *RHCE* et le plus souvent

chez les sujets RHI. Sa fréquence est de 0,5% Il est mis en évidence par un anticorps spécifique : l'anti-RH8 mais aussi par l'anti-RH2 (Janot, 2002).

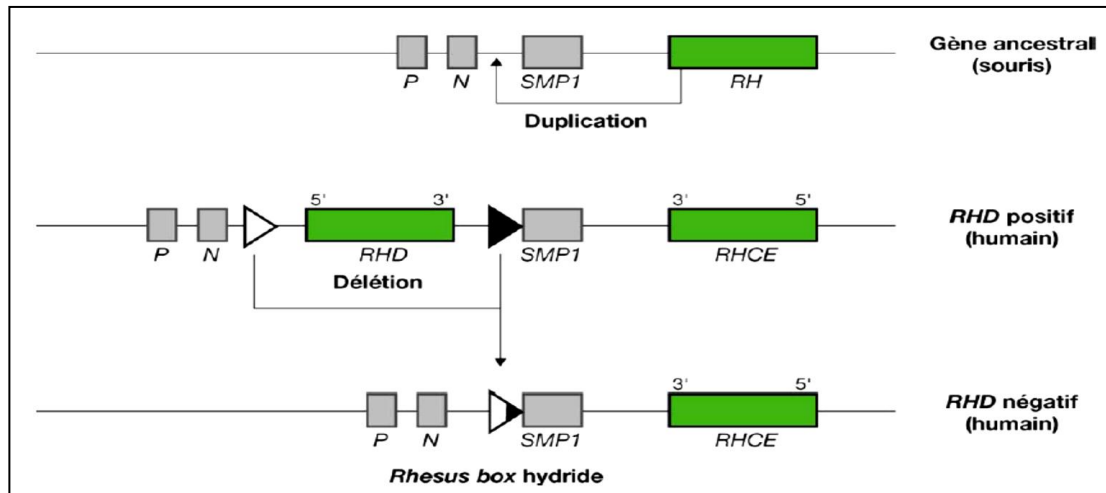
### III- 7-Les variantes de RH3 et RH5

Importantes sont RH11 (E'') et RH24 (ET). La variante (EU) est un antigène faible détecté par un test indirect à l'anti globuline. Enfin dans la race noire, il existe de nombreuses variantes de l'antigène RH5 accompagnées souvent de l'absence d'antigènes publics du système RH. L'antigène RH5 est comme l'antigène RHI une mosaïque de plusieurs épitopes (Janot, 2002).

### III- 8-Génétique du Système rhésus

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. 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 et qu'à ce titre il est logique qu'il apparaisse comme le plus fréquent dans des populations considérées comme génétiquement plus anciennes.

Chaque gène comporte 10 exons qui représentent une séquence de 60 000 pb. Ces deux gènes, qui ont une orientation opposée (leurs extrémités 3' se font face), ne sont séparés que par 30000 pb. Le gène RHD est en position centromérique. La différence la plus significative entre les gènes RHD et RHCE est portée par l'intron 4 qui présente une délétion de 600 pb dans le gène RHD. Un troisième gène, nommé SMP1 (*small membrane protein 1*), est intercalé entre eux. Aucune donnée ne permet d'établir une relation fonctionnelle de ce gène avec RH ou de démontrer son expression à la surface de l'hématie. Ce gène apparaît toutefois beaucoup plus conservé que RH au cours de l'évolution. Les analyses comparatives réalisées entre les gènes RH humains et de souris concluent au fait que le gène RHCE est le gène ancestral et le gène RHD le dupliqué. (Chiaroniet al, 2005).



**Figure 9:** Mécanismes de duplication et de délétion du gène *RH* (Wagner *et al*, 1999).

Dans la structure ancestrale, déduite du locus RH murin, il n'existe qu'un seul gène RH qui est très proche du gène SMP1. Deux autres gènes, P29-associated protein(P) et NPD014 (N) sont situés en amont de SMP1. Lors de la duplication, un gène RH inversé est intercalé entre N et SMP1. Aux points d'insertion, un segment de 9000 bp est dupliqué et disposé de part et d'autre du gène RHD. Ces segments aboutissent à la formation des séquences *Rhésus box*. La délétion du gène RHD résulte d'une recombinaison entre les deux *Rhésus box*, aboutissant à une structure proche du gène ancestral avec la persistance d'une *Rhésus box* hybride (Wagner *et al*, 1999).

### III- 9-Mécanismes moléculaires contribuant au 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. Deux mécanismes principaux peuvent générer cette absence. Il peut s'agir tout d'abord d'une délétion de la totalité du gène RHD qui est le mécanisme moléculaire le plus fréquent dans les populations européennes et chinoises.

Cette délétion est liée à un crossing over survenu entre les deux *Rhesus box* aboutissant à une séquence *Rhésus box* hybride. Il peut s'agir aussi d'allèles RHD non fonctionnels liés à des mutations, des insertions, etc. (Fauchet et Ifrah, 1995).

### III- 10-Biochimie du système RHESUS

La structure biochimique des antigènes sont des polypeptides membranaires non glycosylés de la membrane du globule rouge. Il existe :

### 1) Les protéines Rh

Les protéines D et CE codées respectivement par les gènes *RHD* et *RHCE* sont des protéines membranaires palmitoylées (sur des résidus Ser situés à la frontière du cytoplasme et de la bicouche lipidique) et non glycosylées de 417 acides aminés qui diffèrent par 35 substitutions d'acides aminés (Le Van Kim et Colin, 2004). Ces protéines de poids moléculaire 30-32 kDa possèdent 12 domaines transmembranaires et les extrémités N et C-terminales sont intracytoplasmiques. Elles sont exprimées à raison de 100 à 200 000 copies par cellule et uniquement par les cellules hématopoïétiques de la lignée érythroïde (depuis les progéniteurs CFU-E jusqu'aux globules rouges matures). Le gène *RHD* code pour un polypeptide possédant la spécificité D. Le gène *RHCE* code pour un polypeptide qui présente les spécificités C ou c et E ou e selon la constitution de son porteur. La présence ou l'absence de la protéine D détermine la base moléculaire des phénotypes RH:1 (D positif) et RH:-1 (D négatif). Les protéines D et CE diffèrent par seulement 35 substitutions en acides aminés.

L'antigène D est complexe, car il est composé de 37 épitopes dont neuf ont été définis (D1 à D9) à l'aide d'une batterie d'anticorps monoclonaux. Certains sujets de phénotype RH:1 peuvent produire un allo-anticorps anti-D dirigé contre un ou plusieurs épitopes manquants, définissant ainsi les phénotypes « D partiel », que l'on distingue selon la présence ou l'absence d'un ou plusieurs épitopes de l'antigène D. L'analyse comparative des protéines mutantes chez les variants D partiels a permis de proposer un modèle permettant de corrélérer les positions polymorphes D localisées dans les boucles extracellulaires de la protéine D avec les principaux épitopes D définis à l'aide des anticorps monoclonaux anti-D (Cartron *et al.* 1998).

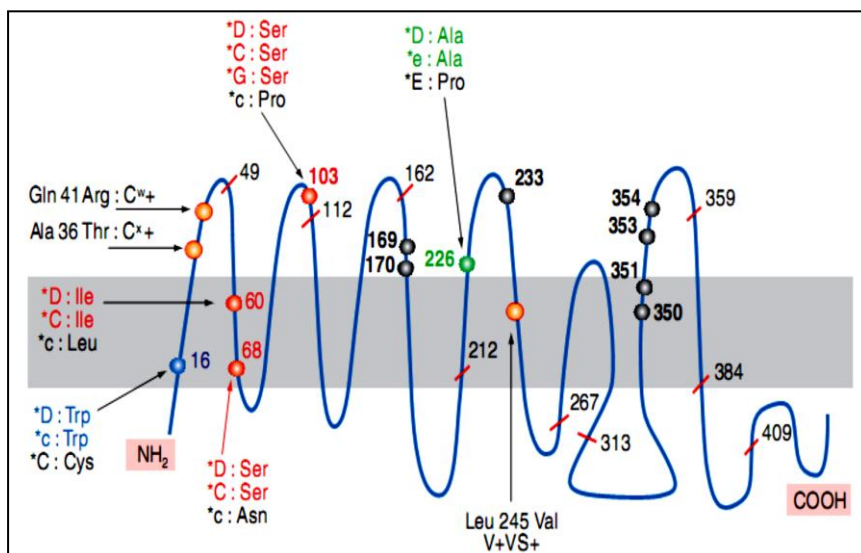


Figure 10: La protéine Rh (Chiaroniet *al.* 2005).

## 2) Le complexe Rh

Des expériences de co-immuno précipitation à l'aide d'anticorps anti-Rh ont montré qu'en plus des protéines Rh, d'autres protéines étaient absentes ou fortement réduites dans les hématies Rhnull. Il s'agit des protéines RhAG (Rh associated glycoprotein), de la protéine CD47, identique à « l'intégrin associée protéine » la molécule d'adhérence LW ou ICAM4 (intercellular adhesion molecule 4), et la glycopherine B porteuse des antigènes de groupe sanguins Ss (Figure 6) (Cartron, 1999). La glycoprotéine RhAG, de poids moléculaire 50 kDa, possède 36 % d'identité avec les protéines Rh et montre une organisation similaire en 12 domaines transmembranaires. Elle n'est également exprimée qu'à la surface des cellules érythroïdes. Le gène *RHAG* localisé sur le chromosome 6p12-p21 possède une structure et une organisation analogues à celles des gènes *RH*. Les gènes *RH* et *RHAG* définissent ainsi une petite famille génique, mais la vitesse d'évolution plus lente du gène *RHAG* (2,6 fois plus lente) indique une meilleure conservation peut-être en rapport avec une fonction biologique plus importante (Matassiet *al.* 1999).

Les protéines Rh et RhAG sont indispensables à la formation (assemblage, transport) du complexe membranaire Rh à la surface des hématies et à l'intégrité structurale de la membrane. Le rôle crucial de la protéine RhAG comme chaperon moléculaire de l'ensemble du complexe Rh a été démontré plus récemment (Mouro-Chanteloup *et al.* 2002) et s'accorde bien avec les études génétiques désignant RhAG comme facteur de régulation post transcriptionnelle de l'expression membranaire des protéines Rh.

