



**HAL**  
open science

# Répartition des groupes sanguins dans les populations humaines

Stéphane Mazières, Chiaroni Jacques

► **To cite this version:**

Stéphane Mazières, Chiaroni Jacques. Répartition des groupes sanguins dans les populations humaines. Les groupes sanguins érythrocytaires, pp.371-386, 2015. hal-03517400

**HAL Id: hal-03517400**

**<https://hal.science/hal-03517400>**

Submitted on 20 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

---

## Répartition des groupes sanguins dans les populations humaines

---

Stéphane Mazières,  
Jacques Chiaroni

---

La diversité génétique des populations actuelles est née des mutations qui se sont accumulées avec le temps et qui ont notamment résisté au tamis de la sélection, de la dérive ou à divers événements démographiques. Son étude s'est faite selon deux approches (Figure 1).

La première concerne l'étude des produits des gènes. La déduction de la présence de tel ou tel allèle repose sur la détection de telle ou telle molécule qu'il code. L'immunogénicité (capacité à induire une réponse immunitaire chez un receveur) de ce polymorphisme a permis de considérer deux types de marqueurs :

- le *polymorphisme immunogène*, dont font partie les groupes sanguins au sens large : les groupes sanguins érythrocytaires, leucocytaires (HLA et HNA), plaquet-taires (HPA) et les marqueurs allotypiques des immunoglobulines. Cette immunogénicité conditionne la méthodologie de leur étude qui relève de l'immunologie (réaction antigène-anticorps ou antigène-cellule effectrice) et leur confère une implication médicale importante en transfusion sanguine, greffes, transplantations et grossesse ;
- le *polymorphisme non immunogène* correspond à ces groupes sanguins qui ne sont pas des antigènes [1] et dont l'étude relève de la biochimie. Ce polymorphisme comporte des marqueurs exprimés sur certaines protéines plasmatiques comme des molécules de transport (transferrine, haptoglobine) ou des enzymes comme l'antitrypsine. D'autres enzymes sont présentes dans le globule rouge (GR) (phosphatase acide, glyoxalase, glutamique pyruvique transaminase, phosphoglucomutase, estérase, pyruvate kinase et G6PD). Elles sont très polymorphes et n'ont pas été découvertes par les immunologistes car, en dehors de l'acétylcholinestérase, exprimant le système Cartwright, aucune n'est immunogène.

## Les groupes sanguins érythrocytaires

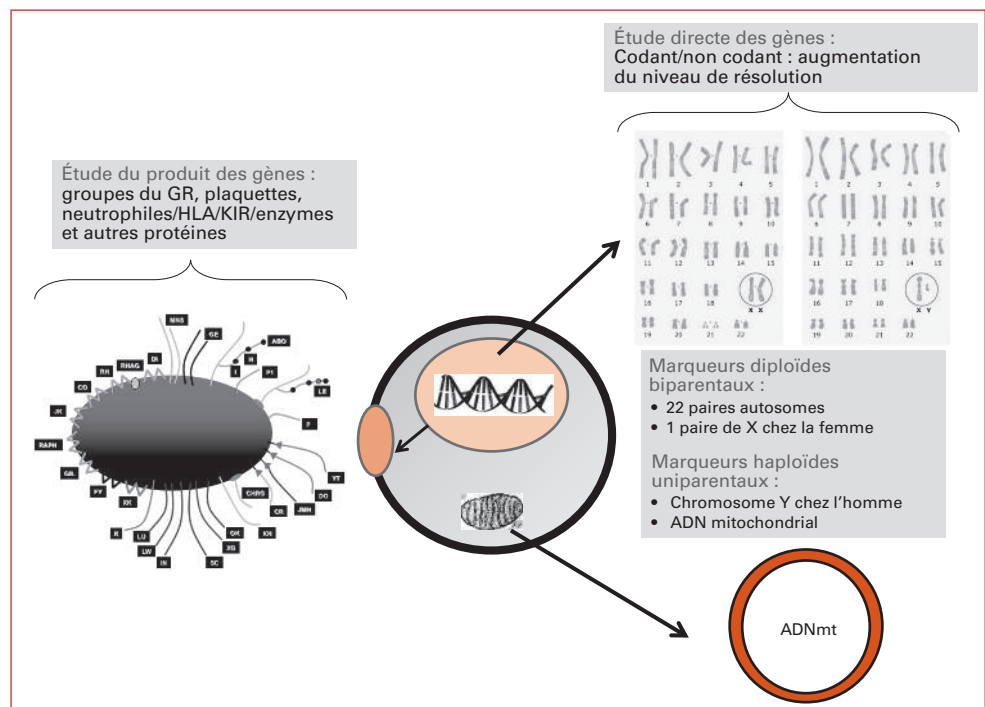


Figure 1. Marqueurs utilisés : deux niveaux d'analyse.

Durant de nombreuses années, cette approche de la diversité génétique a été la seule utilisée pour caractériser le profil génétique des populations, d'abord avec l'immunogénétique puis la biochimie et enfin la biologie moléculaire que nous aborderons ci-après.

La seconde concerne l'**étude directe des gènes**. Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis d'accéder au matériel génétique (Figure 1) et d'étudier directement le polymorphisme de l'ADN sans le déduire par le polymorphisme de son expression. Cette exploration peut concerner l'ADN codant pour les molécules précédemment décrites en détectant, en plus, des polymorphismes non « visibles » au niveau phénotypique. Elle peut concerner aussi l'ADN dit non codant rendant accessible un nouveau pan de polymorphisme génétique permettant de définir de façon plus précise les profils populationnels. En effet, à partir des années 1980, la biologie moléculaire a supplanté les autres approches avec, de plus, la suprême élégance de pouvoir court-circuiter le sang pour étudier les groupes sanguins à partir de n'importe quelle cellule de l'organisme. Aujourd'hui, il est toutefois important de rappeler qu'il convient de ne pas se limiter à l'approche moléculaire et que les données génétiques doivent être complétées des données phénotypiques qui donnent un éclairage important sur les impacts de telle ou telle mutation sur une molécule et notamment sa fonction. Il en est de même en transfusion sanguine où, comme le rappelle Salmon [2], fonder la compatibilité sur les gènes serait une erreur fatale. En effet, la présence d'un gène *A* détecté chez un

sujet de phénotype Bombay n'autorise absolument pas sa transfusion avec des concentrés de globules rouges (CGR) de groupe A.

Cette étude directe de l'ADN peut porter sur différents types de marqueurs :

- les *marqueurs nucléaires diploïdes biparentaux*. Ils sont portés par les 22 paires d'autosomes et la paire de chromosomes X chez la femme. Ces marqueurs représentent 50 % de la contribution paternelle et 50 % de la contribution maternelle. Leur étude, en génétique des populations, repose sur la recherche de nombreux SNP (*single nucleotide polymorphism*) (plus d'un million pour chaque individu) permettant une structuration des populations (Figure 2) ;
- les *marqueurs haploïdes uniparentaux*. Ils échappent à tout processus de recombinaison et les seules variations possibles sont les mutations qui s'accumulent sur le même segment ADN sans jamais être séparées par un *crossing-over*. Ce maintien groupé des mutations qui s'accumulent de génération en génération permet alors une construction phylogénétique (Figure 3) de ces différents marqueurs. De plus, si nous considérons un couple d'individus et l'action de la dérive à la génération suivante, le fait que celle-ci n'agisse que sur un seul chromosome au lieu de trois pour le chromosome X et quatre pour les autosomes, un signal génétique apparaîtra plus puissant pour une même période de temps écoulée. Il s'agit tout d'abord du chromosome Y dont de nombreuses mutations ont été décrites par Underhill de l'Université de Stanford [3]. Ce poly-

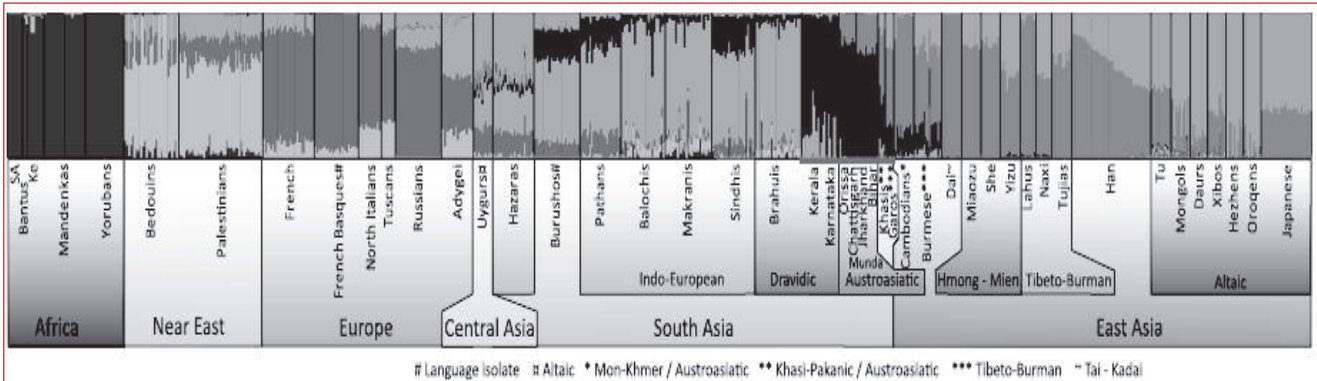


Figure 2. Structuration des populations après étude des autosomes (1 million de SNP).

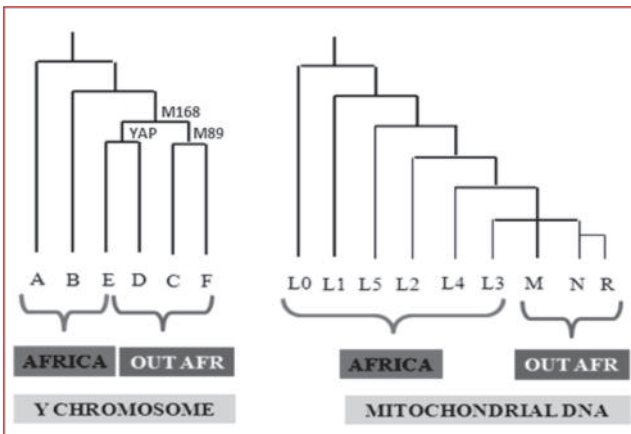


Figure 3. Arbre phylogénétique du chromosome Y et de l'ADN mitochondrial avec la répartition géographique des haplogroupes.

morphisme qui est transmis de père en fils reflète les migrations masculines. Il s'agit aussi de l'ADN mitochondrial dont le polymorphisme a été décrit pour la première fois par Cann et Wilson de l'Université de Berkeley [4]. Ce segment d'ADN, situé dans un organe cytoplasmique, joue un rôle important dans la chaîne respiratoire cellulaire. Ce polymorphisme, qui est transmis de mère à enfant, reflète l'histoire des populations féminines.

