

République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université salah boubnider (constantine 3)



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

THÈME :

Les bases moléculaires des variants Rhésus D

Réalisé par :

- MANSAR Ouail
- TENIOU Fouzi
- SI AMARA Mohamed El-Amine
- MESSAOUDI Abdelmoumen

Encadré par :

Dr. HOUAR Imène
(Maitre-Assistante en Hémobiologie)

Membres du jury :

Dr. BOUHSANE (Maitre-Assistante en Hémobiologie)

Dr. HACHOUF (Maitre-Assistant en Chimie minérale)

Année universitaire : 2021 - 2022

Table des matières :

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Introduction.

Revue de la littérature

CHAPITRE I : Généralité sur l'antigène D du système Rhésus.

| | |
|---|----|
| 1. Historique | 18 |
| 2. Nomenclature | 20 |
| 3. Données épidémiologique | 21 |
| 4. Génétique de l'antigène D | 22 |
| 4.1. Le locus RH | 22 |
| 4.2. Les boîtes Rhésus | 23 |
| 4.3. Polymorphisme des « boîtes Rhésus » | 25 |
| 4.3.1. Polymorphisme des « boîtes Rhésus » upstream et downstream | 25 |
| a) Polymorphisme de la « boîte Rhésus » upstream | 25 |
| b) Polymorphisme de la « boîte Rhésus » downstream | 26 |
| c) Polymorphisme des « boîtes Rhésus » hybrides | 28 |
| c.1) La « boîte Rhésus » hybride standard | 28 |
| c.2) La « boîte Rhésus » hybride non standard | 28 |
| 5. Biochimie de l'antigène D | 30 |
| 5.1. L'organisation membranaire | 30 |
| 5.2. Le complexe Rh | 30 |
| 5.3. Association du complexe Rh au squelette membranaire | 33 |
| 5.4. Développement et distribution des antigènes Rh | 34 |
| 5.5. Les épitopes RHD | 34 |
| 6. Anticorps du système Rhésus | 35 |
| 6.1. Les allo-anticorps | 35 |
| 6.2. Implications cliniques de l'anti-D | 35 |
| 6.2.1. Implications transfusionnelle | 35 |
| 6.2.2. Implication des Anti-D dans la MHNN | 36 |

CHAPITRE II : Variants Rhésus D et leurs bases moléculaires.

| | |
|--|-----------|
| 1. Variants RH-1..... | 39 |
| 1.1. D partiels et les épitopes de D..... | 40 |
| 1.2. Caractéristiques des variantes D partiels..... | 43 |
| 1.2.1. DII, DNU, DNB..... | 43 |
| 1.2.2. DIII et l'antigène DAK..... | 43 |
| 1.2.3. DIV et l'antigène Goa (RH30)..... | 47 |
| 1.2.4. DV et l'antigène Dw (RH23)..... | 47 |
| 1.2.5. DVI et l'antigène BARC (RH52)..... | 48 |
| 1.2.6. DVII et l'antigène Tar (RH40)..... | 49 |
| 1.2.7. DFR et l'antigène FPTT (RH50)..... | 50 |
| 1.2.8. DBT et l'antigène Rh32..... | 50 |
| 1.2.9. DHAR, RoHar , et l'antiqène Rh33..... | 51 |
| 1.2.10. DAR..... | 51 |
| 1.2.11. Autres antigènes D partiels..... | 51 |
| 1.3. Les variants D faibles..... | 53 |
| 1.4. Les variants RhD négatif..... | 55 |
| 1.5. Le variant DEL..... | 56 |
| 1.6. Le variant Rh null..... | 57 |
| 2. Biochimie des variants RH-1..... | 59 |
| 3. Bases moléculaires des variants RH-1..... | 60 |
| 3.1. Polymorphisme D dans les différentes populations..... | 60 |
| 3.2. Réarrangement génomique de RHD..... | 62 |
| 3.3. Les délétions..... | 63 |
| 3.3.1. Les délétions totales..... | 63 |
| 3.3.2 Les délétions partielles..... | 64 |
| 3.4. Les mutations..... | 64 |
| 3.5. Les conversions géniques..... | 65 |
| 3.6. Notion de Pseudogène RHD Ψ | 66 |