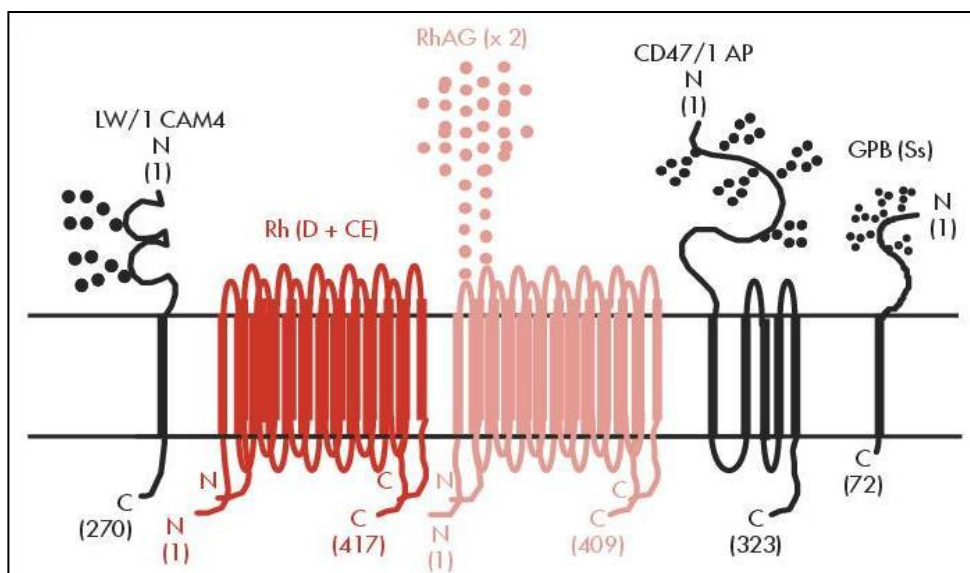


Figure 11: Le complexe membranaire RH (Le Van Kim et Colin, 2004).

### **III- 11-Fonction du rhésus**

Le Rhésus vient seulement de livrer le secret de sa fonction : le transport des ions ammonium,  $\text{NH}_4^+$ . A côté de son importance en médecine transfusionnelle et dans l'immuno compatibilité Mère/Foetus, on ne lui connaissait pas jusqu'ici de rôle biologique. Il s'agit pourtant d'un assemblage complexe de protéines insérées dans la membrane des globules rouges, ou érythrocytes. Les protéines Rh, seules responsables de la spécificité antigénique, y sont associées à la glycoprotéine RhAC. L'absence de ces protéines se traduit par une perturbation de la membrane des globules rouges, mais aucun défaut plus spécifique n'avait mis sur la piste de leur fonction (Guillaume, 2000).

### **III-12-Incompatibilité fœto-maternelle : quand les mamans Rh<sup>-</sup> détruisent les globules rouges de leurs bébés Rh<sup>+</sup>**

#### **III-12-1-Tolérance immunitaire du fœtus au cours de la grossesse**

Un enfant a une identité antigénique portée par ses antigènes tissulaires (groupe tissulaire ou CMH, mais aussi ABO) et érythrocytaires (groupe sanguin) a priori différente de celle de sa mère. Les cellules fœtales sont donc susceptibles d'être reconnues comme étrangères (non-soi) par l'organisme maternel. Au cours de la grossesse, des mécanismes immunologiques spécifiques assurent la tolérance du fœtus par le système immunitaire de la mère qui ne le rejette pas. En particulier, les anticorps naturels réguliers dirigés contre les antigènes du système ABO et qui sont des IgM ne traversent pas le placenta et ne sont jamais en eux-mêmes responsables de destruction de globules rouges fœtaux (Germanaud, furelaud, 2003).

#### **III-12-2-Passage transplacentaire de globules rouges fœtaux et réponse immunitaire maternelle**

Au sein du placenta où s'effectuent les échanges nécessaires au développement du fœtus, les circulations sanguines maternelle et fœtale sont en contact intime. Cependant, il n'y a pas de contact direct entre le sang maternel et le sang fœtal qui ne se mélangent pas. À l'occasion de petits traumatismes du placenta ou des membranes placentaires (choc, ponction de liquide amniotique, etc.) et surtout lors de l'accouchement, des globules rouges fœtaux sont susceptibles de passer dans la circulation générale maternelle. Une réaction immunitaire maternelle dirigée contre les antigènes érythrocytaires fœtaux n'appartenant pas au groupe sanguin maternel peut alors se déclencher et conduire à la production d'hémolysines spécifiques de ces antigènes.

Cette réaction est d'autant plus forte et fréquente que la quantité de globule rouge fœtaux passé dans la circulation maternelle est importante mais aussi que les antigènes qui diffèrent entre la mère et le fœtus sont puissamment immunogènes. Cette quantité peut être appréciée par le test de Kleihauer qui exploite la plus grande résistance des érythrocytes fœtaux aux acides pour les visualiser sur une lame de frottis (étalement de sang) (Germanaud, furelaud, 2003).

### **III-12-3-Immunisation maternelle contre le Rhésus D ou allo-immunisation Rhésus D**

En pratique, l'antigène qui pose le plus de problème est le Rhésus D (présent chez les individus Rh+). En effet, il s'agit un antigène très immunogène qui déclenche à faible dose des réactions immunitaires importantes responsables d'hémolyse potentiellement massive. La première grossesse d'un enfant Rh+ chez une femme Rh- ne pose qu'exceptionnellement un problème immunologique. Au terme d'une deuxième grossesse d'un enfant Rh+, environ 15 % des femmes Rh- sont porteuses d'une IgG anti-Rhésus D. Dès cette deuxième grossesse, la réponse immunitaire anti-D de la mère peut être réactivée. Les IgG anti-D passent alors le placenta et provoquent une destruction des globules rouges fœtaux d'intensité variable, minime à massive. Une hémolyse minime se manifeste essentiellement après l'accouchement par un ictère (jaunisse) anormalement sévère ou prolongé (tous les nouveau nés font un ictère physiologique bref et peu intense) : c'est la *maladie hémolytique du nouveau-né*. Les hémolyses massives peuvent conduire à la mort du fœtus *in utero* (Germanaud, furelaud, 2003).

### **III-12-4-Prévention des allo-immunisations fœto-maternelles**

Il existe un certain nombre de traitements à mettre en œuvre pendant et après la grossesse pour prendre en charge les hémolyses *in utero* et néonatale et prévenir les complications potentiellement graves qu'elles occasionnent. Cependant, le meilleur traitement reste la prévention de l'*allo-immunisation Rhésus* maternelle (réaction maternelle contre le Rhésus D) qui repose sur l'administration *intra-veineuse* d'IgG anti-D dans les situations à risque de passage de sang fœtal dans la circulation maternelle chez les femmes Rh- porteuses d'un enfant Rh+. Ces IgG se fixent sur les globules rouges fœtaux et préviennent la réaction immunitaire maternelle. Elles ne provoquent pas d'hémolyses significatives chez le fœtus. Cette mesure systématique a considérablement réduit le nombre d'accidents hémolytiques liés à l'antigène Rhésus D.

Par ailleurs, afin de prendre en charge au plus vite une hémolyse fœtale, on recherche systématiquement chez la femme Rh<sup>-</sup> au cours d'une grossesse à risque (père Rh<sup>+</sup>) l'apparition d'une IgG anti-D. Des accidents pouvant survenir par allo-immunisation contre d'autres antigènes érythrocytaires, la recherche d'une IgG anti-antigène érythrocytaire est étendue à plusieurs autres systèmes antigéniques à risque comme le Kell, le Duffy et le Kidd. Cet examen de laboratoire est appelé une recherche d'agglutinines irrégulières ou RAI (notons qu'il serait plus correct de l'appeler recherche d'hémolysines irrégulières). Il est obligatoire lors de l'examen prénatal et deux fois au moins au cours de toute grossesse (Germanaud, furelaud, 2003).

#### IV- Le système de groupe sanguin H

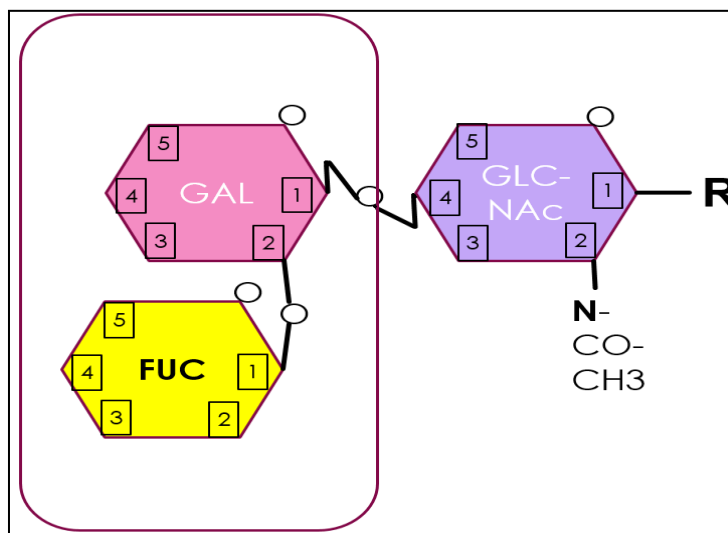
Les antigènes ABH sont des antigènes ubiquitaires retrouvés non seulement à la surface des globules rouges, mais aussi dans la plupart des tissus et liquides biologiques de l'organisme. L'expression des antigènes A ou B nécessite d'abord l'intervention d'autres Glycosyl transférases que A ou B. Les gènes H et SE codent la même enzyme : une  $\alpha$ -2fucosyltransférase. Suivant le type de cellules, c'est l'un ou l'autre de ces 2gènes qui intervient. Ces deux gènes sont situés sur le chromosome 19 et sont donc indépendants du locus ABO. Il y a 4 haplotypes: *HSE* et *Hsecourants* et *hSE* et *hse* exceptionnels.

Les antigènes ABH sont présents dans les liquides biologiques de 80% des sujets qui possèdent le gène SE tandis que 20% possèdent en double dose le gène amorphe se et sont donc non sécréteurs.

L'enzyme H quant à elle, est présente en particulier dans les globules rouges, la moelle osseuse, les lymphocytes et les glomérules rénaux. (Adrien, 2002).

##### IV-1- L'antigène H1

L'antigène H1 est le substrat accepteur commun des glycosyltransférases A et B pour la formation des antigènes du système ABO. Il s'agit d'une structure fucosylée:  $\alpha$ -L-fucosyl-(1,2)- $\beta$ -D-galactosyl dont la synthèse est catalysée par des  $\alpha$ (1,2) fucosyltransférases. Ces enzymes catalysent le transfert d'un fucose, le substrat donneur étant le GDP-L-fucose, sur un accepteur oligosaccharidique (précurseur) généralement de type 1 (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-R), de type 2 (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-R) ou de type 3 (Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\alpha$ 1-R).



**Figure 12:** Représentation schématique de l'antigène H de type 2

Gal : Galactose ; GlcNac : N-acétylglucosamine ; Fuc : Fucose ; R : Structure support.

(Guillaume, 2015).