Enfin, un cas particulier est représenté par l'étude de l'ADN ancien. L'intérêt est d'obtenir de l'ADN issu de restes humains dont on connaît l'âge qui a été défini par des méthodes archéologiques. Cela permet de dire que tel ou tel variant génétique existait à cette époque. Les limites de cette approche sont liées au risque de contamination par de l'ADN récent transféré par manipulations et au risque de survenue de certaines substitutions nucléotidiques *post mortem* pouvant faire disparaître ou apparaître une mutation d'intérêt. Les technologies d'aujourd'hui ont permis, de façon fiable, de récupérer et d'analyser de l'ADN de restes humains plus ou moins anciens allant par exemple de la momie Ötzi [5] datant

de l'âge du Bronze à des espèces archaïques comme Néandertal [6] ou Denisovien [7] dont les génomes ont été quasiment séquencés.

## Vision génétique de l'origine et de l'évolution de l'homme moderne et ses controverses

### Quelques principaux résultats

- À l'échelle planétaire, la différence génétique entre populations est corrélée à la distance géographique. Ces résultats ont été obtenus très tôt avec une approche de marqueurs classiques comme les groupes sanguins érythrocytaires, le HLA et les allotypes des immunoglobulines [8]. Plus deux populations sont proches géographiquement, moins elles sont différentes génétiquement. Cela est en accord avec le modèle d'isolement par distance de Malécot [9] et celui du « *serial founder effect* » de Cavalli-Sforza [10] (Figures 4A et 4B). Ce résultat conforte une origine ancestrale unique des populations mondiales et donc le scénario du remplacement. En effet, dans le cas d'une hypothèse multirégionale, deux populations d'origine différente qui migrent l'une vers l'autre deviennent voisines mais sont génétiquement très différentes. Ce mode de peuplement explique aussi la répartition graduelle (clinale) (Figure 4C) des différents marqueurs sur le globe sans frontière génétique abrupte entre deux régions géographiques. Ce dernier élément représente d'ailleurs un argument biologique s'opposant au concept de race. Il convient toutefois de rappeler que parfois, à une échelle plus petite, cela n'est pas forcément le cas. Les travaux de Sanchez Mazas ont notamment démontré que, à l'échelle du continent africain [11], on pouvait avoir un autre type de répartition dans lequel la similitude génétique était plutôt liée à la similitude linguistique et non à la proximité géographique. En effet, il existe en Afrique 4 grandes familles linguistiques : le Niger-Congo dont le Bantou, l'afro-asiatique, le nilo-saharien et le Khoisan incluant les langues à click des

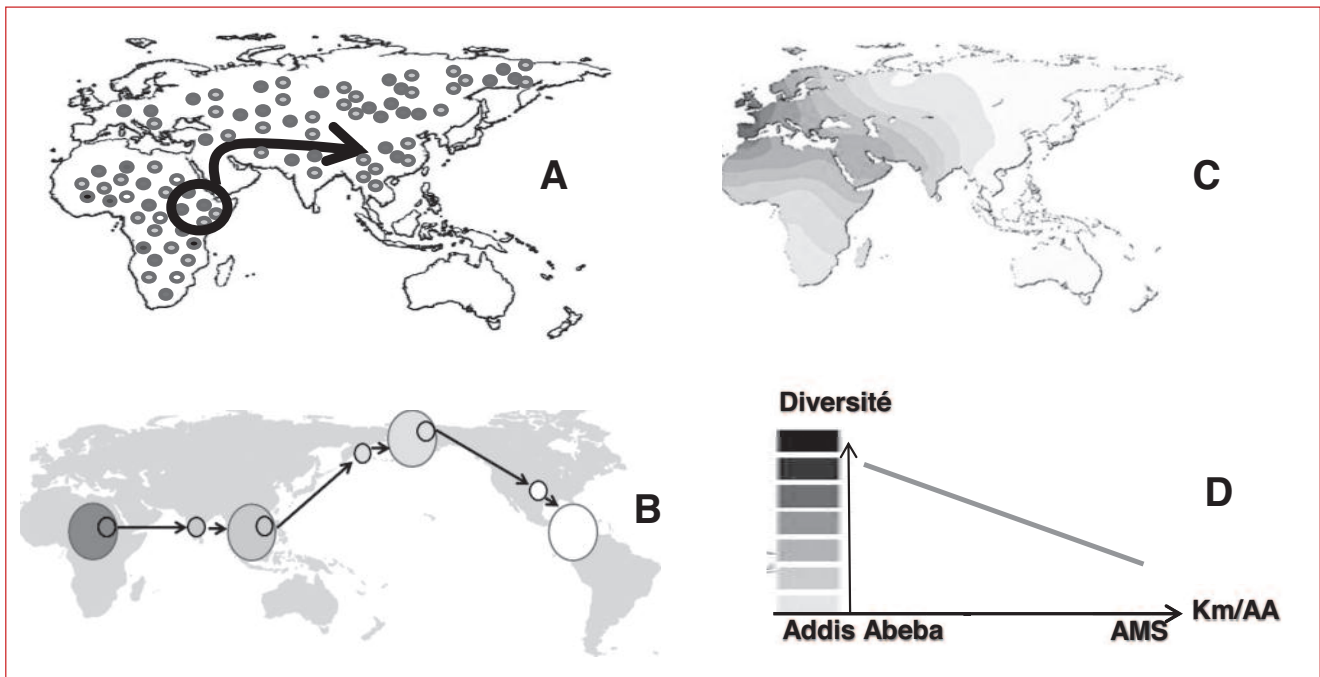


Figure 4. Modalités du peuplement de la terre et leurs conséquences sur la répartition de la diversité génétique.

Bushmen de Namibie. Cette équipe a démontré qu'une population de langue bantoue était beaucoup plus proche génétiquement d'une autre population très éloignée partageant la même langue qu'une population plus proche géographiquement et de langue différente.

- La diversité génétique intra-populationnelle est supérieure à la diversité génétique inter-populationnelle. Ceci peut être expliqué par le caractère récent de l'origine de l'homme moderne et du peuplement de la terre à partir du continent africain. Ici encore, cet élément peut être retenu comme s'opposant au concept de race.

- D'un point de vue phylogénétique, les clades les plus anciens sont africains et la diversité non africaine est incluse dans la diversité africaine (Figure 3). Cet argument est en faveur non seulement d'une origine ancestrale unique mais aussi d'une origine africaine.

- La diversité génétique la plus élevée est africaine et diminue de façon linéaire avec l'augmentation de la distance géographique par rapport à l'Afrique (Figure 4D). En partant du principe que le nombre de mutations accumulées est proportionnel au temps écoulé, une population dont la diversité génétique est plus élevée peut être considérée comme une population plus ancienne [10, 12]. Dans la mesure où la population africaine présente le plus haut niveau de diversité génétique, il est proposé que cette population représente la population la plus ancienne et conforte le modèle de l'origine africaine et du « *Out of Africa* ». Ces éléments sont d'ailleurs en accord avec les données paléanthropologiques qui

montrent une origine et une évolution continue sur 200 000 ans de l'homme moderne sur ce continent.

- Le concept d'horloge moléculaire permet de dater l'expansion de certains marqueurs génétiques. Si on considère une relation linéaire entre l'accumulation de mutations et le temps écoulé, il apparaît possible de calculer le temps d'expansion d'une population, à partir de son dernier goulot d'étranglement, par la mesure du niveau de sa diversité génétique.

- Les données récentes démontrent les possibilités de métissage entre les espèces archaïques de la lignée humaine et l'homme moderne. Les données actuelles du séquençage de restes d'espèces archaïques (Néandertal ou Denisova) permettent de démontrer que certains segments de leur ADN sont retrouvés dans le génome des hommes modernes. Le fait que ces gènes partagés se retrouvent chez des individus originaires du continent eurasiatique et qu'ils soient quasi-absents des populations africaines suggère qu'il s'agit d'une transmission par hybridation ayant eu lieu après le « *Out of Africa* » et non par transmission à partir d'une ancestralité commune africaine [13]. Ce métissage, qui est estimé entre 3,5 et 7,3 % [13], semble s'être produit entre 50 et 60 000 ans [14], ce qui est en accord avec les calculs de coalescence des haplogroupes M et N de l'ADN mitochondrial qui donnent respectivement 50 000 et 59 000 ans [15]. Il semble donc que l'homme moderne ait atteint l'Eurasie avant le haut paléolithique alors que son arrivée était classiquement estimée il y a moins de

50 000 ans [16]. Parmi les gènes archaïques transmis, certains ont eu un effet bénéfique pour l'homme moderne qui a pu s'adapter ainsi plus facilement à de nouveaux environnements après avoir quitté l'Afrique. À titre d'exemples on peut citer la transmission de gènes (*EPASI*) d'adaptation à l'altitude dans des populations tibétaines [17], la transmission de certains gènes *HLA* (*A*, *B*, *C* et *DPB1*) par les Denisoviens [18], la transmission de gènes permettant le catabolisme des lipides [19] ou le variant Val92Met du gène *MC1R* (récepteur de la MSH, *melanocytes stimulating hormone*) donnant une peau plus claire et des cheveux roux [20]. Bien que ces éléments aient relancé les débats autour des modèles concernant l'origine de l'homme, le scénario du « *Out of Africa* » apparaît toujours comme le plus probable [21].

**Toutefois, comme le rappelle Sanchez Mazas, un certain nombre de controverses persistent**

- **La phylogénie d'un individu est différente de la phylogénie d'une population.** Les méthodes utilisées sont basées sur l'évolution des espèces qui une fois transformée, par définition, ne se rencontrent plus car ne peuvent plus se reproduire. Ce n'est pas le cas pour l'évolution d'un gène au sein de l'espèce humaine dont les croisements horizontaux sont possibles et où les différentes populations font l'objet de fusion et fission [22].
- **Une diversité génétique élevée n'est pas forcément liée à l'ancienneté d'une population** dans la mesure où la diversité génétique peut être aussi liée à la taille de la population, au fait qu'elle représente un carrefour migratoire ou qu'elle ait subi des événements démographiques majeurs comme une épidémie ayant provoqué l'extinction d'une grande partie de sa diversité génétique. Ainsi, l'Afrique, bien qu'elle soit la plus diverse génétiquement, peut ne pas apparaître comme la population la plus ancienne pour deux raisons :
  - elle pouvait être le continent le plus peuplé à l'époque et accumuler ainsi plus de mutations qu'une autre population plus ancienne mais plus restreinte [22] ;
  - elle a pu être la destination de nombreuses migrations qui ont augmenté sa diversité génétique comme des signaux génétiques anciens (23 000 ans) de « *back to Africa* » l'attestent [23, 24].
- **Dans de nombreuses études, notamment celles relatives à l'ADN mitochondrial, la sélection n'a pas forcément été prise en compte.** Certaines mutations peuvent avoir des effets positifs ou négatifs sur la chaîne respiratoire et ainsi être « triées » par la sélection. Ce mécanisme peut avoir pour conséquence une augmentation par sélection d'un haplotype au sein d'une population qui n'est donc pas liée à l'histoire du peuplement [25].
- **La remise en cause du concept d'horloge moléculaire par l'absence de linéarité entre l'accumulation de la diversité génétique et le temps** et par des taux de mutations

qui apparaissent variables en fonction des types de substitutions nucléotidiques.

