

## POLYMORPHISME SANGUIN DU LAPIN. ÉTUDE DE LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE DE TROIS FACTEURS ANTIGÉNIQUES ÉRYTHROCYTAIRES

NGUYEN THANH CAC

*Laboratoire de Recherches vétérinaires, 43, rue de Tour  
Casablanca (Maroc)*

---

### SOMMAIRE

Trois facteurs antigéniques érythrocytaires ont été décelés chez le Lapin par la technique d'agglutination à l'aide de trois réactifs préparés à partir d'isoimmunsérums. L'étude de la transmission héréditaire de ces trois facteurs sanguins montre que tous trois se comportent comme des caractères dominants et sont transmis indépendamment aux descendants.

---

### INTRODUCTION

Les travaux sur les groupes sanguins des lapins, entrepris par LEVINE et LANDSTEINER (1929), par CASTLE et KEELER (1933) et par d'autres (voir la revue bibliographique de COHEN, 1962) ont permis de définir un premier système sanguin, dénommé H. Ce système devait être redécouvert ultérieurement à plusieurs reprises par des auteurs qui introduisirent tous, malheureusement, une nouvelle nomenclature. L'étude des publications sur les groupes sanguins des lapins exige donc une véritable initiation terminologique, initiation que l'on pourra acquérir dans la mise au point de COHEN (1962).

Les travaux actuellement les plus complets sont ceux de COHEN et de ses collaborateurs (1962, 1965), qui ont permis de distinguer cinq systèmes génétiques différents, appelés Hg, Hb, Hc, He et Hh. Le système Hg n'est autre que le système H de CASTLE et KEELER (1933). Il comporte au moins trois allèles, dont deux commandent plus d'un facteur antigénique. Les quatre autres systèmes paraissent être, jusqu'ici, bialléliques ; mais les systèmes Hb et Hc sont « fermés » (on détecte le produit antigénique de chacun des deux allèles) alors que les systèmes He et Hh sont ouverts (on détecte le produit de l'un des deux allèles seulement).

Une étude de linkage due à CASTLE et KEELER (1933) indique que le locus H (ou Hg de COHEN) est génétiquement indépendant des loci porteurs des cinq gènes suivants : « *non agouti* » (*a*), « *blue dilution* » (*d*), « *non extension of the black pigment* » (*e*), « *white spotting* » (*En*) et « *short hair* » (*r*).

Mais les recherches sur les groupes sanguins des lapins ont surtout été suscitées par d'autres problèmes : l'érythroblastose foetale, étudiée sur le plan expérimental par KEELER et CASTLE (1934), HEARD *et al.* (1949), ANDERSON (1956) notamment, et la relation entre les groupes sanguins et les réactions de l'organisme aux greffes (COHEN *et al.*, 1965). Il est enfin intéressant de noter que, toujours selon la revue de COHEN (1962) certains gènes de groupes sanguins des lapins pourraient, sous l'effet des facteurs de sélection, ne pas se comporter comme des gènes neutres. Cette dernière observation appellerait des études génétiques plus détaillées, qui figurent dans nos objectifs.

Nous rapportons ici les premiers résultats de la phase initiale de notre travail, qui consiste à préparer des réactifs spécifiques, à décrire le polymorphisme antigénique érythrocytaire du lapin et son déterminisme génétique.

## MATÉRIEL, ET MÉTHODES

### *Obtention des isoimmunsérums*

Les lapins utilisés appartiennent à la race commune, âgés d'un an environ et pesant en moyenne 2,8 kg. Ils sont élevés en cages individuelles au Laboratoire de Recherches vétérinaires de Casablanca. Leur nourriture, distribuée deux fois par jour, est composée de grains (avoine, orge), de son et de verdure (carotte, fourrage vert).

Avant d'être immunisés, les lapins sont saignés en vue de rechercher la présence des hémagglutinines naturelles dans leur sérum. Puis, pendant quatre semaines, ils reçoivent par voie intraveineuse huit injections de 2 ml d'une suspension de 50 p. 100 d'hématies lavées dans l'eau salée à 0,85 p. 100 de NaCl. Une semaine après la dernière injection, les sérums sont prélevés et titrés par la technique d'agglutination avec les hématies du donneur. Les sérums ayant un titre d'hémagglutinines satisfaisant, sont ensuite prélevés tous les sept jours, pendant six semaines (de mars à avril). Pour éviter la diminution du titre d'anticorps, une injection d'hématies du donneur est faite immédiatement après chaque prélèvement. Les immunsérums sont conservés à  $-20^{\circ}$  au congélateur. Les sérums non agglutinants sont examinés par la réaction de Coombs. La technique utilisée et la méthode de préparation du sérum antiglobulinique ont été décrites par KELLNER et HEDAL (1953).