Il est exprimé dans la lignée érythrocytaire et endothéliale par le gène *FUT1*, dans certains tissus épithéliaux (tractus digestif, urinaire, respiratoire), dans les sécrétions et dans le plasma. L'expression de H dans les tissus et les sécrétions a d'abord été considérée sous le contrôle d'un gène régulateur qui était alors nommé *Se*, pour «sécréteur». La possible existence de deux  $\alpha$ -(1,2)-fucosyltransférases structurellement différentes en fonction des tissus a été suggérée pour la première fois par Lemieux, en 1978, sur la base de différences stéréo chimiques entre les précurseurs de type 1 et de type 2. Cette hypothèse fut appuyée en 1981 par Oriol *et al.* qui étudièrent d'un point de vue statistique plusieurs familles informatives comprenant des sujets H-déficients. Plusieurs études biochimiques corroborèrent enfin cette hypothèse par la suite amenant la conception actuelle de la synthèse de l'antigène H1. Il s'agit donc d'un antigène pouvant être synthétisé par deux enzymes différentes, en fonction du tissu et du substrat accepteur, ces enzymes étant codées par deux gènes structurels différents mais homologues et rapprochés du point de vue génétique: *FUT1(H)* dans les dérivés mésodermiques (lignée érythrocytaire, endothélium) et *FUT2(Se)* dans les dérivés endodermiques (épithéliums digestifs et pulmonaires, glandes sécrétrices) (Guillaume, 2015).

#### IV-2- Les enzymes a1-2Fucosyltransférases H

Que ce soit l'enzyme codée par le gène H (FUT2) ou le gène SE (FUT3), elles permettent la fixation d'un fucose sur le carbone 2 d'un dissaccharide précurseur, lui-même appartenant à une glycoprotéine ou un glycolipide. C'est la fixation de ce fucose qui crée l'antigène ou la substance H. Cette étape biochimique est indispensable pour que les enzymes A ou B puissent agir à leur tour. A la suite de l'action de ces dernières enzymes l'antigène H sera donc en partie ou presque totalement transformé.

La substance H sera donc identifiable sur tous les globules rouges (sauf ceux des sujets H déficients). Tous les réactifs anti-H agglutinent les hématies des sujets quel que soit leur groupe ABO. L'intensité des réactions observées sera toutefois variable et décroît dans l'ordre suivant : O AB AB A1 AB.

De façon parallèle la quantité de substance H mise en évidence par des réactions d'inhibition de l'agglutination dans la salive de sujets sécréteurs décroît des sujets de groupe O à AB (Adrien, 2002).

#### IV-3- Les phénotypes H déficients

Pendant longtemps on a cru que les gènes H et Se étaient monomorphes et que l'enzyme H était fonctionnelle dans les globules rouges de tous les sujets. En 1952, Bhen de décrit chez un sujet indien, un phénotype ABO particulier caractérisé par l'absence d'antigène A,B, et de substance H sur les globules rouges et la présence dans son plasma d'anti-A, d'anti-B et surtout d'un anti-H très puissant. Ce phénotype a été appelé Oh ou Bombay. Cette découverte est importante sur le plan théorique et a des répercussions capitales en pratique transfusionnelle. En effet, le sujet Bombay est un «receveur dangereux» qui ne peut recevoir que du sang identique au sien.

Il a été ensuite démontré que plusieurs types de phénotypes déficients existent et on distingue :

- les phénotypes H déficients non sécréteurs : h/h se/se,
- les phénotypes H déficients sécréteurs : h/h SE (Adrien, 2002).

##### IV-3-1- Les phénotypes H déficients non sécréteurs h/h se/se

Ils sont caractérisés par l'absence d'antigène H au niveau des hématies et des sécrétions et par la présence dans le plasma d'anti-H.

On distingue les H nuls et les H faibles :

- Les H nuls d'origine indienne ne possèdent pas du tout d'antigène H,
- Les H faibles d'origine européenne possèdent un peu de substance H érythrocytaire décelable par fixation-élution d'anti-H de H nul d'origine indien Les Ah, Bh et ABh : les H faibles qui possèdent les gènes A ou B voient leur faible quantité d'antigène H transformée en A ou B. Dans leur plasma, on trouve un anti-H identique à celui des H nuls (**Adrien, 2002**).

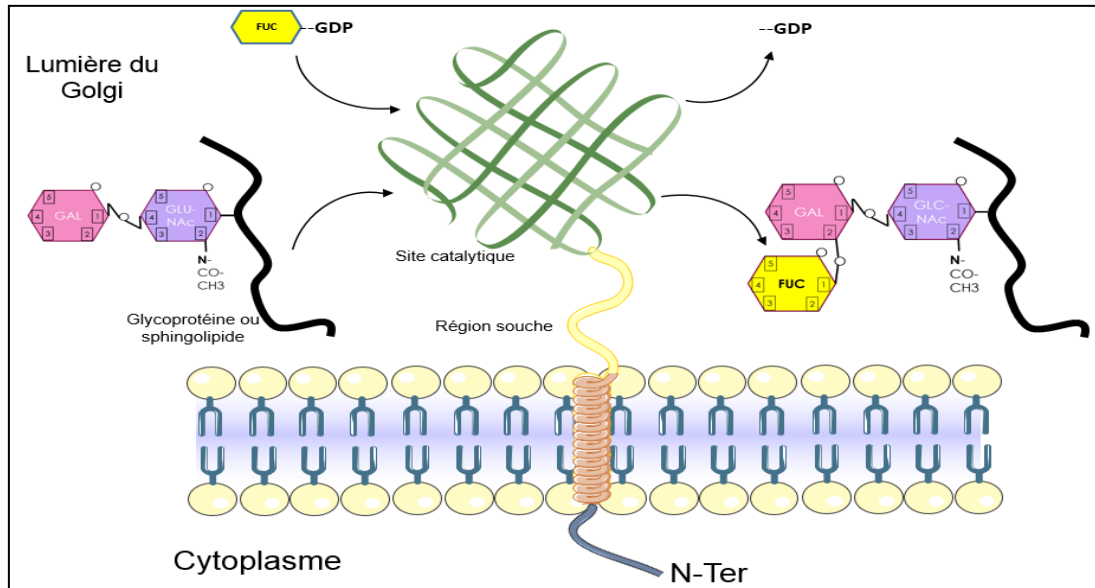
#### **IV-3-2- Les phénotypes H déficients sécréteurs h/h SE**

Ils sont caractérisés par l'absence d'antigène H érythrocytaire mais la présence de substance H dans les sécrétions. Dans le plasma, on peut déceler un anti-HI de très faible intensité (**Adrien, 2002**).

#### **IV-4- Biochimie du système H**

##### **IV-4- 1-La protéine FUT1(H)**

La protéine FUT1 est une  $\alpha(1,2)$  fucosyltransférase exprimée au niveau de la lignée érythroïde et de l'endothélium. C'est une enzyme transmembranaire ancrée dans le golgi. Elle est composée de 365 AA: une courte (8 AA) partie N-terminale cytoplasmique, une région transmembranaire hydrophobe (17 AA) ancrée dans la membrane du Golgi, une région «souche» d'environ 118 AA supportant le site catalytique et le site catalytique comportant les 222 derniers AA. La région souche peut être la cible d'enzymes protéolytiques libérant le site catalytique, expliquant l'activité  $\alpha(1,2)$ -fucosyltransférase retrouvée dans le sérum. Bien que n'ayant pas été cristallisée, la protéine FUT1 est l'archétype de la glycosyltransférase. Une représentation de la réaction catalysée par FUT1 est proposée en (figure 11). (**Guillaume, 2015**).



**Figure 13:** Réaction catalysée par FUT1 (Guillaume, 2015).

#### IV-4- 2- La protéine FUT2(SE)

En dehors de cette préférence pour le substrat accepteur de type 1, la structure de la protéine FUT2 est quasiment la même que FUT1. Elle est composée de 343 AA bien qu'une isoforme plus courte du côté N-Ter cytoplasmique faisant 332 AA ait été prise pour référence dans la littérature. Cependant il s'agit de l'isoforme de 343 AA (Guillaume, 2015).

# **Deuxième Partie**

## **Matériels et Méthodes**

### I-Présentation général de la région

La wilaya de Skikda s'étend sur une superficie de 4118 Km<sup>2</sup>, avec une population estimée à 998.240 habitants, répartis sur trente-huit(38) communes et treize (13) daïras et s'étend avec une bande côtière littorale de 140 km qui s'étalent de la Marsa à l'est jusqu'à Oued Z'hor aux fins fonds du massif de Collo à l'ouest.

La wilaya fait face, au nord, à la mer Méditerranée et dispose de frontières communes avec les wilayas d'Annaba, Guelma, Constantine, Mila et Jijel. Elle s'étend sur une superficie de 4 137,68 km<sup>2</sup>, avec une population avoisinant les 804 697 habitants.



**Figure 14 :** Carte montre les limites de la wilaya de Skikda.

Le relief est très accidenté sur la frange littorale est, dans les massifs de Collo, Azzaba et la Marsa. Dans ce relief on distingue trois types de zones topographiques, les zones de montagnes, les zones de plaines et les zones de piémonts.

La wilaya de Skikda compte 13 daïras : Skikda, El Hadaik, Ramdane Djamel, El Harrouch, Sidi Mezghiche, Azzaba, Collo, Ben Azzouz, Tamalous, Zitouna, Ain Kechra, Oules Attia et Oum Toub.

Wilaya à double vocation initiale agricole et touristique, Skikda était réputée pour ses plages, ses vergers d'agrumes (oranges, mandarines, citrons, etc.), sa culture de la fraise, ses huileries d'olive et la transformation de poisson. Après l'indépendance, elle est devenue une zone industrielle importante de l'Algérie, formant le triangle industriel de l'Est avec Constantine et Annaba.



Skikda dispose en outre d'un potentiel touristique, avec une façade maritime de 140 km où se succèdent des plages allant de Tamanart à l'ouest, jusqu'à El Marsa à l'est et où l'on dénombre 8 zones d'expansion touristique.

Malgré sa forte vocation agricole et touristique, elle demeure l'un des bastions de l'industrie pétrolière du pays puisqu'elle abrite une plateforme pétrochimique qui comprend deux raffineries de pétrole, deux centrales électriques, un terminal de gazoduc et un oléoduc, deux unités de liquéfaction de gaz et une unité chimique de polymères. L'une des plus grandes zones pétrochimiques d'Algérie se trouve à l'est de la ville, dans la banlieue de Larbi Ben M'Hidi.

Par ailleurs, Skikda abrite une station de dessalement de l'eau de mer ainsi qu'un complexe de production de l'hélium liquide.

La wilaya dispose d'un réseau routier qui se compose de 327 Km de routes nationales, 603 Km de chemins de wilayas et 1657 Km de chemins communaux.