- **Enfin, des problèmes méthodologiques peuvent remettre en cause des résultats** notamment sur l'absence de représentativité des données où plus les analyses sont poussées plus l'échantillon est faible et sur l'absence de supports statistiques dans les analyses phylogénétiques.

### Et les groupes sanguins érythrocytaire dans tout ça ?

Les cartes de répartition mondiale des différents allèles de groupes sanguins érythrocytaires sont présentées en Annexe. L'échantillonnage a été établi à partir des données de Cavalli Sforza [26] (**Carte 1**, page ???). Les cartes ont été réalisées avec le logiciel Surfer Map (Surfer® 12-Golden Software). Les fréquences notées sur les cartes sont en 1 %.

#### Système ABO

##### Allèle A (Carte 2, page ???)

L'allèle *A* est surtout présent en Europe du Nord et Europe centrale. On le retrouve aussi de façon significative chez les Aborigènes australiens où il augmente du nord (10 %) au sud (30 %). Dans le Nouveau Monde, il est présent chez les natifs américains d'Amérique du Nord et, dans certaines populations de l'Alberta et du Montana (*Black Foot*), il présente les plus hautes fréquences mondiales. Il n'a pas passé le Rio Grande et est absent de l'Amérique du Sud [26].

##### Allèle B (Carte 3, page ???)

Les plus hautes fréquences de l'allèle *B* sont retrouvées en Asie Centrale et en Inde du Nord dans le delta du Gange. Dans cette partie du monde, une résistance relative à la bactérie du choléra, *Vibrio cholerae*, pourrait expliquer cette fréquence [27, 28]. En Europe, on retrouve une diminution clinique d'est en ouest (exception faite des populations celtes de l'Europe de l'Ouest) avec les valeurs les plus basses observées chez les Basques. On peut aussi noter une fixation relative de cet allèle en Afrique Centrale et en Égypte. Enfin, cet allèle n'a pas passé Béring (à l'exception d'un 6 % chez certains Esquimaux) et est absent des populations du Nouveau Monde. En dehors de quelques exceptions, il est aussi quasi absent du continent australien [26].

##### Allèle O (Carte 4, page ???)

Dans l'Ancien Monde, la répartition de l'allèle *O* est dite « périphérique » avec une concentration en Écosse, en Irlande, à l'ouest des Pyrénées (Basques), en Afrique de l'Ouest et du Sud et dans certaines parties de l'Australie. Les plus faibles fréquences sont retrouvées en Asie. Dans le Nouveau Monde, l'allèle *O* a passé Béring, franchi le

## Les groupes sanguins érythrocytaires

Rio Grande et atteint la Terre de Feu. Les plus hautes fréquences mondiales sont retrouvées en Amérique du Nord où il coexiste avec l'allèle *A* et en Amérique du Sud où il est le seul des allèles *ABO* puisque 100 % des populations amérindiennes d'Amérique du Sud sont de groupe *O* [26], à tel point que l'on peut se demander si Landsteiner aurait découvert le polymorphisme *ABO* s'il avait exercé en Bolivie.

### Allèle *A1* (Carte 5, page ???)

Il est majoritaire là où l'allèle *A* est présent. Il peut être exclusif sauf en Afrique et en Europe du Nord où il coexiste avec l'allèle *A2*.

### Allèle *A2* (Carte 6, page ???)

Il est essentiellement présent en Europe du Nord et en Afrique. Sur le continent africain, une moindre susceptibilité aux formes graves de paludisme chez les sujets présentant plus d'antigènes *H* non convertis pourrait en être l'explication.

De nombreuses questions restent encore non élucidées pour expliquer les facteurs qui ont contribué à la répartition géographique des allèles *ABO* dans les populations humaines. Si l'histoire du peuplement a probablement contribué à cette photographie, notamment dans les épisodes récents, il semble important de prendre en compte l'action de la sélection naturelle et, en particulier, son rôle dans le maintien du polymorphisme depuis des millions d'années ainsi que les hypothèses relatives à l'évolution du locus *ABO* (pour plus d'explication voir le chapitre « Système *ABO* (ISBT 001) et système *H* (ISBT 018) », page ???). Comme pour de nombreux systèmes, le phénotype nul intrigue car la grande diversité des allèles inactifs dans le gène *ABO* donne une occasion précieuse pour étudier la perte convergente de fonction et l'éventuel rôle de la sélection et du hasard dans le maintien d'une telle fréquence du phénotype *O* (60 à 100 %) et de la diversité de ses allèles dans les populations humaines.

• En ce qui concerne l'histoire du peuplement, l'un des exemples le plus caractéristique est le peuplement initial de l'Amérique. La répartition géographique des phénotypes *ABO* est remarquablement différente en Amérique par rapport aux autres continents. En effet, les populations amérindiennes (natives) d'Amérique Centrale et du Sud sont exclusivement du phénotype *O* ; seule l'Amérique de Nord présente quelques poches de *A<sub>1</sub>* chez les populations néarctiques de langue Na-Dene, alors que *B* est quasiment absent du continent excepté chez certaines populations Eskimo. Trois hypothèses sont fréquemment avancées pour expliquer pourquoi *A* n'a pas traversé le Rio Grande, ni *B* le Détroit de Bering :

- le résultat d'un effet fondateur, c'est-à-dire, d'un peuplement initial impliquant de petits groupes essentiellement de phénotype *O* ;

- la signature d'une sélection naturelle favorisant les sujets *O* porteurs des anticorps anti-*A* et anti-*B*
- le résultat d'une forte et récente dérive génétique, conséquence du contact avec les populations de l'Ancien Monde (Europe et Afrique) survenu entre les *XV<sup>e</sup>* et *XIX<sup>e</sup>* siècles.

À ce jour, un dense faisceau de données génétiques indique en effet une diversité décroissante du nord au sud de l'Amérique comme l'aboutissement de nombreux effets fondateurs en série depuis l'Afrique [29-31], ainsi qu'une répartition des mêmes allèles de l'Amérique du Nord à la Patagonie (haplogroupe *Q* du chromosome *Y*, antigènes *D* et *Di<sup>a</sup>* des systèmes *RH* et *Diego*, allotypes *GM\*1;17,21* et *1,2;17, 21*, allèle *D9S1120\*9* répétitions [32, 33]. De la même manière, l'étude des exons 6 et 7 du gène *ABO* chez des sujets amérindiens anciens et actuels a révélé une forte fréquence des haplotypes *OO2* et *O11* [34-36]. Enfin, les simulations informatiques tentant d'expliquer la variabilité génétique actuelle montrent également que les premières populations à coloniser l'Amérique devaient être petites en effectif. Le modèle propose alors un peuplement par de petits groupes par hasard essentiellement de phénotype *O* et porteurs d'une fraction de la diversité génétique contenue en Asie à partir desquels les populations natives d'Amérique se sont constituées.

Les données paléoclimatologiques, linguistiques et des autres marqueurs génétiques autosomaux suggèrent un peuplement initial en trois vagues pour expliquer notamment le fait que les Amérindiens d'Amérique du Sud soit 100 % *O* [37]. Il y a 20/25 000 ans, durant la période glaciaire, une migration initiale a eu lieu en provenance de Sibérie avec la totalité des marqueurs notamment *A/B/O*, *Hg C* et *Q* du chromosome *Y* et *Diego « a »*. Il y a 15 000 ans à la faveur de la première fonte des glaces et de l'ouverture de la porte Pacifique, un premier mouvement migratoire, probablement porteur de *O*, *Q* et de *Diego « a »* s'est engouffré le long des côtes pour atteindre Monte Verde en Amérique du Sud en 500 ans. Une partie du mouvement s'est introduite vers l'intérieur en contournant par le sud les glaces encore présentes (Figure 5). Ce mouvement explique la présence de *O/Q/Di<sup>a</sup>* en Amérique du Nord et du Sud. Il y a 12 500 ans, à la suite de l'ouverture d'un corridor interne, un deuxième mouvement migratoire s'est introduit pour apporter *A* et *C* qui restent limités au nord compte tenu de la rencontre de territoires déjà occupés limitant leur expansion vers le sud. Enfin, une troisième vague est survenue il y a 8 000 ans pour se limiter au grand nord. Compte tenu de la faible diversité génétique des populations amérindiennes, de ces hypothèses migratoires et des liens génétiques avec les populations d'Asie Centrale, la répartition des groupes *ABO* en Amérique semble plutôt en faveur d'un effet fondateur expliqué par l'histoire du peuplement que par l'action de la sélection naturelle. Les études en biologie moléculaire démontrent d'ailleurs que

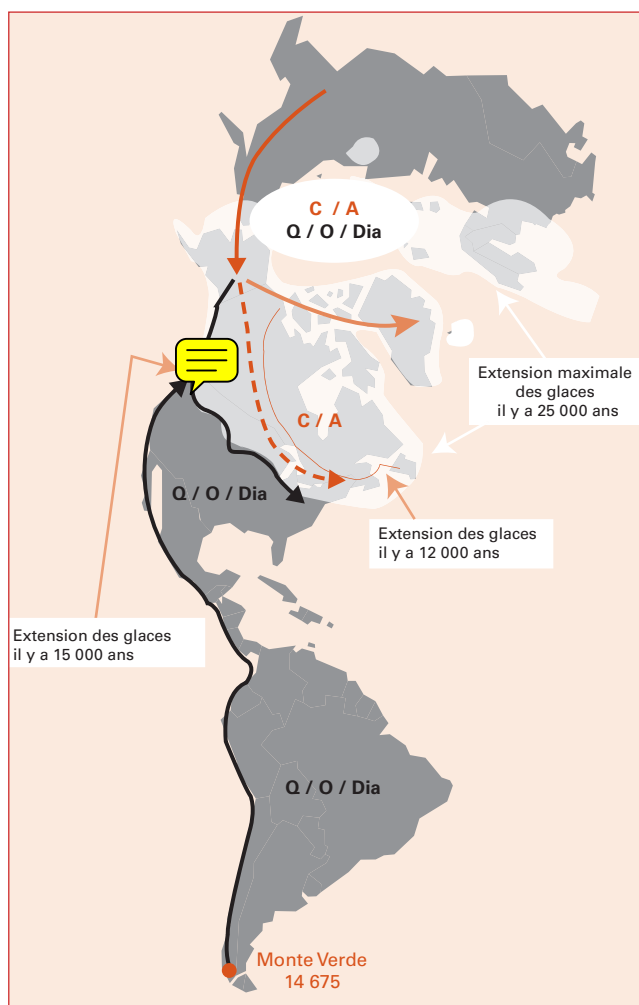


Figure 5. Voies migratoires suggérées pour le peuplement de l'Amérique.

l'allèle *O11* (*O1v*<sup>G542A</sup>) est partagé par les populations d'Amérique du Sud et d'Amérique Centrale mais aussi par les populations considérées comme indigènes de l'Alaska (les Tlingit et les Haida de langue Na-Dene), confirmant ainsi le modèle d'une origine unique et béringienne [35, 38].

