

Système Rhésus : le modèle proposé par Fisher et Race revu et corrigé cinquante ans après

Parmi les groupes sanguins, le système Rhésus suscita, par le passé, presque autant d'intérêt que le groupe ABO, principalement en raison des risques d'accidents d'incompatibilité fœto-maternelle survenant durant les grossesses des femmes RhD-. Hormis l'antigène D, les antigènes C et E entraînent aussi des immunisations avec accidents hémolytiques chez le nouveau-né, mais de façon beaucoup plus occasionnelle. Les antigènes de ce système érythrocytaire, portés par trois protéines transmembranaires non glycosylées, forment de nombreuses combinaisons haplotypiques et, dès 1946, RA. Fisher et R. Race suggéraient un modèle explicatif reposant sur trois propositions: – les antigènes sont codés par trois gènes différents; – les haplotypes les plus rares dérivent de recombinaisons survenues au cours du temps à partir d'haplotypes plus anciens; – la disposition des trois gènes devait se présenter dans l'ordre suivant: *D*, *C*, *E*, d'après la fréquence des haplotypes en Grande-Bretagne [1].

Fisher et Race n'avaient pas entièrement tort, mais il manquait à ces brillants hématologistes quelques données fondamentales que, seule, l'étude moléculaire des gènes pouvait fournir. Or, celle-ci nous réserva, au cours de ces dernières années, quelques surprises. D'abord, il n'existe que deux gènes, *RHD* et *RHCE*, et non pas trois comme il semblait logique de le supposer [2]. Car *RHCE* produit, par épissage alternatif, deux polypeptides distincts, C et E. Les formes variantes des antigènes C et E résultent de substitutions de bases dans le gène *RHCE*. Le polypeptide réagissant avec l'antisérum anti-e résulte d'une simple transition C → G dans l'exon 5. Parmi les six modifications nucléotidiques existant entre les allèles de *RHCE* pour les

antigènes C et c, la plus importante est celle qui induit une substitution d'acides aminés (sérine → proline) en position 103 [3]. Enfin, le phénotype d n'est pas dû à une modification du gène *RDH* mais à la perte complète de celui-ci avec, par conséquent, absence de production de polypeptide. [4].

À partir de cette nouvelle donnée, il convenait de revoir par quels mécanismes évolutifs avaient pu se former les différents haplotypes observés dans les populations humaines actuelles. Une équipe anglaise vient récemment d'y parvenir [5]. Grâce à de nouveaux polymorphismes dans les gènes *RHD* et *RHCE*, elle a pu définir avec certitude divers haplotypes. Par séquençage d'une partie des gènes, elle effectua des comparaisons. Une région de 4,6 kb autour de l'exon 2 est entièrement identique entre l'allèle *Ce* et le gène *D*, alors que les régions situées de part et

d'autre de ce fragment conservé ne sont similaires qu'à 96%. En revanche, l'allèle *ce* est à 96% analogue à *D* sur toute l'étendue des 5,5 kb séquencées, en particulier sur les 4,6 kb conservées entre *Ce* et *D*; de part et d'autre de ce fragment, *Ce* et *ce* sont pratiquement identiques et ne diffèrent que d'une seule base (figure 1). Dans l'allèle *Ce*, une duplication 3' semble être le stigmate d'un événement de type conversion génique. Par conséquent, l'allèle *Ce* provient probablement d'un événement d'échange non réciproque remplaçant l'exon 2 et les régions flanquantes de *ce* par la séquence homologue de *D*. Cet événement n'a dû se produire qu'une seule fois au cours de l'évolution car, quels que soient les haplotypes analysés, l'allèle *C* a toujours la même séquence. Quant à la disposition des gènes, les résultats de l'analyse d'un YAC contenant à la fois *RHD* et *RHCE* vont à