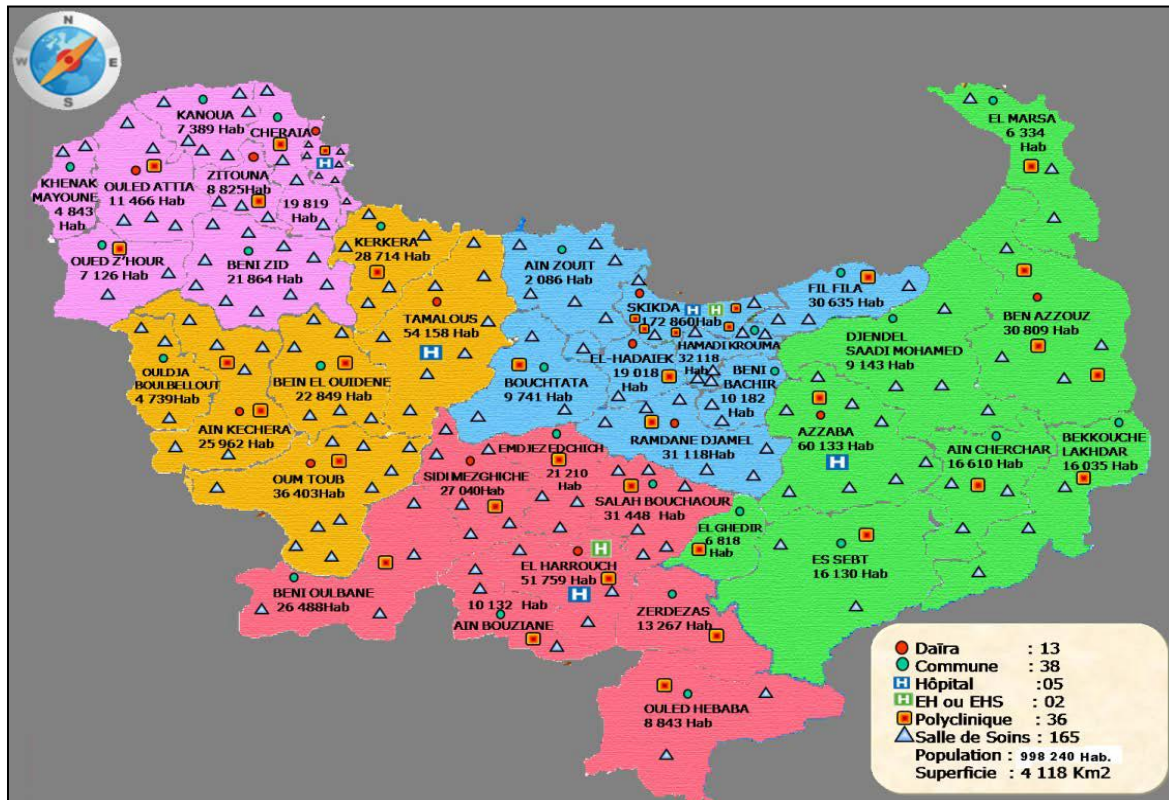
### **Le Secteur de la Santé**

Le secteur de la santé qui a connu, à la faveur de nombreuses opérations de réalisations, d'équipements et de réhabilitations durant ces dernières années une dynamique certaine, reste très en deçà des attentes citoyennes. Il dispose de 7 établissements hospitaliers totalisant 1843 lits.

- **6 Hôpitaux généraux :**

- 01 hôpital de 468 lits à Skikda (en cours de réhabilitation) ;
- 01 hôpital de 240 lits à Skikda (à statut particulier) ;
- 01 hôpital de 130 lits à El Harrouch :

- 01 hôpital de 134 lits à Azzaba ;
- 01 hôpital de 82 lits à Tamalous ;
- 01 hôpital de 226 lits à Collo.
- **01 hôpital spécialisé en psychiatrie** de 323 lits à El Harrouch ;
- 50 polycliniques ;
- 170 salles de soins.



**Figure 15** : Carte montre les différents secteurs de santé de la wilaya de Skikda.

## II-Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude portée sur les fréquences des gènes des systèmes ABO et rhésus indiquées sur les registres médicaux des dons de sang des années 2018-2019 au niveau des points de transfusions sanguines des daïras de Collo ; Tamalous ; Skikda ; Harouch et Azzaba sur un échantillonnage de : **8327**

## III- Prélèvement du sang

Les prélèvements ont été effectués par phlébotomie correcte d'une veine périphérique dans des tubes contenant un anticoagulant qui était de l'EDTA (Ethylène Diamine Tétracétique), de citrate, héparine, ou de CPD-A (Citrate Phosphate Dextrose Adénine).

Les échantillons ont été traités le même jour du prélèvement afin d'avoir un résultat fiable.



**Figure 16 :** Prélèvement du sang dans des tubes de sérologie

Afin de séparer les différents éléments du sang une centrifugation avec une centrifugeuse est obligatoire.



**Figure 17 :** Centrifugeuse (laboratoire de Tamalous)

#### IV- Les principales techniques utilisées

##### IV-1- La détermination des groupes sanguins ABO

Pour la détermination des groupes sanguins ABO nous avons besoin de connaître les antigènes A et B portés à la surface des globules rouges ainsi que les anticorps ou les agglutinines A et B présentes dans le sérum. Et ça nécessite l'utilisation de différentes méthodes ou épreuves :

- Une épreuve globulaire qui identifie les antigènes : Méthode de BETH-VINCENT.
- Une épreuve plasmatique qui identifie les anticorps : Méthode de SIMONIN.

##### IV-1-1-Méthode de BETH-VCINT

Cette méthode est basée sur la recherche des antigènes sur les globules rouges par l'intermédiaire d'anticorps qui sont le plus souvent des anticorps monoclonaux. Donc on va utiliser le culot du sang séparé qui possède ces globules rouges.

**Tableau7** : Les divers anti-sérums (Agoun ,2008)

| Produit | Ligné cellulaire /clone                                | Couleur  | Colorant utilisé |
|---------|--|----------|------------------|
| Anti A  | 11H5   | Bleu     | Bleu patent      |
| Anti B  | BRIC 250/6F9   | Jaune    | Tartrazine       |
| Anti AB | 11H5 (Anti A)<br>BRIC 250/6F9 (Anti B)<br>15 (Anti AB) | Incolore | Aucun            |

A l'aide d'une pipette et sur une plaque d'opaline :

- Déposer séparément quatre gouttes du culot.
- Ajouter sur chaque goutte de globules rouges une goutte d'anticorps anti-A ; anti B ; anti AB ; anti D.
- Mélanger en utilisant le fond d'un tube.
- Agiter la plaque par des mouvements d'oscillation pendant au moins 5 minutes, le temps que l'anticorps de venir à la rencontre des antigènes et de s'y fixer. La réaction antigène-anticorps est appelée agglutination.



**Figure 18 :** Pipette pasteure avec plaque d'opaline (laboratoire de Tamalous)

### Résultat

L'observation d'agglutination indique la présence d'antigène correspond à l'anticorps à mettre par exemple, si l'on utilise un antiserum anti-A et qu'on le met en contact avec les hématies du patient, et qu'il y a formation du complexe immunitaire antigène-anticorps, alors le patient possède l'antigène A.

L'absence d'agglutination indique l'absence d'antigène correspond à l'anticorps.

### IV-1-2-Méthode de SIMONIN

Cette épreuve consiste à mettre en évidence les anticorps du système ABO contenus dans le plasma du patient à l'aide de globules rouges de groupe ABO connu.

#### Préparation des hématies

- prendre un tube des hématies (culot) déjà connu leurs antigènes A, O ou B.
- Laver 3 fois par l'eau physiologique afin d'éliminer tous les anticorps peuvent fixer sur ces hématies.
- Après faire une suspension de 5% pour un bon résultat.

### Le principe de la méthode

A l'aide d'une pipette et sur une plaque d'opaline :

- Déposer séparément trois gouttes de plasma à tester.
- Ajouter une goutte d'hématies préparées A, B, O sur chaque goutte de sérum.
- Mélanger en utilisant le fond d'un tube.
- Agiter la plaque par des mouvements d'oscillation pendant au moins 5 minutes.

### Résultat

Un individu de groupe A possède les anti-B, le plasma conduira à une agglutination avec les globules rouges de groupe B ou de groupe AB. Un individu de groupe B possède des anti-A et des anti-A1, le plasma conduira à une agglutination avec les hématies de groupe A. Les individus O possèdent des anti-A, des anti-B, des anti-A, B et des anti-A1, le plasma conduira à une agglutination avec les hématies A, B et AB, alors que les individus de groupe AB ne possèdent pas d'anticorps, il n'y aura donc aucune réaction avec les différentes hématies.

**Tableau 8 :**Exemple de résultats pour la méthode de beth-vincent et simonin

| groupe | Beth-Vincent |        |         | Simonin |    |   |   |
|--------|--------------|--------|---------|---------|----|---|---|
|        | anti-A       | anti-B | anti-AB | A1      | A2 | B | O |
| A      | +            | -      | +       | -       | -  | + | - |
| B      | -            | +      | +       | +       | +  | - | - |
| AB     | +            | +      | +       | -       | -  | - | - |
| O      | -            | -      | -       | +       | +  | + | - |

### IV-2-La détermination de groupe rhésus

La détermination de groupe rhésus est basé sur la recherche de l'antigène D sur les globules rouge.

Il y a deux techniques à utiliser :

- La première : A l'aide d'un rhéscope (plaque d'opaline chauffé à 37°) déposer une goutte de globule rouge puis ajouter sérum Anti-D.
- La deuxième : A une température ambiante avec sérum Anti-D.

### Résultat

La présence d'une agglutination explique la présence d'antigène D donc rhésus positif.

L'absence d'agglutination explique l'absence d'antigène D donc rhésus négatif.

### V-Calcul des fréquences alléliques

Selon la loi de Hardy-Weinberg, dans une population dont l'effectif est infini (très grand), panmictique (mariage au hasard), en l'absence de mutation et de sélection, la distribution génotypique est présentée par le carré de la somme des fréquences alléliques.

Pour un gène di-allélique :

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Et pour un gène tri-allélique :

$$(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2qr + 2pr = 1$$

#### V-1-Le système ABO

Pour ABO qui est un gène tri-allélique, nous avons :

$$(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2qr + 2pr = 1$$

Avec p, q et r les fréquences des allèles A, B et O respectivement.

Si nous désignons par A, B, AB, O les fréquences des phénotypes A, B, AB et O respectivement, nous obtenons :

$$\begin{aligned} p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2qr + 2pr &= (p^2 + 2pr) + (q^2 + 2qr) + pq + qp + r^2 \\ &= A + B + AB + O \end{aligned}$$

Avec :  $O = r^2$

$$A = p^2 + 2pr$$

$$AB = 2pq$$

$$B = q^2 + 2qr$$

#### V-2-Pour le rhésus

La méthode de Landsteiner et Wiener

$$d = (Rh)^{1/2}$$

$$D = 1 - (Rh)^{1/2}$$

Avec :

D : les fréquences des allèles Rh+.

d : les fréquences des allèles Rh- .

Rh=la fréquence du phénotype Rh négatif.