L'hypothèse d'une sélection positive des sujets O en Amérique n'est pas à exclure, et a pu se produire conjointement à la précédente. En effet, il semble que les sujets O seraient plus résistants aux agents pathogènes qui utiliseraient les antigènes A et B comme site de fixation et/ou qui exprimeraient un mimétisme antigénique A-like et B-like, ce qui les rendraient détectables par le système immunitaire des sujets producteurs d'anticorps anti-A et anti-B. L'étude sérologique et de fèces chez des sujets des basses terres boliviennes a montré deux choses : les sujets, tous de phénotype O, présentent une parasitémie élevée en nématodes intestinaux de type ascaris (*Ascaris lumbricoides*), ankylostome (*Necator americanus*), voire

des deux, ainsi qu'un taux élevé en anticorps anti-A avec un titre en Coombs indirect de 1024 [39] ! Ces nématodes, mobiles et intratissulaires, peuvent arborer à leur surface des motifs A-like ou B-like qui, à leur tour, pourraient avoir stimulé le système immunitaire des sujets O. Dans un contexte où près de 90 % des sujets sont sécréteurs [40], le rôle de ces anticorps particulièrement puissants dans l'homogénéité sérologique ABO amérindienne par une sélection négative des spermatozoïdes porteurs d'antigène A et B a donc suscité de nombreuses interrogations [39].

Enfin, les données archéologiques et historiques ont largement démontré que la rencontre entre l'Ancien et le Nouveau Monde n'a pas été sans conséquence démographique [41, 42]. Si le rôle des épidémies est souvent mis au premier plan (variole, fièvre jaune, infections respiratoires, paludisme importé d'Afrique), les populations amérindiennes n'ayant pas connu les infections de l'Ancien Monde avec lesquelles l'homme moderne est en contact depuis l'émergence de la domestication animale au Néolithique [43], c'est en réalité une combinaison de facteurs qui est à prendre en compte :

- environnementaux par la destruction des infrastructures, déforestation, importation du bétail d'Europe ;
- politiques par la perte de liberté, d'autonomie et la guerre ;
- sociaux avec une dislocation des communautés et des migrations forcées ;
- économiques avec des changements radicaux de modes d'exploitation et la confiscation des tâches le tout entraînant un chute de la production agricole et la famine ;
- démographiques par l'enlèvement des femmes, la migration des hommes vers les sites de travaux et donc la séparation des couples.

De plus, certains conflits internes et contemporains de l'arrivée des Européens n'ont pas favorisé la survie des sociétés amérindiennes : par exemple, entre 1525 et 1527, une guerre civile divisa l'empire Inca entre deux frères héritiers du trône, si bien qu'en arrivant, Pizarro rencontra une population déjà affaiblie [42]. D'une manière générale, on estime entre 75 et 90 % le taux de déclin de la population amérindienne imputé au contact avec l'Ancien Monde. Sur le plan génétique, les contractions démographiques limitent le nombre d'allèles transmis aux générations à venir (goulot d'étranglement ou *bottleneck* génétique). Le taux de diversité génétique d'une population peut donc illustrer son histoire démographique et les événements précédents cités pourraient avoir façonné la diversité actuelle de ABO (et Rh) chez les populations amérindiennes. Ce processus a certainement parachevé une dynamique entamée il y a plus de 15 000 ans.

Toutefois la question demeure de savoir comment cet épisode démographique a convergé vers la perte des



## Les groupes sanguins érythrocytaires

mêmes phénotypes ABO-Rh et le maintien des mêmes allèles sur plusieurs marqueurs génétiques, ce de manière indépendante, simultanée et en plusieurs endroits. C'est à cause de ce constat trop peu probable en évolution que, à ce jour, les travaux privilégient l'hypothèse d'un effet fondateur [36].

• En ce qui concerne la sélection naturelle, le paludisme ne peut tout expliquer car la cible semble se situer au-delà du GR. De nombreux mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'action de la sélection sur le polymorphisme ABO et éventuellement sa répartition géographique. En effet :

- les antigènes ABO, exprimés sur les hématies et sur les cellules épithéliales, sont la cible de nombreux agents infectieux qui les utilisent pour s'y accrocher ;
- le polymorphisme ABO conditionne le taux de certains facteurs de la coagulation comme le facteur von Willebrand et le facteur VIII, pouvant ainsi favoriser une tendance à l'hémorragie ou à la thrombose ;
- le groupe ABO conditionne la présence d'anticorps naturels dont le rôle anti-infectieux a été évoqué.

L'agent infectieux considéré comme l'un des moteurs les plus puissants de l'action de la sélection naturelle est représenté par le *Plasmodium*. Même s'il existe une corrélation minimale entre la répartition de l'allèle *O* et les zones d'endémie palustre et la moindre gravité de la pathologie chez les sujets *O* (moindre tendance au « rosetting » et à la séquestration que *A* et *B*) [44], il semble peu probable que la distribution des groupes sanguins ABO et le main-

tien du polymorphisme aient été influencés par leur expression érythrocytaire et donc par leur interaction avec le paludisme [45]. En effet, l'histoire évolutive du locus *ABO* indique que son polymorphisme a été maintenu par un mécanisme de sélection agissant depuis des millions d'années chez l'homme et les autres primates. Le polymorphisme *A/B*, qui serait apparu il y a au moins 20 millions d'années, est encore présent chez 17 espèces de primates (Figure 6) [46] avec le même mécanisme moléculaire (deux substitutions nucléotidiques dans l'exon 7 aboutissant à la substitution de deux acides aminés (aa) canoniques différenciant les enzymes *A* et *B*). *A contrario*, l'allèle non fonctionnel *O*, n'apparaissant jamais comme unique allèle dans toutes les espèces de primates, comporte de nombreux variants moléculaires qui ne sont pas partagés par les autres espèces. Le maintien de ce polymorphisme durant une période aussi longue ne peut être expliqué par le seul hasard mais par une action de sélection balancée dont le mécanisme reste à préciser avec les phénotypes adaptatifs qui sont impliqués. Quoi qu'il en soit la distribution phylogénétique ABO (Tableau I) suggère fortement que la cible de la sélection dépasse le GR pour intéresser surtout l'interaction entre des pathogènes partagés par les primates et le tractus digestif [45]. Un autre élément de réflexion concerne la perte de l'allèle *A* ou *B* chez certains primates. Chez les grands singes, les chimpanzés et les bonobos ont perdu *B* et les gorilles ont perdu *A*. L'interprétation de ces observations est rendue difficile par une insuffisance de description du niveau d'expression phénotypique du

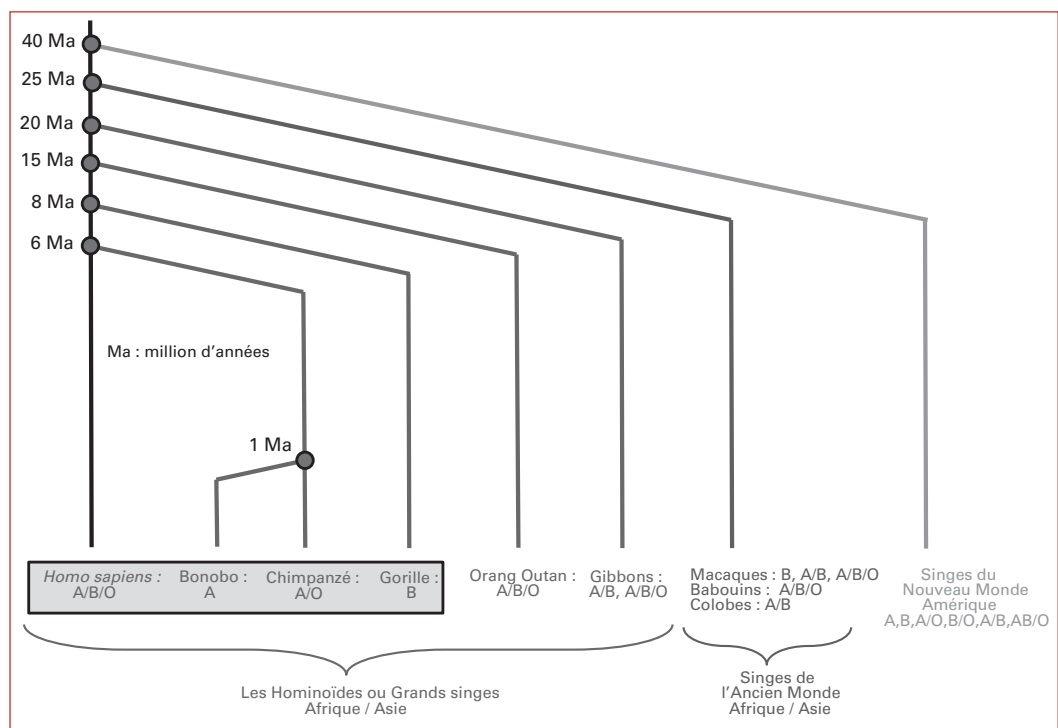


Figure 6. Locus *ABO* chez les primates [31].

Tableau I. Titre???????????

Primates	Fluides	Epithélium digestif	Cellule endothéliale	Globule rouge
Homme se/se	Non	Non	Oui	Oui
Homme Se	Oui	Oui	Oui	Oui
Grands singes	Oui	Oui	Oui	Oui
Singes Ancien Monde	Oui	Oui	Oui	Non
Singes Nouveau Monde	Oui	Oui	Non	Non

locus *ABO* qui permette de détecter des variants qui pourraient être discernables par la sélection naturelle. À titre d'exemple, des phénotypes B(A) (petite quantité d'antigènes A apportée par une enzyme B) ont été décrits chez les gorilles, des phénotypes A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> sont aussi présents chez les chimpanzés et les gibbons et il a été démontré que ces phénotypes avaient un impact sur le taux de facteur Von Willebrand.