CHAPITRE III : Implication des variants Rhésus dans la MHNN et les accidents transfusionnels.

| | |
|--|----|
| 1. Implication des variants Rhésus dans la MHNN | 70 |
| 1.1. Rappels sur la MHNN | 70 |
| a) Physiopathologie : | 70 |
| a.1. Le passage des hématies foetales à travers le placenta | 70 |
| a. 2. L’allo-immunisation foeto-maternelle et le transfert transplacentaire des anticorps anti-D | 71 |
| b) La surveillance | 73 |
| b.1) Les examens non invasifs | 73 |
| b.2) Les examens invasifs | 73 |
| c) Génotypage RHD foetal sur sang maternel | 73 |
| c.1. Indications du génotypage RHD sur sang maternel | 75 |
| c.2. Principes techniques | 75 |
| 1.2. Implication des variants D dans la MHNN | 76 |
| Conduite à tenir devant les variants Rhésus chez les femmes enceintes | 77 |
| 1.3. Implication transfusionnelle des variants D | 81 |
| 1.4. Variants D chez les donneurs de sang | 82 |
| Conclusion | 84 |

Bibliographie.

Résumé.

Résumé:

Le système RH (Rhésus) est l'un des systèmes de groupe sanguin les plus immunogènes et les plus polymorphes chez l'homme. En particulier, le locus RH des individus RhD positifs est composé des gènes RHD et RHCE alors que celui des individus RhD négatifs ne possède que le gène RHCE. Le système Rh comporte 58 antigènes à ce jour et plus de 200 allèles pour le seul gène RHD, ainsi on distingue les RhD positifs; incluant les RhD partiels, les RhD faibles et les DEL et les RhD négatifs.

La connaissance des ces variants RhD est d'une importance fondamentale en médecine transfusionnelle, car ils sont impliqués dans diverses maladies dont la maladie hémolytique du nouveau-né. Cette maladie est liée à une incompatibilité Rh1 est l'exemple d'allo-immunisation foeto-maternelle anti-érythrocytaire. Les anticorps générés (anti-D) peuvent provoquer par divers mécanismes immunologiques (opsonisation, cytotoxicité anticorps dépendante,..) la lyse des hématies fœtales, donc les patients présentant de nombreux phénotypes de variante D par exemple le D faible (DII, DIII, DIVa, DIVb...) sont capables de produire un allo-anti-D s'ils sont immunisés. Le dépistage de cette affection, par des tests immuno-hématologiques simples (groupage érythrocytaire, RAI, immunoglobulines.) est indispensable et fait partie du bilan biologique de surveillance de toute grossesse.

Mots clés: Rh, groupe sanguin, variants Rhésus, maladie hémolytique du nouveau-né, immunopathologie, incompatibilité foeto-maternelle, grossesse.

Abstract:

The Rh system (Rhesus) is one of the most immunogenic and polymorphic blood group systems in humans. In particular, the Rh locus of positive RhD individuals is composed of RHD and RHCE genes while that of negative RhD individuals has only the Rhce gene. The Rh system has 58 antigens to date and more than 200 alleles for the only RhD gene. So there are positive RHD; Including partial RHD, weak RhD and DEL and negative RHD.

The knowledge of these RHD variants is of fundamental importance in transfusion medicine because they are involved in various diseases whose haemolytic disease of the newborn. This disease is related to an incompatibility RH1 is the example of anti-erythrocyte allo-immunization. The generated antibodies (anti-D) can cause various immunological mechanisms (Opsonization, cytotoxicity dependent antibodies, ..) the lysis of fetal red blood cells.

So patients with many variant phenotypes, for example the weak D (DII,DIII, DIVa, DIVb ...) are able to produce an allo-anti-D if they are immunized.

Screening for this condition, by simple immuno-hematological tests (erythrocyte group, RAI, immunoglobulins.) is essential and is part of the biological monitoring assessment of any pregnancy.

Keywords: Rh, blood group, Rhesus variants, newborn hemolytic disease, immunopathology, Maternal Fetal Rhesus incompatibility, pregnancy.