### VI-Analyse statistique

La saisie et la validation des données ont été faites sur des feuilles EXCEL 2007. La comparaison des fréquences et des moyennes de différents paramètres ont été réalisés à l'aide de test du khi-deux d'indépendance :

$$\text{khi - deux} = \sum \frac{(\text{Obs} - \text{Théo})^2}{\text{Théo}}$$

Théo : effectifs théoriques calculés

Obs : effectifs observés dans l'échantillon

L'effectif théorique calculé comme suivant :

| Variable   | Effectifs observés |               | Total |
|------------|--------------------|---------------|-------|
|            | Echantillon 1      | Echantillon 2 |       |
| Modalité 1 | $O_{11}$           | $O_{12}$      | $t_1$ |
| Modalité 2 | $O_{21}$           | $O_{22}$      | $t_2$ |
| Total      | $n'_1$             | $n'_2$        | N     |

On définit l'effectif théorique  $e_{ij}$  associé à la case  $\{i,j\}$  du tableau par la quantité suivante :

$$e_{ij} = \frac{n'_j \cdot t_i}{N}$$

$O$  : Effectifs observés

$t$  : Total par ligne

$n'$  : Total par colonne

$N$  : Total des effectifs

Ddl =  $(L-1) \cdot (C-1)$  : L : Ligne ; C: Colonne

Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

# **Troisième Partie**

## **Résultats et Discussion**

### Résultats et discussion

Les résultats obtenus dans cette étude les fréquences des gènes A, B, O, D et d ainsi que sur la répartition des différents groupes sanguins dans la wilaya de Skikda sont des analyses d'un échantillon de : **8327**.

Nous avons étudié la répartition des groupes sanguins ABO et Rhésus selon le sexe.

#### I-Le système ABO

**Tableau 9 :** Répartition des fréquences phénotypiques et géniques des groupes sanguins ABO dans la wilaya de Skikda

| Daïra        | Effectifs   | A           |            | B           |             | AB         |             | O           |              | p             | q             | r            |
|--------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
|              |             | N           | %          | N           | %           | N          | %           | N           | %            |               |               |              |
| Collo        | 1899        | 679         | 37,5       | 321         | 16,9        | 127        | 6,6         | 772         | 40,6         | 0,2418        | 0,1163        | 0,6371       |
| Tamalous     | 1575        | 604         | 38,3       | 228         | 14,4        | 104        | 6,6         | 639         | 40,5         | 0,2591        | 0,1124        | 0,6363       |
| Harrouch     | 1899        | 703         | 37         | 311         | 16,3        | 143        | 7,5         | 742         | 39,0         | 0,2564        | 0,1283        | 0,6244       |
| Skikda       | 1898        | 671         | 35,3       | 264         | 13,9        | 118        | 6,2         | 845         | 44,5         | 0,2359        | 0,1067        | 0,6670       |
| Azzaba       | 1056        | 285         | 26,9       | 216         | 20,4        | 57         | 5,3         | 498         | 47,1         | 0,1785        | 0,1398        | 0,6862       |
| <b>Total</b> | <b>8327</b> | <b>2942</b> | <b>175</b> | <b>1340</b> | <b>81,9</b> | <b>549</b> | <b>32,2</b> | <b>3496</b> | <b>211,7</b> | <b>0,1717</b> | <b>0,6035</b> | <b>3,251</b> |

La distribution des pourcentages des différents groupe sanguins du système ABO ainsi que les fréquences des trios allèles A,B et O dans les cinq daïras représentés dans le **tableau 9** montre que le groupe O représente un forte pourcentage suivi par le Groupe A ,B et enfin le groupe AB .

Dans cette étude nous avons pris en considération seulement le facteur de sexe dans notre échantillons ce qui nous a permis d'obtenir et constaté ce qui suit :

#### I-1-Daïra de Collo

**Tableau 10:** Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Collo

| <b>Groupe sanguin</b><br><b>Sexe</b>  | <b>A</b>   | <b>B</b>   | <b>AB</b>  | <b>O</b>   | <b>Total</b> |
|---|------------|------------|------------|------------|--------------|
| <b>Homme</b>  | <b>285</b> | <b>227</b> | <b>95</b>  | <b>530</b> | <b>1137</b>  |
| <b>Femme</b>  | <b>386</b> | <b>94</b>  | <b>32</b>  | <b>242</b> | <b>754</b>   |
| <b>Total</b>  | <b>679</b> | <b>321</b> | <b>127</b> | <b>772</b> | <b>1899</b>  |
| $\chi^2$ calculé = 144,44 - $\chi^2$ théorique = 7,81 ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé >>> $\chi^2$ théorique |            |            |            |            |              |

La répartition des groupes sanguins du système ABO suivant le sexe dans la daïra de Collo présentés dans le **tableau 10**, les calculs du  $\chi^2$  pour la comparaison entre les deux sexes avec un risque d'erreur de  $\alpha = 0.05$  et ddl 3 : ( $\chi^2$  calculé = 144,44 -  $\chi^2$  théorique = 7,81), Les fréquences de trois allèles A, B, O sont :  $p=0,2418$ ,  $q=0,1163$ , et  $r=0,6371$ . montre que la distribution présente une hétérogénéité entre les deux sexes peut s'expliquer que l'échantillon étudié est prélevé à partir d'une population qu'elle n'a pas la même origine c'est-à-dire en équilibre anthropologiquement pas pure.

### I-2-Daïra de Tamalous

**Tableau 11:** Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Tamalous

| <b>Groupe Sanguin</b><br><b>Sexe</b>   | <b>A</b>   | <b>B</b>   | <b>AB</b>  | <b>O</b>   | <b>Total</b> |
|--|------------|------------|------------|------------|--------------|
| <b>Homme</b>   | <b>496</b> | <b>204</b> | <b>93</b>  | <b>526</b> | <b>1319</b>  |
| <b>Femme</b>   | <b>108</b> | <b>24</b>  | <b>11</b>  | <b>113</b> | <b>256</b>   |
| <b>Total</b>   | <b>604</b> | <b>228</b> | <b>104</b> | <b>639</b> | <b>1575</b>  |
| $\chi^2$ calculé = 13,47 - $\chi^2$ théorique = 7,81 ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |            |            |            |            |              |

La répartition des groupes sanguins du système ABO suivant le sexe dans la daïra de Collo présentés dans le **tableau 11**, les calculs du  $\chi^2$  pour la comparaison entre les deux sexes avec un risque d'erreur de  $\alpha = 0.05$  et **ddl 3** sont ( $\chi^2_{\text{calculé}} = 13,47$  -  $\chi^2_{\text{théorique}} = 7,81$ ) Les fréquences de trois allèles A, B, O sont :  $p = 0,2591$ ,  $q=0,1124$ , et  $r=0,6363$ . montre que la population reste hétérogène.

### I-3-Daïra de Harrouch

**Tableau 12:** Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Harrouch

| <b>Groupe sanguin</b><br><b>Sexe</b>   | <b>A</b>   | <b>B</b>   | <b>AB</b>  | <b>O</b>   | <b>Total</b> |
|--|------------|------------|------------|------------|--------------|
| <b>Homme</b>   | <b>673</b> | <b>299</b> | <b>138</b> | <b>713</b> | <b>1823</b>  |
| <b>Femme</b>   | <b>30</b>  | <b>12</b>  | <b>5</b>   | <b>29</b>  | <b>76</b>    |
| <b>Total</b>   | <b>703</b> | <b>311</b> | <b>143</b> | <b>742</b> | <b>1899</b>  |
| $\chi^2_{\text{calculé}} = 0,26$ - $\chi^2_{\text{théorique}} = 7,81$ <b>ddl = 3</b> $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2_{\text{calculé}} < \chi^2_{\text{théorique}}$ |            |            |            |            |              |

La répartition des groupes sanguins du système ABO selon le sexe dans la daïra de Harrouch présentés dans le **tableau 12**. Le calcul de  $\chi^2$  pour la comparaison entre les deux sexes avec un risque de  $\alpha = 0.05$  et **ddl 3** sont ( $\chi^2_{\text{calculé}} = 0,26$  -  $\chi^2_{\text{théorique}} = 7,81$ ). Les fréquences alléliques sont respectivement :  $p = 0,2564$ ,  $q=0,1283$ , et  $r=0,6244$ . A montré que la distribution est homogène.

### I-4-Daïra de Skikda

**Tableau 13:** Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra de Skikda

| Groupe sanguin \ Sexe  | A   | B   | AB  | O   | Total |
|--|-----|-----|-----|-----|-------|
| Homme  | 285 | 121 | 61  | 415 | 882   |
| Femme  | 386 | 143 | 57  | 430 | 1016  |
| Total  | 671 | 264 | 118 | 845 | 1898  |
| $\chi^2$ calculé = 8,08 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |     |     |     |     |       |

La répartition des groupes sanguins du système ABO suivant le sexe dans la daïra de Skikda présentés dans le **tableau 13**, les calculs du  $\chi^2$  pour la comparaison entre les deux sexes avec un risque d'erreur de  $\alpha = 0.05$  et ddl 3 ( $\chi^2$  calculé = 8,08 -  $\chi^2$  théorique = 7,81 ) Les fréquences alléliques sont respectivement :  $p = 0,2359$  ,  $q = 0,1067$ , et  $r = 0,6670$ . montre que la distribution présente une hétérogénéité entre les deux sexes peut s'expliquer que l'échantillon étudié est prélevé à partir d'une population qu'elle na pas la meme origine c'est-à-dire en équilibre anthrologiquement pas pure.

#### I-5-Daïra d'Azzaba :

**Tableau 14:** Comparaison de la répartition des différents groupes sanguins ABO suivant le sexe dans la daïra d'Azzaba

| Groupe sanguin \ Sexe   | A   | B   | AB | O   | Total |
|---|-----|-----|----|-----|-------|
| Homme   | 473 | 210 | 53 | 267 | 1003  |
| Femme   | 18  | 06  | 04 | 25  | 53    |
| Total   | 491 | 216 | 57 | 292 | 1056  |
| $\chi^2$ calculé = 11,59 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |     |     |    |     |       |

La répartition des groupes sanguins du système ABO suivant le sexe dans la daïra d'Azzaba présentés dans le **tableau 14**, les calculs du  $\chi^2$  pour la comparaison entre les deux sexes avec un risque d'erreur de  $\alpha = 0.05$  et ddl 3 ( $\chi^2$  calculé = 11,59 -  $\chi^2$  théorique = 7,81) Les

fréquences alléliques sont respectivement :  $p = 0,1785$  ,  $q = 0,1398$ , et  $r = 0,6862$ .montre que la distribution présente une hétérogénéité entre les deux sexes peut s'expliquer que l'échantillon étudié est prélevé à partir d'une population qu'elle na pas la meme origine c'est-à-dire en équilibre anthrologiquement pas pure.