• Enfin, d'un point de vue évolutif, « l'allèle *A* d'aujourd'hui n'est pas l'allèle *A* d'hier ». Les quatre allèles majeurs, *A101*, *B101*, *O01* et *O02*, sont actuellement observés dans la plupart des populations humaines. Parmi les trois principaux allèles *A*, *B* et *O*, il semble que l'allèle *A* soit l'allèle ancestral [47-50] compte tenu du fait qu'il est l'allèle majoritaire chez le chimpanzé (l'allèle *O* y est beaucoup moins fréquent et semble d'apparition plus récente) et que les gorilles ont perdu cet allèle puisqu'ils sont 100 % *B*. Cet allèle *A* aurait donné l'allèle *B* il y a 2,08 millions d'années [51] (Figure 7) et notamment l'allèle *B101* par la survenu, dans l'exon 7, de deux mutations aboutissant à la substitution des deux aa considérés comme canoniques des enzymes. Il y a 1,98 million d'années, ce même allèle ancestral *A* aurait donné l'allèle *O* et notamment l'allèle *O02*, par l'apparition de la délétion d'une G en position 261 dans l'exon 6 responsable d'un décalage du cadre de lecture aboutissant à une protéine

tronquée de 117 aa inactive, ce même allèle *O02* ayant donné, par un phénomène de recombinaison avec l'allèle ancestral *A* (et non par récurrence de la délétion), un nouvel allèle *O*, *O01*, par transfert de la délétion de G en 261. La principale question soulevée ici est liée au fait que l'allèle *A* actuel, *A101*, semble être issu d'une recombinaison des allèles *B* et *O* comme si la réunification par recombinaison de l'exon 7 de *O* codant pour les aa de l'enzyme A et l'exon 6 de *B* dépourvu de la délétion en 261 avait pu faire « ressusciter » l'activité intrinsèque de *A* contenue dans *O*. Cette constatation amène à deux conclusions : l'allèle ancestral *A* s'est éteint et l'allèle *A101* est apparu il y a moins de 300 000 ans.

Kitano suggère [51] donc le scénario suivant :

- *Homo erectus* aurait été uniquement *B* et *O*, comme le conforte la mise en évidence unique de l'allèle *O* chez les quelques Néandertal étudiés ;
- l'allèle *A101* est apparu juste avant l'apparition de l'homme moderne et probablement en Afrique ;
- il est devenu l'un des allèles majeurs de ce système compte tenu de son expansion large et rapide sur la planète dont l'explication reste ouverte.

#### Allèle *Se* (Carte 7, page ???)

La sécrétion des antigènes ABH dans les fluides corporels et l'expression sur les épithélia digestif et respiratoire sont codées par le gène *SE* ou *FUT2*. De nombreux variants nuls ont été décrits dans toutes les populations avec un taux de « non-sécréteurs » qui est de l'ordre de 20 %. L'apparition du premier allèle non fonctionnel date de 3,1 millions d'années [52] et est donc postérieure à la divergence de l'homme et des grands singes. Une trentaine d'allèles ont été décrits. Les deux principaux allèles non fonctionnels sont *se*<sup>428</sup> retrouvé en Europe, Iran et Afrique et *se*<sup>385</sup> en Asie du Sud-Est et de l'Est. Deux autres allèles apparaissent confinés à certaines populations : *se*<sup>302</sup> en Thaïlande et au Bangladesh et *se*<sup>571</sup> aux Samoa. Il convient de rappeler qu'outre ces mutations, des délétions du gène *Se* peuvent être responsables d'un statut non sécréteur, notamment en Inde où c'est ce type de mécanisme qui accompagne l'allèle nul de H des phénotypes Bombay. Bien que la fréquence des phéno-

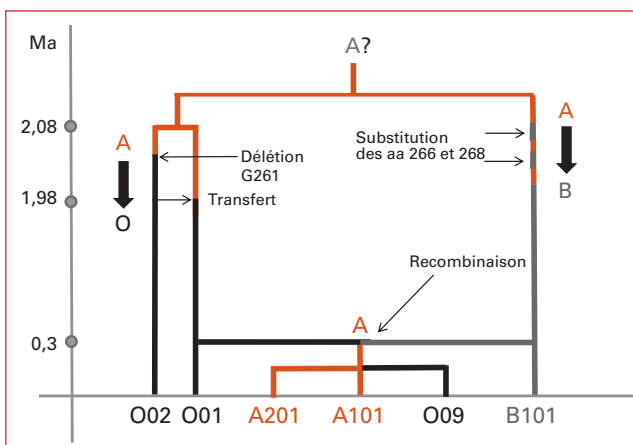


Figure 7. Hypothèse d'évolution du locus *ABO* [36].

## Les groupes sanguins érythrocytaires

types sécréteurs/non sécréteurs soit peu différente d'une population à l'autre, on retrouve des mutations variables en fonction des populations, suggérant une histoire évolutive différente. En Afrique et en Eurasie, il s'agit probablement d'une longue histoire de sélection balancée. En Asie de l'Est, il s'agit d'une apparition récente avec une diffusion rapide probablement sous l'action d'une sélection positive [53]. Il a en effet été démontré que les allèles nuls pourraient conférer une résistance relative à diverses pathologies infectieuses liées notamment au norovirus qui est la cause majeure des gastroentérites aiguës à travers le monde ou à *Helicobacter pylori*. De même, une réduction de la progression du VIH a été démontrée chez les sujets non sécréteurs. En revanche, une susceptibilité à la maladie de Crohn, aux infections urinaires et au diabète de type 1 a été rapportée.

### Système RH

#### Répartition des différents haplotypes

- **Haplotype R1 (DCe) (Carte 8, page ???).** C'est en Afrique que cet haplotype est le plus rare. Il apparaît particulièrement élevé en Papouasie Nouvelle Guinée où il affiche une fréquence de 95 %.
- **Haplotype R2 (DcE) (Carte 9, page ???).** Il est présent plus particulièrement en Asie du Nord et Asie de l'Est, avec un passage en Amériques où il atteint les fréquences maximales. Sa présence est retrouvée de façon significative en Asie du Sud-Est et en Australie.
- **Haplotype r (dce) (Carte 10, page ???).** En Eurasie, on observe une distribution clinale de cet haplotype avec une augmentation d'est en ouest. La fréquence maximale est retrouvée chez les Basques et le phénotype D négatif est pratiquement absent en Extrême Orient. Il est présent, mais à une fréquence plus faible en Afrique sauf dans certaines populations d'Afrique du Nord.
- **Haplotype R0 (Dce) (Carte 11, page ???).** Les plus hautes fréquences sont retrouvées en Afrique où elles atteignent des maxima dans les populations Pygmées et San au détriment de R1, élevé en Afrique du Nord et en Europe, et de R2, élevé en Asie de l'Est.
- **Haplotype r' (dCe) (Carte 12, page ???).** C'est un haplotype relativement rare avec des fréquences maximales retrouvées en Asie, au Moyen Orient et en Europe. Il est probablement apparu hors d'Afrique et sa présence dans certaines populations de ce continent pourrait être le témoin d'un « *back to Africa* » comme on le suggère avec certains haplogroupes du chromosome Y (M343\*) [54].
- **Haplotype r'' (dcE) (Carte 13, page ???).** C'est un haplotype rare. Sa fréquence maximale est observée en Asie de l'Est.
- **Haplotype RZ (DCE) (Carte 14, page ???).** C'est un haplotype très rare. Les fréquences maximales sont mises en évidence en Asie du Nord-Est, en Amériques et dans certaines populations d'Australie.

- **Haplotype ry (dCE) (Carte 15, page ???).** C'est un haplotype exceptionnel, retrouvé à une plus forte concentration en Amérique Centrale.

De façon synthétique, l'analyse de la répartition des haplotypes RH suggère que les différents effets fondateurs et l'action de la dérive génétique auraient conduit à éliminer occasionnellement les gènes les moins fréquents qui, pour certains ( $r'$ ,  $r''$ , RZ), sont phylogénétiquement plus récents car apparus à la suite de recombinaisons d'haplotypes plus anciens (R1, R2, r) en augmentant parallèlement d'autres haplotypes [8]. Ceci semble être le cas dans des populations à effectifs réduits et isolées par des barrières géographiques et/ou socioculturelles. On peut donner les exemples des Amérindiens avec une rareté des haplotypes  $r$ ,  $r'$ ,  $r''$  et une concentration des haplotypes R1 et R2, des populations océaniques avec une rareté des haplotypes  $r$ ,  $r'$ ,  $r''$  et une fréquence particulièrement élevée de l'haplotype R1, des populations africaines du sud et de l'ouest avec une rareté des haplotypes  $r''$  et R2 aux dépens de l'haplotype ancestral, R0. On peut évoquer quelques éléments spécifiquement liés à certains haplotypes.

#### Système RH et origine de l'homme

L'analyse de la répartition des haplotypes RH et du niveau de diversité des gènes RHD et RHCE apparaissent en faveur de l'origine africaine de l'homme moderne. En effet :

- la *diversité génétique la plus élevée est africaine*. C'est au niveau de ce continent que l'on retrouve les plus hautes fréquences de variants RHD et RHCE [55]. De même, c'est en Afrique que l'on décrit au moins trois mécanismes courants « producteurs » de phénotype RhD négatif : outre la délétion, le gène RHD hybride et le pseudogène RHD $\psi$  ;
- les *clades phylogénétiques les plus anciens sont africains*. L'haplotype R0 est considéré comme le plus ancien car il a donné naissance aux autres par divers mécanismes (Figure 8) [56]. Il n'est donc pas surprenant de retrouver les clades les plus anciens en Afrique comme on le voit pour les systèmes haploïdiques que sont l'ADN mitochondrial et le chromosome Y. La diversité génétique la plus ancienne est africaine et la diversité non africaine est incluse dans la diversité africaine. Cet élément associé au fait que les populations africaines présentent le plus haut niveau de diversité génétique est en faveur de l'origine africaine de l'homme moderne.

#### Système RH et peuplement de l'Europe

Le phénotype D négatif [57], en Europe, semble en accord avec une ré-expansion à partir des refuges pyrénéen et ukrainien comme cela est attesté par d'autres marqueurs comme le chromosome Y et l'ADN mitochondrial. En effet, l'histoire ancienne du peuplement ancien de l'Europe peut être schématisée par la Figure 9.

## Répartition des groupes sanguins dans les populations humaines

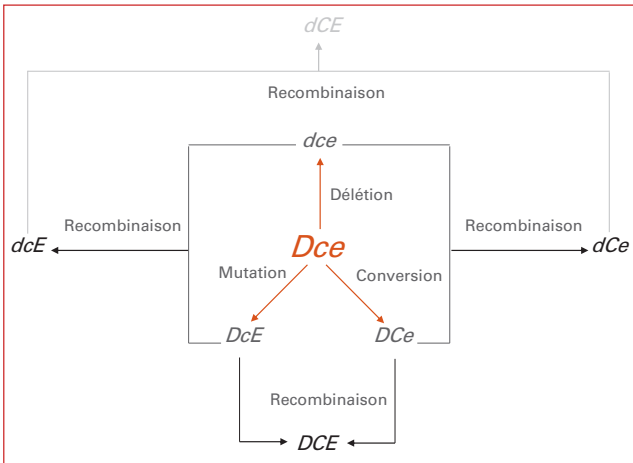


Figure 8. Évolution des haplotypes RH.