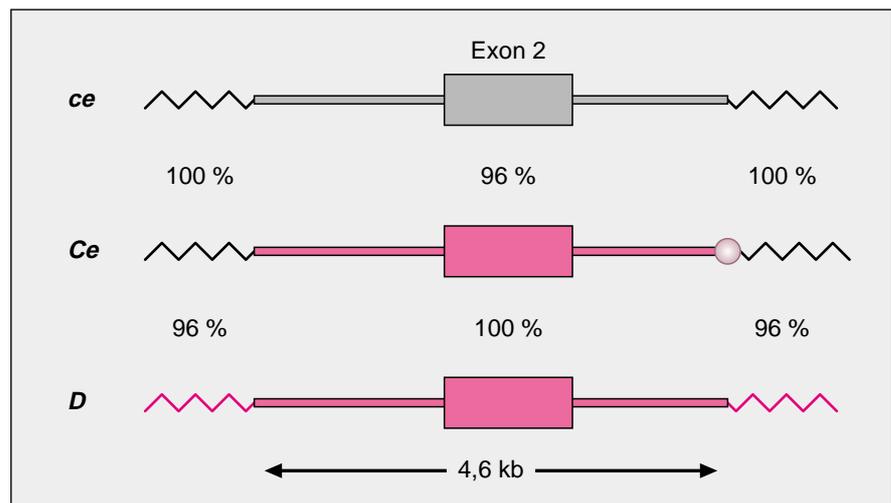


Figure 1. **Alignement des séquences des allèles *ce* et *Ce* du gène *RHCE* et du gène *RHD* de part et d'autre de l'exon 2.** Les pourcentages de similitude entre séquences sont indiqués. Le cercle, à droite de la séquence *Ce*, est une zone répétée, stigmate possible d'un événement de conversion génique.

l'encontre des conclusions initiales de Fisher et Race. L'étude des exons 1 et 10 des deux gènes permet les constatations suivantes: les extrémités 3' de *RHD* et de *RHCE* sont présentes dans le YAC. En revanche, grâce à la reconnaissance par des sites de restriction spécifiques, il apparaît que l'exon 1 de *RHCE* est absent (alors que celui de *RHD* est présent). Il aurait donc été exclu durant le clonage. Par conséquent, la partie 5' de *RHCE* qui conserve l'exon 2 serait en position terminale dans le YAC, et l'ordonnement serait: 5' - CE - D - 3'. En tenant compte de cette disposition, les haplotypes rares peuvent effectivement dériver des haplotypes plus fréquents avec une parcimonie maximale, par recombinaison réciproque (les segments impliqués sont trop grands pour parler de conversion génique)

(figure 2). Car, si les gènes étaient ordonnés autrement, il faudrait supposer beaucoup plus de recombinaisons pour aboutir à ces mêmes haplotypes. La reconstitution de l'histoire du système Rhésus au cours de l'évolution peut donc à présent être tentée. La similitude entre les régions codantes de *RHCE* et *RHD* rend probable une duplication d'un gène ancestral unique à condition d'en exclure les régions 3' non traduites qui sont très différentes. En admettant une fréquence de mutations de 4×10^{-9} par nucléotide et par an, la divergence de 4% des régions codantes ferait remonter cet accident à 10 millions d'années. Cette datation est en accord avec le fait que, seuls parmi les singes anthropoïdes, le gorille et le chimpanzé possèdent à la fois les antigènes D et c. Quant à l'allèle *Ce*, il doit provenir

d'un échange intergénique non réciproque, remplaçant 4,6 kb de *ce*, incluant l'exon 2, par la région équivalente de *D*. Une position particulière de *Ce* est différente de la position homologue de *ce* et de *D*: cette mutation est donc survenue après l'apparition de l'allèle *Ce*, il y a probablement de l'ordre de 0,2 million d'années si on considère la fréquence de mutation citée plus haut de 4×10^{-9} par nucléotide et par an. Le lignage humain aurait donc débuté avec l'haplotype *cDe*. L'incidence élevée de cet haplotype chez les noirs d'Afrique est en faveur de cette proposition: 0,4% à 0,5% au lieu de 0,1 dans les autres populations. L'haplotype *cde* doit résulter d'une perte ultérieure de *RHD* et non pas d'une absence de duplication du gène initial antérieure à l'homme. Certaines ethnies, Esquimaux, Indiens Navajo et aborigènes d'Australie, en sont, du reste totalement dépourvues. Cette étude, très convaincante, laisse cependant subsister quelques interrogations. Par exemple, pourquoi l'haplotype *Rhd-* a-t-il pu se maintenir dans les populations à forte prédominance *Rhd+*, alors que l'immunisation fœto-maternelle exerçait une forte sélection contre les hétérozygotes *Rhd-/+*? Les différentes hypothèses proposées: procréation compensatoire des mères *Rhd-*, avantage aux hétérozygotes, restent pour l'instant à l'état de conjectures [6].