## II-Le système rhésus

**Tableau 15:** Répartition des fréquences phénotypique des groupes sanguins Rh<sup>+</sup>,Rh<sup>-</sup> et des fréquences des groupes D et d du système Rhésus dans les différentes daïra de la wilaya de Skikda

| Daïra        | Effectifs   | Rh+         |             | Rh-        |             | D             | d             | D+d         |
|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
|              |             | N           | %           | N          | %           |               |               |             |
| Collo        | 1899        | 1773        | 93,3        | 126        | 6,6         | 0,74          | 0,26          | 1,00        |
| Tamalous     | 1575        | 1493        | 94,7        | 82         | 5,2         | 0,772         | 0,2280        | 1,00        |
| Harrouch     | 1899        | 1680        | 88,4        | 219        | 11,5        | 0,6609        | 0,3391        | 1,00        |
| Skikda       | 1898        | 1731        | 91,2        | 167        | 8,7         | 0,7051        | 0,2949        | 1,00        |
| Azzaba       | 1056        | 921         | 87,2        | 135        | 12,7        | 0,6436        | 0,3563        | 1,00        |
| <b>Total</b> | <b>8327</b> | <b>7598</b> | <b>91,2</b> | <b>729</b> | <b>8,87</b> | <b>3,5216</b> | <b>1,4783</b> | <b>1,00</b> |

D'après les résultats représentés dans le **tableau 15** qui résume les effectifs et les fréquences phénotypiques et alléliques nous constatons une prédominance des sujets Rh positif (**91,2**) par rapport aux sujets Rh négatifs (**8,87**) dans notre population. Nous avons pris en considération seulement le facteur de sexe dans notre échantillons ce qui nous a permis d'obtenir et constaté ce qui suit :

### II-1-Daïra de Collo

**Tableau 16 :** Distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>+</sup>, Rh<sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Collo

| Rhésus<br>Sexe   | Rh+  | Rh- | Total |
|--|------|-----|-------|
| Homme  | 1182 | 93  | 1275  |
| Femme  | 591  | 33  | 624   |
| Total  | 1773 | 126 | 1899  |
| $\chi^2$ calculé = 2,72 - $\chi^2$ théorique = 3,84    ddl = 1 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |      |     |       |

La distribution des fréquences phénotypiques Rh-, Rh+, suivant le sexe dans la daïra de Collo représenté dans le **tableau 16** montre les résultats suivants :

( $\chi^2$  calculé = 2,72 -  $\chi^2$  théorique = 3,84) avec un risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  et **ddl=1** qui signifier une Homogénéité.

Population équilibré d'origine polymorphe.

## II-2-Daïra de Tamalous

**Tableau 17 :** Distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>+</sup>, Rh<sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Tamalous

| Rhésus<br>Sexe   | Rh+  | Rh- | Total |
|--|------|-----|-------|
| Homme  | 1259 | 60  | 1319  |
| Femme  | 234  | 22  | 256   |
| Total  | 1493 | 82  | 1575  |
| $\chi^2$ calculé = 7,11 - $\chi^2$ théorique = 3,84    ddl = 1 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |      |     |       |

La distribution des fréquences phénotypiques Rh-, Rh+, suivant le sexe dans la daïra de Collo représenté dans le **tableau 17** montre les résultats suivants :

( $\chi^2$  calculé = 7,11-  $\chi^2$  théorique = 3,84) avec un risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  et **ddl=1** qui signifier une Hétérogénéité.

## II -3-Daïra de Harrouch

**Tableau 18** : Distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>+</sup>, Rh<sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Harrouch

| <b>Rhésus</b><br><b>Sexe</b>   | <b>Rh+</b>  | <b>Rh-</b> | <b>Total</b> |
|--|-------------|------------|--------------|
| <b>Homme</b>   | <b>1614</b> | <b>209</b> | <b>1823</b>  |
| <b>Femme</b>   | <b>66</b>   | <b>10</b>  | <b>76</b>    |
| <b>Total</b>   | <b>1680</b> | <b>219</b> | <b>1899</b>  |
| $\chi^2$ calculé = 0,21 - $\chi^2$ théorique = 3,84    ddl = 1 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |             |            |              |

La distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>-</sup>, Rh<sup>+</sup>, suivant le sexe dans la daïra de Collo représenté dans le **tableau 18** montre les résultats suivants :

( $\chi^2$  calculé = 0,21 -  $\chi^2$  théorique = 3,84) avec un risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  et **ddl=1** qui signifier une Homogénéité.

Population équilibré d'origine polymorphe.

#### II-4-Daïra de Skikda

**Tableau 19** : Distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>+</sup>, Rh<sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra de Skikda

| <b>Rhésus</b><br><b>Sexe</b>   | <b>Rh+</b>  | <b>Rh-</b> | <b>Total</b> |
|--|-------------|------------|--------------|
| <b>Homme</b>   | <b>807</b>  | <b>75</b>  | <b>882</b>   |
| <b>Femme</b>   | <b>924</b>  | <b>92</b>  | <b>1016</b>  |
| <b>Total</b>   | <b>1731</b> | <b>167</b> | <b>1898</b>  |
| $\chi^2$ calculé = 0,18 - $\chi^2$ théorique = 3,84    ddl = 1 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |             |            |              |

La distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>-</sup>, Rh<sup>+</sup>, suivant le sexe dans la daïra de Collo représenté dans le **tableau 19** montre les résultats suivants :

( $\chi^2$  calculé = 0,18 -  $\chi^2$  théorique = 3,84) avec un risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  et **ddl=1** qui signifier une Homogénéité.

#### II-5-Daïra d'Azzaba

**Tableau 20 :** Distribution des fréquences phénotypiques Rh<sup>+</sup>, Rh<sup>-</sup> suivant le sexe dans la daïra d'Azzaba

| <b>Rhésus</b><br><b>Sexe</b>   | <b>Rh+</b> | <b>Rh-</b> | <b>Total</b> |
|--|------------|------------|--------------|
| <b>Homme</b>   | <b>878</b> | <b>125</b> | <b>1003</b>  |
| <b>Femme</b>   | <b>43</b>  | <b>10</b>  | <b>53</b>    |
| <b>Total</b>   | <b>921</b> | <b>135</b> | <b>1056</b>  |
| $\chi^2$ calculé = 1,85 - $\chi^2$ théorique = 3,84    ddl = 1 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |            |            |              |

La distribution des fréquences phénotypiques Rh-, Rh+, suivant le sexe dans la daïra de Collo représenté dans le **tableau 20** montre les résultats suivants :

( $\chi^2$  calculé = 1,85 -  $\chi^2$  théorique = 3,84) avec un risque d'erreur  $\alpha = 0.05$  et **ddl=1** qui signifient une Homogénéité.

Population équilibré d'origine polymorphe.

### III-Comparaison la répartition des groupes sanguins entre les daïras

#### III-1-Système ABO

**Tableau 21:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Tamalous

| <b>Groupe Sanguin</b><br><b>Daïras</b>   | <b>A</b>    | <b>B</b>   | <b>AB</b>  | <b>O</b>    | <b>Total</b> |
|--|-------------|------------|------------|-------------|--------------|
| <b>Collo</b>   | <b>679</b>  | <b>321</b> | <b>127</b> | <b>772</b>  | <b>1899</b>  |
| <b>Tamalous</b>  | <b>604</b>  | <b>228</b> | <b>104</b> | <b>639</b>  | <b>1575</b>  |
| <b>Total</b>   | <b>1276</b> | <b>549</b> | <b>231</b> | <b>1411</b> | <b>3474</b>  |
| $\chi^2$ calculé = 8,87 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |             |            |            |             |              |

$\chi^2$  calculé = 8,87 ,  $\chi^2$  théorique = 7,81    ddl = 3     $\alpha = 0.05$      $\chi^2$  calculé >  $\chi^2$  théorique

Il y a une Hétérogénéité (**Tableau 21**)

**Tableau 22:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Harroch

| Groupe Sanguin<br>Daïras   | A    | B   | AB  | O    | Total |
|--|------|-----|-----|------|-------|
| Collo  | 679  | 321 | 127 | 772  | 1899  |
| Harrouch   | 703  | 311 | 143 | 742  | 1899  |
| Total  | 1382 | 632 | 270 | 1514 | 3798  |
| $\chi^2$ calculé = 2,12 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |      |     |     |      |       |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 2,12 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} < \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Homogénéité (**Tableau 22**)

**Tableau 23:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Skikda

| Groupe Sanguin<br>Daïras   | A    | B   | AB  | O    | Total |
|--|------|-----|-----|------|-------|
| Collo  | 679  | 321 | 127 | 772  | 1899  |
| Skikda   | 671  | 264 | 118 | 845  | 1898  |
| Total  | 1350 | 585 | 245 | 1617 | 3797  |
| $\chi^2$ calculé = 9,28 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |      |     |     |      |       |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 9,28 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} > \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Hétérogénéité (**Tableau 23**).

**Tableau 24:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Collo et Azzaba :

| Groupe<br>Sanguin<br>Daïras   | A          | B          | AB         | O           | Total       |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Collo   | 679        | 321        | 127        | 772         | 1899        |
| Azzaba  | 285        | 216        | 57         | 498         | 1056        |
| <b>Total</b>  | <b>964</b> | <b>537</b> | <b>184</b> | <b>1270</b> | <b>2955</b> |
| $\chi^2$ calculé = 30,51 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |            |            |            |             |             |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 30,51 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} > \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Hétérogénéité (**Tableau 24**).

**Tableau 25:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Tamalous et Harrouch

| Groupe<br>Sanguin<br>Daïras  | A           | B          | AB         | O           | Total       |
|--|-------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Tamalous   | 604         | 228        | 104        | 639         | 1575        |
| Harrouch   | 703         | 311        | 143        | 742         | 1899        |
| <b>Total</b>   | <b>1307</b> | <b>539</b> | <b>247</b> | <b>1381</b> | <b>3474</b> |
| $\chi^2$ calculé = 3,98 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |             |            |            |             |             |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 3,98 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} < \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Homogénéité (**Tableau 25**).

**Tableau 26:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Tamalous et Skikda :

| Groupe Sanguin Daïras  | A           | B          | AB         | O           | Total       |
|--|-------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Tamalous   | 604         | 228        | 104        | 639         | 1575        |
| Skikda   | 671         | 264        | 118        | 845         | 1898        |
| <b>Total</b>   | <b>1275</b> | <b>492</b> | <b>222</b> | <b>1484</b> | <b>3473</b> |
| $\chi^2$ calculé = 5,66 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |             |            |            |             |             |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 5,66 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} < \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Homogénéité (**Tableau 26**).

**Tableau 27:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Tamalous et Azzaba :

| Groupe Sanguin Daïras   | A          | B          | AB         | O           | Total       |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Tamalous  | 604        | 228        | 104        | 639         | 1575        |
| Azzaba  | 285        | 216        | 57         | 498         | 1056        |
| <b>Total</b>  | <b>889</b> | <b>444</b> | <b>161</b> | <b>1137</b> | <b>2631</b> |
| $\chi^2$ calculé = 47,29 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |            |            |            |             |             |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 47,29 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} > \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Hétérogénéité (**Tableau 27**).

**Tableau 28:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Harrouch et Skikda :

| Groupe Sanguin<br>Daïras  | A           | B          | AB         | O           | Total       |
|---|-------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Harrouch  | 703         | 311        | 143        | 742         | 1899        |
| Skikda  | 671         | 264        | 118        | 845         | 1898        |
| <b>Total</b>  | <b>1374</b> | <b>575</b> | <b>261</b> | <b>1587</b> | <b>3797</b> |
| $\chi^2$ calculé = 13,74 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé < $\chi^2$ théorique |             |            |            |             |             |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 13,74 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} < \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Homogénéité (Tableau 28).