En Europe, le chromosome Y (Figure 10) révèle des traces des migrations initiales suivies de phases de ré-expansion à partir d'une source locale (refuge balkanique) [58]. Ceci est en accord avec un isolement durant la période glaciaire et une différenciation locale au sein des refuges suivis par une expansion démographique postglaciaire à la période mésolithique.

L'analyse de l'ADN mitochondrial supporte cette vision de grand trek trans-européen avec l'haplogroupe U5 (Figure 10), le plus vieux d'Europe, qui est retrouvé dans les populations basques, saami et berbères [57]. Enfin, Rulhen [59] suggère un lien linguistique entre le Basque et certaines langues du Caucase (substratum commun initial). Toutefois, les mécanismes démographiques précis impliqués dans cette répartition ainsi que leurs dates de survenue font toujours l'objet de discussions. Il n'est pas exclu, compte tenu de l'existence de nombreux mécanismes moléculaires générant des phénotypes D- en Afrique, qu'une ancienne pression sélective ait eu lieu sur ce continent. Enfin, de façon inattendue, une sélection positive a été détectée sur l'allèle RhC dans les populations européennes [60].

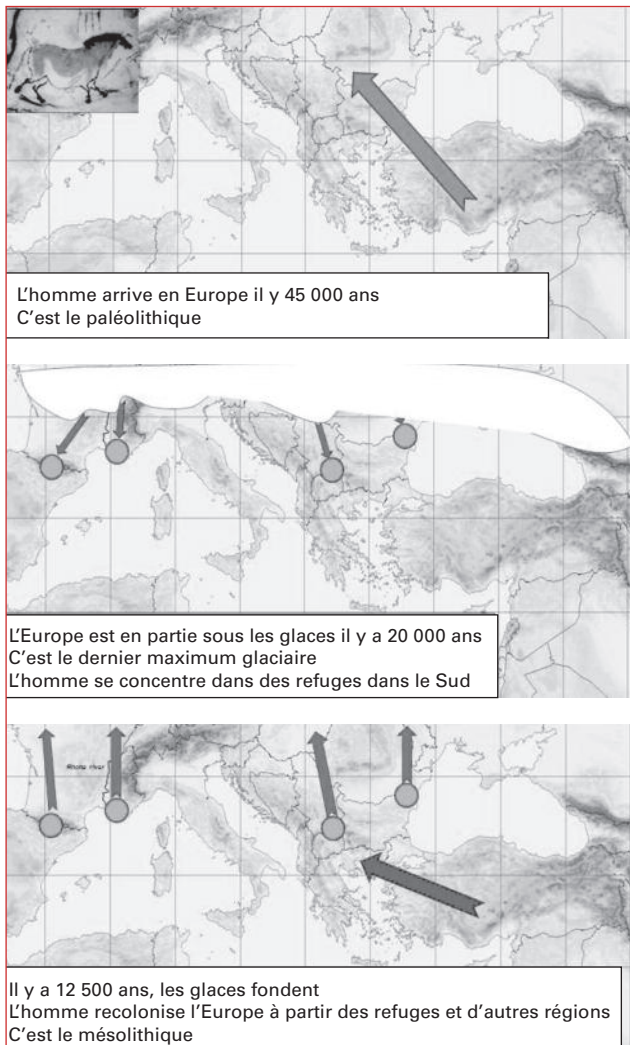


Figure 9. Principales étapes du peuplement de l'Europe.

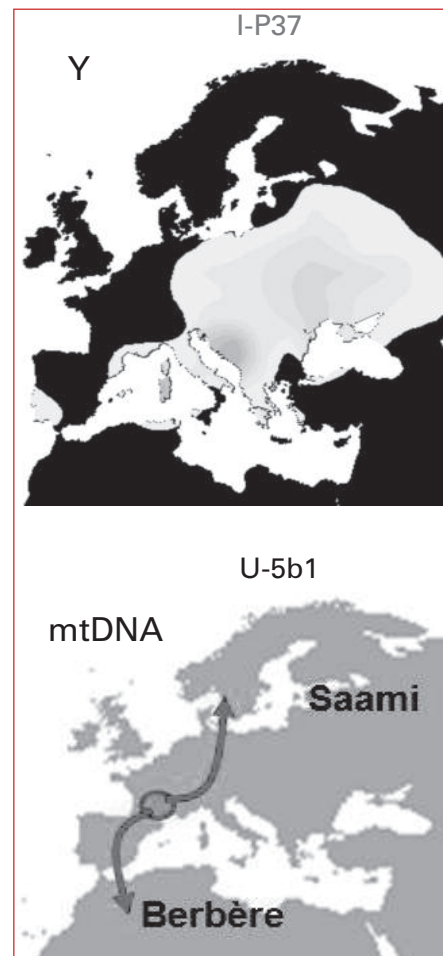


Figure 10. Haplogroupes Y et mt DNA anciens en Europe.

### Système Duffy

#### Allèle *FYA* (Carte 16, page ???)

*FYA* voit sa prévalence augmenter avec l'éloignement de l'Europe et de l'Afrique pour atteindre ses plus hautes valeurs en Asie, et notamment en Asie du Sud-Est et dans certaines régions d'Amérique du Sud dans les zones où l'endémie de *P. vivax* est la plus importante [61]. Il semble par ailleurs que la susceptibilité à cette parasitose soit plus élevée chez les sujets Fy(a-b+) que chez les sujets Fy(a+b-), chez qui le niveau de fixation du parasite est réduit de près de 50 %. Le mécanisme semble lié au fait que l'aa caractérisant Fy<sup>a</sup> (Gly42, plutôt neutre) fixe moins bien PvDBPII (chargé positivement) que l'aa caractérisant Fy<sup>b</sup> (Asp42, plutôt négatif) [61].

#### Allèle *FYB* (Carte 17, page ???)

L'allèle *FYB* présente ses plus hautes fréquences en Europe, dans certaines parties des Amériques et en Afrique du Nord.

#### Allèle *FY0* (Carte 18, page ???)

Dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne, à côté des allèles *FYA* et *FYB*, il est mis en évidence un allèle silencieux *FY*, caractérisé par une mutation du promoteur érythroïde (-33T> C) d'un allèle *FYB* [62]. Cette mutation sur le promoteur érythroïde avait de grandes chances de tomber sur un allèle *FYB* dans la mesure où celui-ci est l'allèle ancestral et que les premiers *Homo sapiens*, voire des lignées archaïques antérieures, étaient tous porteurs de cet allèle comme le sont les chimpanzés d'aujourd'hui. Cet allèle présente un niveau de fixation élevé en Afrique subsaharienne, où il peut atteindre des valeurs de 100 % dans certaines populations. Les individus Fy(a-b-) peuvent ainsi présenter un avantage sélectif dans la mesure où leurs hématies sont résistantes à l'invasion par le *P. vivax*. C'est cette cause qui pourrait être retenue pour expliquer le niveau de fixation de l'allèle *FY0* en Afrique subsaharienne et la rareté de cette espèce de parasite sur ce continent, bien que des transmissions y soient décrites [63-65]. Toutefois, un certain nombre d'incohérences demeurent pour valider cette hypothèse :

- ce phénotype n'est pas le plus fréquent dans les zones où l'endémie à *P. vivax* est la plus élevée, comme l'Asie du Sud-Est [66] ;
- l'importance du niveau de fixation observé en Afrique est curieux pour une maladie dont la létalité n'est pas celle de *P. falciparum* et compte tenu de la forte capacité d'adaptation de *P. vivax*, aussi bien sur le continent africain que dans d'autres lieux où coexistent *P. vivax* et FYnul [67-72] ;
- l'origine supposée asiatique du parasite [73, 74].

Il semble par ailleurs que la susceptibilité à cette parasitose soit plus élevée chez les sujets Fy(a-b+) que chez les sujets Fy(a+b-), chez qui le niveau de fixation du parasite est réduit de près de 50 % [75]. Enfin, il convient de noter

qu'un allèle *FYA*, dont le promoteur érythroïde est porteur de la même mutation, est en cours d'émergence dans les régions d'endémie à *P. vivax* de Papouasie-Nouvelle-Guinée [76].

#### Phénotype FY nul des Makrani ou Sheedi du Pakistan

Les Makrani du Pakistan présentent une fréquence significative du phénotype Fy(a-b-), 18 % [77], dont les bases moléculaires sont identiques à celle des populations d'Afrique subsaharienne. Par ailleurs, ce signal « africain » a aussi été détecté par l'étude du phénotype Fya-/Jkb-/S- [78], de l'ADN mitochondrial (L)[79], et du chromosome Y (E1b1a, E-V38) [80]. L'histoire de cette population d'Asie du Sud révèle en fait une origine africaine. Cette population trouve sa source au sein de populations bantoues d'Afrique du Sud-Est qui ont été transférées en Inde entre 400 et 700 après JC en tant qu'esclaves par des marchands portugais puis arabes. Au Pakistan, ils s'installèrent le long de la côte Makran du Balûchistân.

#### Secrets du système Diego

L'allèle *Di<sup>a</sup>* (Carte 19, page ???) est probablement apparu en Asie Centrale où les fréquences atteignent 20 %. Son expansion vers l'est s'est produite il y a 15 à 20 000 ans où il a passé Béring, traversé l'Amérique du Nord pour atteindre l'Amérique du Sud. Il est la preuve biologique de l'origine asiatique de l'ensemble des populations amérindiennes [81]. Il est retrouvé dans les populations natives américaines d'Amérique du Nord et du Sud où il atteint les plus hautes fréquences, 40 à 50 %, dans le bassin amazonien. Il est en revanche absent des populations subarctiques, fuégiennes, panaméennes, du Chaco et de Yanomama [26]. Une analyse plus fine basée sur la distribution de la variance de l'environnement génétique de cet allèle suggère une distribution en foyers qui ne relève pas du hasard [82]. Dans la frange subtropicale, les plus fortes fréquences sont précisément rencontrées chez les populations amazoniennes de langues des rameaux linguistiques équatorien-tucanoén et ge-pano-karib, alors que les plus faibles fréquences caractérisent les populations d'Amérique Centrale de langues uto-aztèque et chibchan. Lorsqu'on se penche sur les pratiques alimentaires possibles à l'époque précolombienne, les analyses montrent que l'allèle *Di<sup>a</sup>* est observé chez les populations anciennement de tradition chasseurs-cueilleurs des régions où ont été domestiqués pour la première fois le manioc et la téosinte. Ces observations laissent supposer que l'expansion de *Di<sup>a</sup>* en Amérique Centrale et du Sud ait été concomitante à celle des langues et des modes de subsistance pendant la période précolombienne. Certains mécanismes bien documentés d'isolement géographique suivi de dérive génétique importante expliqueraient l'absence de cet allèle dans la région du Chaco (Paraguay), en Terre de Feu et chez les

Yanomama du Brésil et du Venezuela. En revanche, son absence commune à l'ensemble des populations panaméennes de langue chibchan et qui n'ont domestiqué le manioc et le maïs que plus tard, rappellent combien ces populations représentent encore une énigme dans le contexte du peuplement premier de l'Amérique Centrale et du Sud [83]. En Amérique du Nord, son absence chez l'ensemble des populations de langue eskimo-aleut et nadené est cohérente avec un modèle de peuplement de l'Amérique en plusieurs vagues. En effet, si l'ensemble des populations natives d'Amérique semblent descendre d'une première vague, porteuse de l'allèle  $Di^a$ , de nombreux éléments linguistiques et génétiques récents indiquent que les populations actuelles Eskimo-Aleut et Na-Dené descendent du croisement entre cette première vague et des impulsions plus tardives de populations non porteuses de l'allèle  $Di^a$ , venues de Sibérie et confinées à la frange arctique de l'Amérique du Nord [84, 85] (voir plus haut). Par ailleurs,  $Di^a$  est absent des populations de langues yenisseïennes de Sibérie. Or, les linguistiques supposent que ces langues sibériennes sont parentes des langues amérindiennes na-dené du nord-ouest de l'Amérique du Nord. L'absence de  $Di^a$  serait alors un élément plaidant en faveur de cette parenté linguistique [86, 87].