### *Technique d'analyse*

Le sérum est décomplémenté à  $56^{\circ}$  pendant 30 minutes puis dilué dans l'eau salée. La réaction est effectuée dans des tubes avec 0,1 ml de sérum dilué et 0,1 ml de la suspension de 2 p. 100 de globules rouges lavés trois fois. Le mélange est agité et incubé à  $37^{\circ}$  pendant une heure. La lecture est faite après centrifugation à 1 500 tours par minute pendant 30 secondes.

### *Titration des immunsérums*

Les échantillons de chaque immunsérum sont mélangés et les titrages sont effectués avant et après absorption.

### *Préparation des réactifs*

La procédure utilisée est celle qui est couramment employée dans la préparation des réactifs pour le typage sanguin des animaux. L'analyse des immunsérums par la méthode d'absorption permet d'établir la présence des anticorps spécifiques dans ces sérums : l'immunsérum décomplémenté est dilué au 1/2 et mélangé avec le culot globulaire (sérum dilué : deux volumes, culot globulaire lavé trois fois : un volume) ; le mélange est agité et laissé à la température du laboratoire (environ  $25^{\circ}$ ) pendant une heure et demie ; le sérum est ensuite décanté par centrifugation.



qu'il contient probablement une seule catégorie d'anticorps. Les absorptions montrent que cet antisérum une fois absorbé par les hématies d'un de ces lapins, perd totalement son pouvoir hémagglutinant (tabl. 1 et 2).

Le réactif R3 est l'immunsérum du lapin n° P3 immunisé avec les hématies du lapin n° P15 et absorbé par les hématies du lapin n° P5 (tabl. 3).

Le réactif R6 est produit par le lapin n° P6 après immunisation avec les hématies du lapin n° P3 et absorption par les hématies du lapin n° 13 (tabl. 4).

TABLEAU 3  
*Test d'absorption de l'immunsérum P3*

Absorption	a	c	11	5	F	3	7	10	Sérum non absorbé	Témoin d'hématies
Réaction { a .....	0	0	0	+	0	+	0	0	+	0
b .....	0	0	0	+	0	+	0	0	+	0
11 .....	0	0	0	+	0	+	0	0	+	0
5 .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
F .....	0	0	0	0	0	+	0	0	+	0
3 .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
7 .....	0	0	0	+	0	+	0	0	+	0
10 .....	0	0	0	+	0	+	0	0	+	0

TABLEAU 4  
*Test d'absorption de l'immunsérum P6*

Absorption	a	c	11	12	3	7	13	4	Sérum non absorbé	Témoin d'hématies
Réaction { a .....	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0
c .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
11 .....	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0
12 .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
3 .....	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0
7 .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
13 .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
4 .....	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0

TABLEAU 5  
*Réactions d'agglutination des hématies de 22 lapins avec les réactifs R3, R6, R10*

Hématies	a	c	11	12	3	7	13	4	F	b	E	5	10	9	14	M <sub>a</sub>	M <sub>b</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	m <sub>3</sub>	m <sub>4</sub>	m <sub>5</sub>
R3 .....	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+
R6 .....	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0
R10 .....	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+

*Transmission héréditaire des trois facteurs antigéniques érythrocytaires.*

Le typage sanguin de 51 descendants issus de 10 couples a été effectué à l'aide de trois réactifs R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>10</sub>. Pour le facteur R<sub>6</sub> par exemple, les résultats obtenus sont les suivants (tabl. 6).