**Tableau 29:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Harrouch et Azzaba

| Groupe Sanguin<br>Daïras   | A          | B          | AB         | O           | Total       |
|--|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Harrouch   | 703        | 311        | 143        | 742         | 1899        |
| Azzaba   | 285        | 216        | 57         | 498         | 1056        |
| <b>Total</b>   | <b>988</b> | <b>527</b> | <b>200</b> | <b>1240</b> | <b>2955</b> |
| $\chi^2$ calculé = 44,1 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |            |            |            |             |             |

$$\chi^2_{\text{calculé}} = 44,1 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81 \quad \text{ddl} = 3 \quad \alpha = 0.05 \quad \chi^2_{\text{calculé}} > \chi^2_{\text{théorique}}$$

Il y a une Hétérogénéité (Tableau 29).

**Tableau 30:** Comparaison répartition des groupes sanguins ABO dans daïras de Skikda et Azzaba

| Groupe Sanguin<br>Daïras  | A          | B          | AB         | O           | Total       |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Skikda  | 671        | 264        | 118        | 845         | 1898        |
| Azzaba  | 285        | 216        | 57         | 498         | 1056        |
| <b>Total</b>  | <b>956</b> | <b>480</b> | <b>175</b> | <b>1343</b> | <b>2954</b> |
| $\chi^2$ calculé = 34,53 - $\chi^2$ théorique = 7,81    ddl = 3 $\alpha = 0.05$ ..... $\chi^2$ calculé > $\chi^2$ théorique |            |            |            |             |             |

---

$\chi^2_{\text{calculé}} = 34,53 - \chi^2_{\text{théorique}} = 7,81$       ddl = 3       $\alpha = 0.05$        $\chi^2_{\text{calculé}} > \chi^2_{\text{théorique}}$

Il y a une Hétérogénéité (**Tableau 30**).

### Conclusion

Ce travail est une étude de la distribution des fréquences des gènes des systèmes ABO et Rhésus dans la wilaya de Skikda.

Pour cela une collecte de données a été effectuée au niveau des PTS des daïras de Skikda, Tamalous, Harrouche, Azzaba et Collo constituant ainsi un échantillon de : 8327 donneurs.

Ces données ont été traitées sur Excel, pour ainsi calculer des fréquences phénotypiques, génotypiques et allélique, et effectuer des tests statistiques ( $\chi^2$  et Fisher) sur ces résultats qui nous a permis de constater :

Pour le système ABO, nous avons tout de même observé une hétérogénéité dans les daïras de : Skikda, Tamalous, Azzaba et Collo avec une homogénéité au niveau de la daïra de Harrouche avec une prédominance de groupe O qui était présent avec des proportions plus élevées suivant par le groupe A puis le groupe B et enfin le groupe AB dans toute la wilaya.

Pour le système Rhésus nous observons un cas d'hétérogénéité dans la daïra de Tamalous avec une homogénéité dans les daïra de Skikda, Azzaba, Collo et Harrouche avec une prédominance de Rh positif sur le Rh négatif dans la wilaya.

Nous avons aussi déterminé les fréquences des gènes A, B, O, D et d dans la wilaya de Skikda qui sont respectivement :  $p=0,1717$ ,  $q=0,6035$ , et  $r=3,251$  ;  $D=3,5216$ ,  $d=1,4783$ .

Enfin, En perspective, nous pourrions continuer dans cette lancée avec le même procédé mais sur un échantillon plus important permettant ainsi d'établir une carte globale et significative de la distribution des fréquences des groupes des systèmes sanguins ABO et Rhésus en Algérie.

## **Contribution à l'étude de la distribution des fréquences des gènes des systèmes ABO et Rhésus dans la Wilaya de Skikda.**

### **Résumé**

Cette étude est une Contribution à l'étude de la distribution des fréquences des gènes des Systèmes ABO et Rhésus dans la Wilaya de Skikda. Pour cela une collecte de données a été effectuée au niveau des PTS des daïras de Skikda, Tamalous, Harrouche, Azzaba et Collo constituant ainsi un échantillon de : 8327 donneurs. Nous avons comparé la répartition de ces groupes par le sexe. Ces données ont été traitées sur Excel pour ainsi calculer les fréquences phénotypiques et génotypiques et effectuer le test de Chi-2.

Ces derniers ont montré que le groupe O est plus présent au sein de la population suivant par le groupe A puis le groupe B et enfin le groupe AB Cependant, il a été observé une répartition Hétérogène dans les daïras de : Skikda, Tamalous, Azzaba et Collo avec une homogénéité au niveau de la daïra de Harrouche. Par rapport au système Rhésus nous avons observé une prédominance de Rh positif sur le Rh négatif dans la wilaya avec une un cas d'hétérogénéité dans la daïra de Tamalous avec une homogénéité dans les daïra de Skikda, Azzaba, Collo et Harrouche.

Les résultats les plus observables après comparaisons entre les cinq dairas Hétérogénéité relative.

Nous avons déterminé les fréquences des gènes A, B, O, D et d dans la wilaya de Skikda et sont respectivement :  $p=0,1717$ ,  $q=0,6035$ , et  $r=3,251$  ;  $D=3,5216$ ,  $d=1,4783$ .

**Mots clés :** Groupes sanguins, ABO, Rhésus, Skikda, Phénotype, Génotype, Comparaison.

## Contribution to the study of the gene frequency distribution of ABO and Rhesus in Skikda Wilaya.

### Abstract

This study is a contribution to the study of the frequency distribution of ABO and Rh systems in the Skikda Wilaya. For this purpose data collection was carried out at the PTS level of the dairas of Skikda, Tamalous, Harrouche, Azzaba and Collo thus constituting a sample of: 8327 donors. We compared the distribution of these groups by sex. These data were processed on Excel to calculate the phenotypic and genotypic frequencies and perform the Chi-2 test.

The latter showed that group O is no longer present in the following population by group A then group B and finally group AB. However, a distribution was observed. Heterogeneous in the dairas of: Skikda, Tamalous, Azzaba and Collo with a homogeneity at the daïra of Harrouche. Relative to the Rh system we observed a predominance of positive Rh on the negative Rh in the wilaya with a case of heterogeneity in the Tamalous daïra with homogeneity in the dairas of Skikda, Azzaba, Collo and Harrouche.

The most observable results after comparisons between the five dairas relative heterogeneity. We have determined the frequencies of the A, B, O, D and d genes in the Skikda wilaya and are respectively:  $p = 0.1717$ ,  $q = 0.6035$  and  $r = 3.251$ ;  $D = 3, 5216$ ,  $d = 1.4783$ .

**Key words:** Blood groups, ABO, Rhesus, Skikda, Phenotype, Genotype, Comparison.

## ملخص

هذه الدراسة هي مساهمة في دراسة توزيع تردد أنظمة ABO و Rh في ولاية سكيكدة. لهذا الغرض ، تم جمع البيانات على مستوى نقاط نقل الدم لدائرة سكيكدة تمالوس ، حروش ، عزابة و القل ، مما شكل عينة من: 8327 جهة مانحة. قارنا توزيع هذه المجموعات حسب الجنس. تمت معالجة هذه البيانات في Excel لحساب الترددات الوراثية والنمطية وإجراء اختبار Chi-2. أظهر الأخير أن المجموعة O لم تعد موجودة في المجموعة التالية حسب المجموعة A ثم المجموعة B وأخيراً المجموعة AB، ومع ذلك، لوحظ وجود توزيع غير متجانس في سكيكدة ، تمالوس ، عزابة و القل مع التجانس في دائرة حروش. بالنسبة لنظام Rh ، لاحظنا غلبة Rh الإيجابية على Rh سالبة في الولاية مع حالة من عدم التجانس في تمالوس مع التجانس في حروش ، عزابة ، القل و سكيكدة.

النتائج الأكثر ملاحظة بعد المقارنات بين التجانس النسبي في الخمس لقد حددنا ترددات الجينات A, B, O, d, D في ولاية سكيكدة وهي على التوالي:  $p = 0.1717$  و  $q = 0.6035$  و  $r = 3.251$  ؛  $D = 3$  ،  $d = 5216$  ،  $1.4783$ .

الكلمات المفتاحية: فصائل الدم ، ABO ، الريسوس ، سكيكدة ، النمط الظاهري ، التركيب الوراثي ، المقارنة.

## Références bibliographiques

### A

1. Adrien. (2002). Immuno-hématologie et groupe sanguins, 35-41p.
2. Agoun Y, sebba, r, benabbes, r, (2008). contribution à la détermination des fréquences des gènes A ,B ,O,D et D et des groupes sanguins dans la wilaya de kenchela , mémoire de
3. master centre universitaire de kenchela, 86P.
4. Alain, c. (2019). SANG - Vue d'ensemble.
5. Allen FH, Tippett PA. (1958).A new blood type which reveals the Rh antigen G. Vox sang; 3:321-330.
6. Ansart-Pirenne H. (2006). Stratégie d'identification des variants du gène RHCE au centre national de référence pour les groupes sanguins: impact sur la sécurité transfusionnelle. Transf clin et biol; 13: 13-18.
7. Anstee. D-J. (2015). the relationship between blood groups and disease. Blood 115(23), 4635-4643.
8. Avent ND, Reid ME. Blood (2000). The Rh blood group system: a review. 95: 375-387.

### B

9. Bach .j .f avramcac, s .al. (1979). Immunologie. Tom n 2 falammation-paris.

### C

10. Canellini G, Conne J, Tissot J-D, Waldvogel S .(2010). Immunohématologie bases de médecine transfusionnelle. 5ème édition, Illustration C. Banay: 71-98.
11. Carton. J.-P. (1996). Vers une approche moléculaire de la structure du polymorphisme et de la fonction des groupes sanguins. Transfusion Clinique et Biologique 3 : 181-210.
12. Carton JP, Colin Y. (1997).Bases moléculaires du système RH et Syndrome Rh null.Hématologie; 3: 207-20.
13. Cartron.j.p et rouge. (1998). base moléculaire l'antigène des groupe sanguins massons Paris.
14. Chadli. S., Brakerz. Z., Belhachmi. A. et Izaabel. H. (2007). Gradient de distribution des allèles du système ABO au Maroc : Polymorphisme du système ABO dans la population du Souss. Antropo 15 : 49 –53.
15. Chiaroni. J. (1998). Terminologie numérique des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires. Transfusion Clinique et Biologique 5 : 366-371.