En Eurasie, l'expansion de l'allèle  $Di^a$  serait plus récente que celle décrite pour l'Amérique. La carte de distribution de  $Di^a$  correspond à celle de l'haplogroupe C du chromosome Y et à celle des langues altaïques.  $Di^a$  aurait entamé une expansion vers l'ouest, et semble donc être un des témoins biologiques des expansions mongoles du XIII<sup>e</sup> siècle.

### L'énigme du système Indian

Une fréquence plus élevée de l'antigène  $In^a$  a été rapportée dans des populations iraniennes (Carte 20, page ???), 10,6 %, et dans des populations, qualifiées d'arabes, à Bombay, 11,8 % [88, 89]. A ce jour, la présence de l'allèle  $INa$  est exceptionnelle chez les Tajik d'Afghanistan (1 %) et les Burusho du Pakistan (2 %) [77]. En Inde, on le retrouve essentiellement dans les populations du nord et de l'ouest notamment des castes du Gujarat ; il semble toutefois absent dans les populations du sud et des tribus à l'exception des Todas, des Bhils et des Irulas qui sont toutes les trois de langue dravidienne. Cet antigène semble être absent des autres populations. La répartition géographique de l'antigène  $In^a$  en deux noyaux (Iran et nord de l'Inde) correspond à celle d'un ancien rameau linguistique appelé élamo-dravidien, établi il y a 4 500 ans et duquel descendraient l'actuel dravidien parlé au sud de l'Inde, et l'élamite, une langue morte du sud-ouest de l'Iran [90, 91]. La région connaît ensuite une expansion de populations venues des steppes plus au nord, probablement locutrices de l'indo-iranien comme les actuels hindi et farsi, et coupant en deux l'élamo-dravi-

dien. Selon cette hypothèse, alors l'absence de l'antigène  $In^a$  entre l'Iran et le sud de l'Inde serait la signature de cette incursion, et les rares cas décrits en Afghanistan et au Pakistan, les restes du socle élamo-dravidien entre l'Iran et l'Inde [26].

### Autres systèmes de groupes sanguins

#### Allèle LE (Carte 21, page ???)

L'allèle  $LE$  est présent dans toutes les populations. Les fréquences apparaissent un peu plus faibles en Afrique et dans le sud-est asiatique.

#### Allèle K (Carte 22, page ???)

Sa fréquence en Europe varie de 7 à 10 %. Il est beaucoup plus rare en Afrique et pratiquement absent des populations mongoloïdes.

#### Allèle JSA (Carte 23, page ???)

L'allèle  $JSA$  est propre aux populations africaines. La fréquence peut atteindre, dans certaines populations d'Afrique de l'Ouest, près de 20 %. Aussi, la survenue d'un phénotype  $J_s(a+b-)$  dépourvu de l'antigène public  $J_s^b$  n'est pas rare. En Amérique du Sud, ce sont uniquement les populations d'origine africaine qui sont porteuses de cet antigène. Dans les Philippines, ce sont les populations dites négritos qui sont vraisemblablement les premiers habitants d'Asie du Sud-Est après la sortie d'Afrique.

#### Allèle JKA (Carte 24, page ???)

L'allèle  $JK^*A$  présente, en Europe, des fréquences de l'ordre de 50 à 60 %. En Extrême Orient, comme en Amériques, il oscille en 40 et 50 %. Il est plus fréquent en Afrique où il peut atteindre des fréquences de 100 % dans certaines populations ainsi que dans certains groupes indigènes de Bornéo.

#### Allèle JKB (Carte 25, page ???)

La répartition de l'allèle  $JK^*B$  est une image inversée de celle de  $JK^*A$ . On peut noter l'absence importante de cet allèle en Afrique subsaharienne, pouvant poser des problématiques transfusionnelles particulières notamment par l'absence simultanée des antigènes  $Jk^b$ ,  $Fy^a$  et  $S$ .

#### Allèle M (Carte 26, page ???)

Dans la majorité des populations, la fréquence de l'allèle  $M$  oscille entre 50 et 60 %. Des hautes fréquences de  $M$  sont retrouvées autour de la Baltique et en Asie du Sud. Les plus hautes fréquences, supérieures à 90 %, sont présentes dans les populations amérindiennes incluant les Inuits. Les plus basses, inférieures à 2 %, sont retrouvées en Papouasie Nouvelle-Guinée et en Australie.

#### Allèle N (Carte 27, page ???)

Dans la majorité des populations, on retrouve l'allèle  $N$  à une fréquence située entre 40 et 50 %. Les fréquences

## Les groupes sanguins érythrocytaires

les plus basses sont dans les populations du Nouveau Monde et les plus importantes en Papouasie Nouvelle-Guinée et en Australie où l'allèle *N* semble avoir remplacé l'allèle *M*.

### Allèle *S* (Carte 28, page ???)

L'allèle *S* est surtout présent en Europe. Il est moins commun en Extrême Orient et en Afrique. Il est très rare en Papouasie Nouvelle-Guinée et virtuellement absent en Australie et dans le Pacifique.

### Allèle *s* (Carte 29, page ???)

L'allèle *s* est présent dans toutes les populations. Inversement à l'allèle *S*, il présente les plus hautes fréquences en Australie. Il est à noter que près de 30 % des Pygmées Efe du Congo sont *S-s*.

### Allèle *CW* (Carte 30, page ???)

Il est essentiellement présent en Europe avec les plus hautes fréquences en Europe du Nord.

### Allèle *LUA* (Carte 31, page ???)

L'antigène Lu<sup>a</sup> est largement répandu dans les populations africaines, européennes et nord américaines avec une fréquence de l'ordre de 8 %. Il apparaît absent dans les autres populations.

### Allèle *PI* (Carte 32, page ???)

Les plus hautes fréquences de l'allèle *PI* sont retrouvées en Afrique et en Amérique du Sud. Les plus faibles fréquences sont mises en évidence en Laponie, Asie et au Japon où elles atteignent moins de 30 %.

## RÉFÉRENCES

1. Salmon C, Goudemand M. *Immunohématologie et immunogénétique*. Paris : Flammarion, 1983.
2. Salmon C, Cartron JP, Rouger P. *Les groupes sanguins chez l'homme*. Paris : Masson, 1991.
3. Underhill PA, Shen P, Lin AA, *et al.* Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 358-61.
4. Cann RL, Stoneking M, Wilson AC. Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 1987 ; 325 : 31-6.
5. Keller A, Graefen A, Ball M, *et al.* New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. *Nat Commun* 2012 ; 28 : 698.
6. Castellano S, Parra G, Sánchez-Quinto FA, *et al.* Patterns of coding variation in the complete exomes of three Neandertals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 6666-71.
7. Meyer M, Kircher M, Gansauge MT, *et al.* A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science* 2012 ; 338 : 222-6.
8. Alicia Sanchez Mazas, B Pellegrini. Polymorphisme rhésus, GM et HLA et histoire de l'Homme moderne. *Bull Mém Soc Anthropol Paris* 1990 ; 2,1 : 57-75.
9. Malecot G. *Probabilités et hérédité*. Cahier n°47 de l'INED. Paris : PUF, 1966.
10. Deshpande O, Batzoglou S, Feldman MW, Cavalli-Sforza LL. A serial founder effect model for human settlement out of Africa. *Proc Biol Sci* 2009 ; 276 : 291-300.
11. Sanchez Mazas A, Graven L, Pellegrini B. Génétique, linguistique et préhistoire du peuplement subsaharien. *Bull Centre Genevois Anthropol* 1992 ; 3 : 3-21.
12. Chiaroni J, Underhill PA, Cavalli-Sforza LL. Y chromosome diversity, human expansion, drift, and cultural evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 20174-9.
13. Lohse K, Frantz LA. Neandertal admixture in Eurasia confirmed by maximum-likelihood analysis of three genomes. *Genetics* 2014 ; 196 : 1241-51.
14. Sankararaman S, Patterson N, Li H, Pääbo S, Reich D. The date of interbreeding between Neandertals and modern humans. *PLoS Genet* 2012 ; 8 : e1002947.
15. Fu Q, Mittnik A, Johnson PL, *et al.* A revised timescale for human evolution based on ancient mitochondrial genomes. *Curr Biol* 2013 ; 23 : 553-9.
16. Klein RG. Paleoanthropology. Whither the Neanderthals? *Science* 2003 ; 299 : 1525-7.
17. Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, *et al.* Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature* 2014 ; 512 : 194-7.
18. Abi-Rached L, Jobin MJ, Kulkarni S, *et al.* The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science* 2011 ; 334 : 89-94.
19. Khrameeva EE, Bozek K, He L, *et al.* Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans. *Nat Commun* 2014 ; 5 : 3584.
20. Ding Q, Hu Y, Xu S, *et al.* Neanderthal origin of the haplotypes carrying the functional variant Val92Met in the MC1R in modern humans. *Mol Biol Evol* 2014 ; 31 : 1994-2003.
21. Stringer C. Why we are not all multiregionalist now? *Trends Ecol Evol* 2014 ; 29 : 248-51.
22. Sanchez Mazas A. Les origines de l'Homme au cœur de ses gènes. *Dossier Science* 2007 ; 57 : 26-33.
23. Hodgson JA, Mulligan CJ, Al-Meerri A, Raaum RL. Early back-to-Africa migration into the Horn of Africa. *PLoS Genet* 2014 ; 10 : e1004393.
24. Henn BM, Botigué LR, Gravel S, *et al.* Genomic ancestry of North Africans supports back-to-Africa migrations. *PLoS Genet* 2012 ; 8 : e1002397.
25. Pierron D, Chang I, Arachiche A, *et al.* Mutation rate switch inside Eurasian mitochondrial haplogroups : impact of selection and consequences for dating settlement in Europe. *PLoS One* 2011 ; 6 : e21543.
26. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. *The History & Geography of Human Genes*. Princeton : Princeton University Press, 1994.
27. Levine MM, Nalin DR, Rennels MB, *et al.* Genetic susceptibility to cholera. *Ann Hum Biol* 1979 ; 6 : 369-74.
28. Telesmanich NR, Koliakina AV, Lomov Iu M, Men'shikova EA, Mironova AV. Characterization of the adhesive activity of cholera vibrios in mammalian red blood cells as an additional test for assessment of their epidemic significance. *Klin Lab Diagn* 2008 ; 7 : 45-8.
29. Ramachandran S, Deshpande O, Roseman CC, Rosenberg NA, Feldman MW, Cavalli-Sforza LL. Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 15942-7.
30. Chiaroni J, Underhill PA, Cavalli-Sforza LL. Y chromosome diversity, human expansion, drift, and cultural evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 20174-9.
31. Henn BM, Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. The great human expansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 17758-64.