S.G.

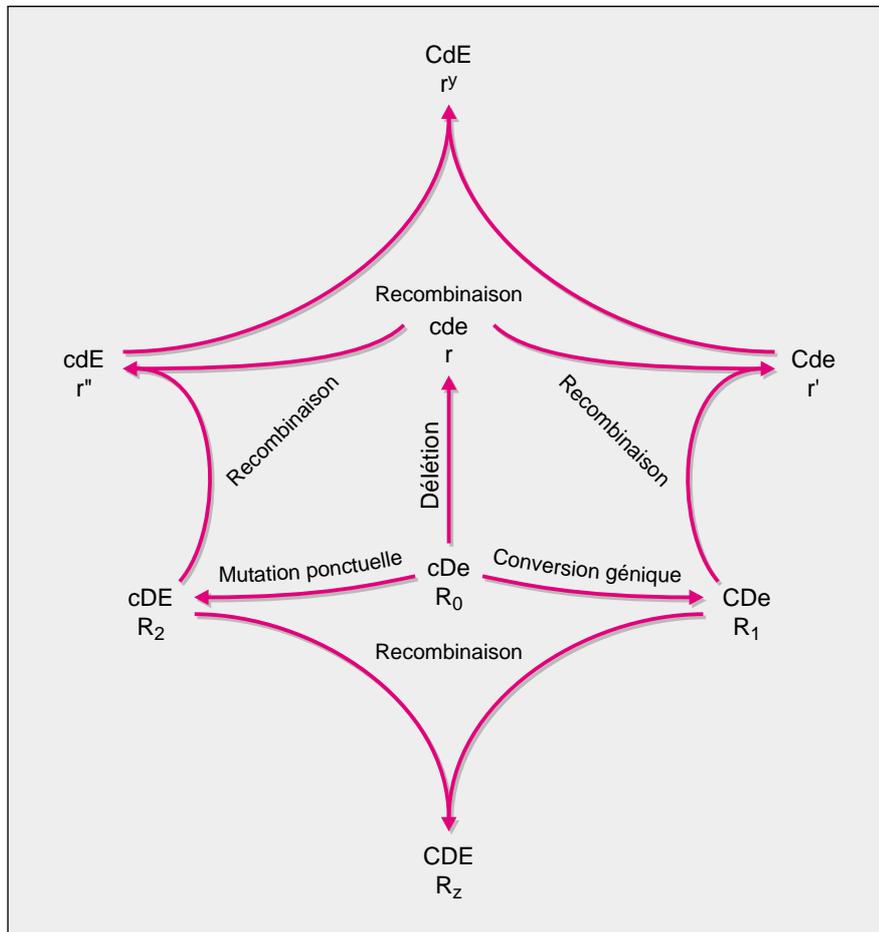


Figure 2. Évolution du système Rhésus, à partir de l'haplotype initial *cDe* (R_0) avec recombinaisons engendrant les différents haplotypes, compte tenu de l'ordonnement C-E-D. (D'après [5].)

1. Fisher RA, Race RR. Rh gene frequencies in Britain. *Nature* 1946; 157: 48-9.
2. Le van Kim C, Cherif-Zahar B, Raynal V, Cherrier C, Cartron JP, Colin Y. Molecular cloning and a primary structure of the human blood group RhD polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10925-9.
3. Simse S, de Jong CAM, Cuijpers HTM, Westers TM, et al. Sequence analysis of cDNA derived from reticulocyte mRNAs coding for Rh polypeptides and demonstration of E/e and C/c polymorphisms. *Vox Sang* 1994; 67: 203-9.
4. Colin Y, Cherif-Zahar B, Le van Kim C, Raynal V, et al. Genetic basis of the RhD positive and RhD negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. *Blood* 1991; 75: 2747-52.
5. Carritt B, Kemp TJ, Poulter M. Evolution of the human RH (rhesus) blood group genes: a 50 year old prediction (partially) fulfilled. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 843-50.
6. Feldman NW, Nabholz M, Bodmer WF. Evolution of the Rh polymorphism: a model for the interaction of incompatibility, reproductive compensation and heterozygote advantage. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 171-93.