16. Chiaroni J, Legrand D. (2001). Sécurité immunitaire des transfusions sanguines. Rev Prat; 51:1311-8.
17. Chiaroni J. (2003). Risque immuno-hémolytique des transfusions sanguines et analyses d'immunohématologie érythrocytaires. Rev Fr des laboratoires; 355: 45-51.
18. Chiaroni. J., Ferrera. V., Dettori. I. et Roubinet. F. (2005). Groupes sanguins érythrocytaires. EMC- Hématologie 2 :53-112.
19. Chiaroni. J., Robinets. F. et Bailly. P. (2014). Groupes sanguins de nature glucidique. EMC Hématologie 9(3): 1-16.
20. Clausen H, Hakomori S. (1989). ABH and related histo-blood group antigens; immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. Vox Sang.; 56(1):1-20.
21. Clausen H, Lavery SB, Nudelman E, Tsuchiya S, Hakomori S.( 1985). Repetitive a epitope (type 3 chain A) defined by blood group A1-specific monoclonal antibody TH-1: chemical basis of qualitative A1 and A2 distinction. Proc Natl Acad Sci U S A. Feb;82(4):11996 203.
22. Coulibal. I. (1982) .enquête préliminaire sur l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D à Bamako. Thèse de pharmacie, Bamako.

### D

23. Daniels GL, Faas BHW, Green CA, Smart E, Maaskaut PA, Van Wijk PA et al. (1998). The VS and V blood group polymorphisme in Africans: a serologic and molecular analysis. Transfusio; 38: 951-958.
24. Daniels G. (2002a) .Human blood groups. Blackwell Science Ltd Oxford;; 257-355.
25. Daniels G. (2009). The molecular genetics of blood group polymorphism. Human Genet; 126:
26. David G, Gille F, (2003). Groupes sanguins et conséquences médicales, Planet-Vie, , <https://planetvie.ens.fr/article/1523/groupes-sanguins-consequences-medicales>.
27. Delauny, J. (1998). La membrane du globule rouge. Structure et fonction. Dans: Cartron, J.-P. and Rouger, P. Bases moléculaires des antigènes des groupes sanguins. De l'immunogénétique à la biologie cellulaire. Masson, Paris. 1-37.
28. Dembele.AS. (1983).étude statistique des groupes ABO et Rhésus dans la population malienne enquête préliminaire. Thèse de pharmacie ; n°5.

29. Denomme GA, Wagner FF, Fernandes BJ, Li W, Flegel WA. Partiel D, weak D (2005).types, and novel RHD alleles among 33,864 multiethnic patients : implications for anti-D alloimmunization and prevention. *Transfusion*; 45: 1554-1560.
30. Dora, b belabss, s et al. (1992). *hématologie.s4 clinique .office des publications universitaire-alger*.
31. Doescher A, Flegel WA, Petershofen EK, Bauerfeind V, Wagner FF. Weak D type 1.1
32. Dreyfus, b. (1992). *L'hématologie .Edmécdecine-science Flammarion, 167-187p*.

### F

33. Faas BH, Beckers EA, Wildoer P et al. (1997). Molecular background of VS and weak C expression in blacks. *Transfusion*; 37: 38-44.
34. Fauchet, R, Ifrah n. Les sites antigéniques des cellules hématopoïétiques .*Hématologie, biologie médicale, 2<sup>ème</sup> édition, 313-365*.
35. Flegel WA, Wagner FF, Muller TH, Garsner. (1998). Rh phenotype prediction by DNA typing and it application to practice. *Transfus Med*; 8: 281-302.
36. Flegel WA, Khull SR, Wagner FF. (2000). Primary anti-D immunization by weak D type 2 RBCs. *Transfusion*; 40: 428-34.
37. Flegel WA, Wagner FF. (b 2002). Molecular biology of partiel D and weak D: Implications for blood Bank practice. *Clin La*; 48: 53-59.
38. Fukumori Y, Hori Y, Ohnoki S, Nagoo N, Shibata H, Okubo Y et al. (1997). Further analysis of del (D-elute) using polymerase chain reaction (PCR) with RHD gene specific primers. *Transfus med*; 7: 227-231.

### G

39. Goeff .d .b. (1995). *Human blood groups*.
40. Goudemand, M. and Salmon, C. (1980).*Immuno-Hématologie et immunogénétique. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 588 pages*.
41. Guillaume. M. (2000). Une fonction pour le Rhésus. *Biofutur* 206 :9.

### H

42. Hmida S, Karrat F, Mojaat N, Dahri R, Boukef K. (1993). Polymorphisme du système Rhésus dans la population tunisienne. *Rev. Fr. Transfus. Hémod.*; 36, 191-196.
43. Habti. N., Nourichafi. N. et Benchemsi. N.. (2004). Polymorphisme ABO chez les donneurs de sang au Maroc. *Transfusion Clinique et Biologique* 11 : 95-97.

**J**

44. Janot christian., mannessier. L. (2002). Immuno-hematologie et groupes sanguins. Cahier de formation .Bioforma .Biol medical paris.

**K**

45. Keita, F, M. (2010) .Etude de la répartition des antigènes des systèmes érythrocytaires ABO et rhésus chez les patients reçue au centre national d'appui a la lutte contre la maladie (C.N.A.M) de 2002 a 2006. Thèse Pharmacie. Bamako.96

**L**

46. Laine RA, Rush JS. (1988).Chemistry of human erythrocyte polylectosamine glycopeptides (erythroglycans) as related to ABH blood group antigenic determinants. Adv Exp Med Biol.; 228:331-47.
47. Lama C, Tippe HP, Thompson KM, Mehamed MD, Hughes-Jones NC.(1989). Demonstration of seven epitopes on the Rh antigen D using human monoclonal anti-D antibodies and red cells from D categories. Vox Sang; 57: 261.
48. Lamotte, m. (1968) .L'heritier, ph. Biologie général-ed doin deren et cie, 59p
49. Lefrère. J.-J et Rouger. P. Transfusion sanguine. 5e édition. Elsevier Masson 2015. France.
50. Le Van Kim C, Colin Y. (2004) .Les antigènes de groupe sanguin Rh: du diagnostic anténatal de lamaladie hémolytique du nouveau-né à la fonction de transport d'ammonium. Hématologie; 10: 372-83.
51. Livingstone. F.B. (1960). Natural selection, disease and ongoing Human evolution, as Illustrated by the ABO blood groups. Human Biology 32(1): 17-27.
52. Lodish, Baltimore, Berk, Zipursky, Matsudaira and Darnell.(1997). Structure des membranes: membrane plasmatique. Dans : Biologie moléculaire de la cellule, De Boeck Université, Italie, 595-632.

**M**

53. Matassi G, Cherif-Zahar B, Pesole G, Raynal V, Cartron JP.(1999).The members of the RH genefamily (RH50 and RH30) followed different evolutionary pathways. J Mol Evol; 48: 151-9.
54. Mollison PL, Engelfiet CP, Contreras M. (1997). Blood transfusion in: Clinical medecine. Oxford,England: Blackwell science.

55. Mouro-Chanteloup I, D'Ambrosio AM, Gane P, Le Van Kim C, Raynal V, Dherny D et al. Blood(2002). Cell-surface expression of RhD blood group polypeptide is posttranscriptionally regulated by the RhAG glycoprotein.; 100: 1038-47.

**N**

56. Noizat-Pirenne F, Le Pennec PY, Mouro I, Rouzard AM, Juszczak G, Roussel M et al. (2002a).Molecular background of D(C) (e) haplotypes within the white population.Transfusion; 42: 627-633.
57. Nolwennig, r. (2009). sur un procédé hautes pression de sécurisation du plasma sanguin humain .thèse de doctorat .université bordeaux 1.

**O**

58. Oukaci, S. (2016). Analyse de la variabilité des fréquences génotypiques et alléliques des systèmes sanguins ABO et Rhésus en relation avec le diabète et l'hypertension artérielle dans la population humaine de la wilaya de Bejaia. Mémoire de master .Université de Bejaia. 59.
59. Overfield J, Dawson M, Hamer D. (2007) .Introduction to the Rh blood group system. Transfusion Science. Oxford: Scion Publishing; 2nd Ed, , 91-106

**P**

- 60.Palek, J. (1995). The red cell membrane. Dans: Beutler, E. et al (Eds), Williams Hematology, Fifth Edition. International edition. McGraw-Hill, New York. 406-417.
61. Pereira JC, Rodrigues MJ, Tilley L, Poole J, Chabert T, Ribeiro ML. RhD.( 2011 ).variant caused by an in-frame triplet duplication in the RHD gene. Transfusion; 51: 570-3.
62. Patenau de SI, Seto NOL, Borisova SN, Szpacenko A, Marcus SL, Palcic MM, et al.(2002) .The structural basis for specificity in human ABO (H) blood group biosynthesis. Nat Struct Biol.; 9(9):685–90.

**R**

63. Reid ME, Lomas-Francis C. (2004) .The blood group antigen Facts Book, 2ème edition, London:Elsevier Academic Press;.
64. Rouger.p et salmon, c. (1981). pratique des groupe et groupage érythrocytaire <<masson-paris>>.
65. Ruffie j. (1998). Lhématopologie. Nouvelle encyclopaedia universalis.4eme ed. 11.

**S**

66. Salmon et Ropartz. (1976) .cités dans goudman, m et delmas marsalt.

67. Salmon Ch, Cartron JP, Rouger Ph. (1992). Les groupes sanguins chez l'homme. Editions Masson.
68. Shechter, E. (1997). Biochimie et biophysique des membranes. Aspects structuraux et fonctionnels. 2e éd. Masson, Paris, 466 pages.
69. Singer, S.J. and Nicolson, G.L. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 175: 720-731.
70. Smaili, f. Abrégé d'hématologie. (2003) .Office de la publication universitaire ; 259-267p.
71. Steers F, Wallace M, Johnson P, Carritt B, Daniels G. (1996) .Denaturing gradient gel electrophoresis: a novel method for determining Rh phenotype from genomic DNA. *Br Haematol*; 94: 417-421.
72. Stout TD, Moore BPL, (1963) .Allen FH and Corcoran P. A new phenotype -D+ G- (Rh: 1,-12). *Vox sang*; 8: 262-268.
73. Sun CF, Chou CS, Lai NC, Wang WT. RHD.(1998).gene polymorphisms among RhD-negative Chinese in Taiwan.*Vox Sang*; 75: 52-57.

### T

74. Traore, M, A. (2018). Connaissances et pratiques des étudiants sur le groupe sanguin ABO et Rhésus à la FMOS/FAPH et à la FST de Bamako. Thèse de médecine, 68.

### W

75. Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA. *Blood*. (1999) Molecular basis of weak D phenotypes. 93: 385-393.
76. Wagner FF, Frohmajer A, Flegel WA. *RHD*. (2001). positive haplotypes in D negative Europeans.*BMC Genet*; 2: 10.
77. Watkins WM. (1980). Biochemistry and Genetics of the ABO, Lewis, and P blood group systems. *A dv Hum Genet.*; 10:1-136, 379-85.
78. Watkins WM. (2001) .The ABO blood group system: historical background. *Transfus Med Oxf Engl. Aug*; 11(4):243-65.
79. Westhoff CM. (2004). The Rh blood group system in review: A new face for the next decade.*Transfusion*; 44: 1663-1673.
80. Westhoff CM. (2007a). The structure and function of the Rh antigen complex. *Semin Hematol*; 44: 42-50. 729-742.