32. Schroeder KB, Schurr TG, Long JC, *et al.* A private allele ubiquitous in the Americas. *Biol Lett* 2007 ; 3 : 218-23.
33. Dugoujon JM, Hazout S, Loirat F, Mourrieras B, Crouau-Roy B, Sanchez-Mazas A. GM haplotype diversity of 82 populations over the world suggests a centrifugal model of human migrations. *Am J Phys Anthropol* 2004 ; 125 : 175-92.
34. Halverson MS, Bolnick DA. An ancient DNA test of a founder effect in Native American ABO blood group frequencies. *Am J Phys Anthropol* 2008 ; 137 : 342-7.
35. Villanea FA, Bolnick DA, Monroe C, *et al.* Brief communication: Evolution of a specific O allele (O1vG542A) supports unique ancestry of Native Americans. *Am J Phys Anthropol* 2013 ; 151 : 649-57.
36. Georges L, Seidenberg V, Hummel S, Fehren-Schmitz L. Molecular characterization of ABO blood group frequencies in pre-Columbian Peruvian highlanders. *Am J Phys Anthropol* 2012 ; 149 : 242-9.
37. Goebel T, Waters MR, O'Rourke DH. The late Pleistocene dispersal of modern humans in the Americas. *Science* 2008 ; 319 : 1497-502.
38. Estrada-Mena B, Estrada J, Ulloa-Arvizu R, *et al.* Blood group O alleles in native americans: implications in the peopling of the Americas. *Am J Phys Anthropol* 2010 ; 142 : 85-94.
39. Ruffié M, Ducos J, Larrouy G, Marty Y, Ohayon E. On the high frequency of anti-A and anti-B antibodies of high titer in American Indian tribes. Possible role as a selective factor. *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci* 1967 ; 264 : 1792-5.
40. Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, *et al.* A natural history of FUT2 polymorphism in humans. *Mol Biol Evol* 2009 ; 26 : 1993-2003.
41. Livi-Bacci M. The depopulation of Hispanic America after the conquest. *Popul Dev Rev* 2006 ; 32 : 199-232.
42. Thornton R. Aboriginal North American population and rates of decline, ca. A.D. 1500-1900. *Curr Anthropol* 1997 ; 38 : 310-5.
43. Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 2002 ; 418 : 700-7.
44. Garratty G. Relationship of blood groups to diseases: do blood group antigens have a biological role? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005 ; 43 (Suppl. 1) : 113-21.
45. Ségurel L, Gao Z, Przeworski M. Ancestry runs deeper than blood: the evolutionary history of ABO points to cryptic variation of functional importance. *Bioessays* 2013 ; 35 : 862-7.
46. Ségurel L, Thompson EE, Flutre T, *et al.* The ABO blood group is a trans-species polymorphism in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 18493-8.
47. Saitou N, Yamamoto F. Evolution of primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Mol Biol Evol* 1997 ; 14 : 399-411.
48. Seltsam A, Hallensleben M, Kollmann A, Blasczyk R. The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood* 2003 ; 102 : 3035-42.
49. Roubinet F, Despiau S, Calafell F, *et al.* Evolution of the O alleles of the human ABO blood group gene. *Transfusion* 2004 ; 44 : 707-15.
50. Calafell F, Roubinet F, Ramirez-Soriano A, Saitou N, Bertranpetit J, Blancher A. Evolutionary dynamics of the human ABO gene. *Hum Genet* 2008 ; 124 : 123-35.
51. Kitano T1, Blancher A, Saitou N. The functional A allele was resurrected via recombination in the human ABO blood group gene. *Mol Biol Evol* 2012 ; 29 : 1791-6.
52. Koda Y, Tachida H, Soejima M, Takenaka O, Kimura H. Ancient origin of the null allele se(428) of the human ABO-secretor locus (FUT2). *J Mol Evol* 2000 ; 50 : 243-8.
53. Ferrer-Admetlla A, Sikora M, Laayouni H, *et al.* A natural history of FUT2 polymorphism in humans. *Mol Biol Evol* 2009 ; 26 : 1993-2003.
54. Cruciani F, Santolamazza P, Shen P, *et al.* A back migration from Asia to sub-Saharan Africa is supported by high-resolution analysis of human Y-chromosome haplotypes. *Am J Hum Genet* 2002 ; 70 : 1197-214.
55. Granier T, Beley S, Chiaroni J, Bailly P, Silvy M. A comprehensive survey of both RHD and RHCE allele frequencies in sub-Saharan Africa. *Transfusion* 2013 ; 53 (Suppl 2) : 3009-17.
56. 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.
57. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010 ; 115 : 4635-43.
58. Rootsi S, Magri C, Kivisild T, *et al.* Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe. *Am J Hum Genet* 2004 ; 75 : 128-37.
59. Rulhen M. *Origine des langues*. Paris : Belin, 2003.
60. Perry GH, Xue Y, Smith RS, *et al.* Evolutionary genetics of the human Rh blood group system. *Hum Genet* 2012 ; 131 : 1205-16.
61. Rosalind E, Howes, Anand P, *et al.* The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Commun* 2011 ; 2 : 266.
62. Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Le Van Kim C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat Genet* 1995 ; 10 : 224-8.
63. Ryan JR, Stoute JA, Amon J, *et al.* Evidence for transmission of Plasmodium vivax among a duffy antigen negative population in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2006 ; 75 : 575-81.
64. Woldearegai TG, Kreamsner PG, Kun JF, Mordmuller B. Plasmodium vivax malaria in Duffy-negative individuals from Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013 ; 107 : 328-31.
65. Menard D, Barnadas C, Bouchier C, *et al.* Plasmodium vivax clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 5967-71.
66. Shimuzu Y, Hiroko, A, Soemantri A, *et al.* Sero- and molecular typing of Duffy blood group in southeast Asians and Oceanians. *Hum Biol* 2000 ; 72 : 511-8.
67. Cavasini CE, Mattos LC, Couto AA, *et al.* Plasmodium vivax infection among Duffy antigen-negative individuals from the Brazilian Amazon region: an exception? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 ; 101 : 1042-4.
68. Pasvol G. Eroding the resistance of Duffy negativity to invasion by Plasmodium vivax? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 ; 101 : 953-4.
69. Menard D, Barnadas C, Bouchier C, *et al.* Plasmodium vivax clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 5967-71.
70. Mendes C, Dias F, Figueiredo J, *et al.* Duffy negative antigen is no longer a barrier to Plasmodium vivax—molecular evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea). *PLoS Negl Trop Dis* 2011 ; 5 : e1192.
71. Wurtz N, Mint Lekweiry K, Bogreau H, *et al.* Vivax malaria in Mauritania includes infection of a Duffy-negative individual. *Malaria J* 2011 ; 10 : 336.
72. Mu J, Joy DA, Duan J, *et al.* Host switch leads to emergence of Plasmodium vivax malaria in humans. *Mol Biol Evol* 2005 ; 22 : 1686-93.
73. Cornejo OE, Escalante AA. The origin and age of Plasmodium vivax. *Trends Parasitol* 2006 ; 22 : 558-63.
74. Rosenberg R. Plasmodium vivax in Africa: hidden in plain sight? *Trends Parasitol* 2007 ; 23 : 193-6.
75. King CL, Adams JH, Xianli J, *et al.* Fy(a)/Fy(b) antigen polymorphism in human erythrocyte Duffy antigen affects susceptibility to Plasmodium vivax malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 20113-8.
76. Zimmerman PA, Woolley I, Masinde GL, *et al.* Emergence of FY\*A(null) in a Plasmodium vivax-endemic region of Papua New Guinea. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 13973-7.
77. Mazières S, Temory SA, Vasseur H, Gallian P, Di Cristofaro J, Chiaroni J. Blood group typing in five Afghan populations in the North Hindu-Kush region: implications for blood transfusion practice. *Transfus Med* 2013 ; 23 : 167-74.
78. Noizat-Pirenne F. Immunohematologic characteristics in the Afro-caribbean population. Consequences for transfusion safety. *Transfus Clin Biol* 2003 ; 10 : 185-91.



## Les groupes sanguins érythrocytaires

79. Quintana-Murci L, Chaix R, Wells RS, *et al.* Where west meets east: the complex mtDNA landscape of the southwest and Central Asian corridor. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 : 827-45.
80. Shah AM, Tamang R, Moorjani P, *et al.* Indian Siddis: African descendants with Indian admixture. *Am J Hum Genet* 2011 ; 89 : 154-61.
81. Levine P, Robinson EA, Layrisse M, Arends T, Domingues Sisco R.. The Diego blood factor. *Nature* 1956 ; 177 : 40-1.
82. Bégat C, Bailly P, Chiaroni J, Mazières S. Revisiting the Diego blood group system in Amerindians: evidence for gene-culture comigration. *RÉVUE????* 2014 (submitted)
83. Melton PE. *Genetic History and Pre-Columbian Diaspora of Chibchan Speaking Populations: Molecular Genetic Evidence.* Lawrence : University of Kansas, 2008.
84. Greenberg JH, Turner CG, Zegura SL. The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental, and genetic evidence. *Curr Anthropol* 1986 ; 27 : 477-97.
85. Reich D, Patterson N, Campbell D, *et al.* Reconstructing native American population history. *Nature* 2012 ; 488 : 370-4.
86. Diamond J. Deep relationships between languages. *Nature* 2011 ; 476 : 291-2.
87. Sicoli MA, Holton G. Linguistic phylogenies support back-migration from beringia to Asia. *PLoS One* 2014 ; 9 : e91722.
88. Badakere SS, Parab BB, Bhatia HM. Further observations on the Ina (Indian) antigen in Indian populations. *Vox Sang* 1974 ; 26 : 400-1.
89. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. *Blood Group Antigen Factsbook.* New York : Elsevier Academic Press, 2012.
90. Barbujani G, and Pilastro A. Genetic evidence on origin and dispersal of human populations speaking languages of the Nostratic macrofamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 4670-3.
91. Starostin G. On the genetic affiliation of the Elamite language. *Mother Tongue* 2002 ; 7 : 147-71.