TABLEAU 6

Parents	Descendants		Nombre de portées
	R6 <sup>+</sup>	R6 <sup>-</sup>	
R6 <sup>+</sup> × R6 <sup>+</sup> .....	6	0	1
R6 <sup>+</sup> × R6 <sup>-</sup> .....	3	4	3
R6 <sup>-</sup> × R6 <sup>-</sup> .....	0	38	6

Lorsqu'un facteur antigénique n'est pas transmis à tous les descendants, on peut admettre qu'il est à l'état hétérozygote chez les parents. Si par exemple, l'un des deux parents est hétérozygote pour les facteurs R<sub>3</sub> et R<sub>6</sub> tandis que l'autre ne possède pas ces deux facteurs, on peut prévoir que l'hétérozygote transmet alternativement aux descendants soit R<sub>3</sub>, soit R<sub>6</sub>, si sa formule sanguine est R<sub>3</sub>/R<sub>6</sub>; par contre, il transmet alternativement soit R<sub>3</sub> et R<sub>6</sub> ensemble, soit ni l'un ni l'autre si sa formule sanguine est R<sub>3</sub>R<sub>6</sub>/—. Dans le premier cas, les deux facteurs s'excluent chez les descendants qui héritent soit l'un, soit l'autre; ces deux facteurs dépendent donc de deux allèles d'un même couple. Dans le deuxième cas, les deux facteurs paraissent liés et on admet qu'ils dépendent d'un seul système génétique. Si les deux facteurs sont transmis indépendamment, quatre catégories peuvent être observées: R<sub>3</sub><sup>+</sup>R<sub>6</sub><sup>+</sup>, R<sub>3</sub><sup>+</sup>R<sub>6</sub><sup>-</sup>, R<sub>3</sub><sup>-</sup>R<sub>6</sub><sup>+</sup>, R<sub>3</sub><sup>-</sup>R<sub>6</sub><sup>-</sup>. L'observation chez les descendants de ces trois ou quatre catégories permet de conclure que les deux facteurs en question appartiennent à deux systèmes génétiques différents.

L'étude des familles montre que les trois facteurs antigéniques érythrocytaires se comportent comme des caractères dominants.

Le facteur R<sub>3</sub> est transmis à tous les descendants par le mâle n° b, on peut donc admettre qu'il est chez lui à l'état homozygote (tabl. 7). Chez le mâle C, les facteurs R<sub>3</sub> et R<sub>10</sub> sont à l'état hétérozygote (tabl. 8).

TABLEAU 7

*Accouplements entre mâle b et les femelles n° 14 et n° 8*

Mâle	Femelles	Descendants
b (R6 <sup>-</sup> R3 <sup>+</sup> R10 <sup>-</sup> )	n° 14 (R6 <sup>-</sup> R3 <sup>-</sup> R10 <sup>-</sup> ) n° 8 (R6 <sup>-</sup> R3 <sup>-</sup> R10 <sup>+</sup> )	tous les 6 sont R6 <sup>-</sup> R3 <sup>+</sup> R10 <sup>-</sup> tous les 8 sont R6 <sup>-</sup> R3 <sup>+</sup> R10 <sup>+</sup>

L'étude des descendants du mâle A montre que ce mâle est hétérozygote pour les trois facteurs.

TABLEAU 8

Parents	Descendants	
	Types	Nombre
Mâle C (R6-R3+R10+)	R6-R3+R10-	1
Femelle (R6-R3-R10-)	R6-R3+R10+	1
	R6-R3-R10+	2

TABLEAU 9

Mâle	Femelles	Nombre	Descendants	
			Types	
A (R6+R3+R10+)	n° 5 (R6-R3-R10-)	2	R6+R3-R10+	R6-R3+R10+
	n° 13 (R6-R3-R10+)	2	R6+R3+R10+	R6-R3+R10+
	n° 6 (R6-R3+R10-)	3	R6+R3+R10- (1)	R6-R3+R10+ (2)

Les résultats du typage sanguin des animaux issus des familles dont l'un des parents est hétérozygote pour deux facteurs tandis que l'autre ne possède pas ces deux facteurs, sont présentés dans le tableau 10.

TABLEAU 10

Parents	Descend. Nombre	Descendants Types			Références (Tab. 8 et 9)	
		R6+R3+ × R6-R3-	4	R6+R3- (1)	R6-R3+ (2)	R6+R3+ (1)
R3+R10+ × R3-R10-	6	R3+R10- (1)	R3-R10+ (3)	R3+R10+ (2)	A × 5	C × 14
R6+R10+ × R6-R10-	5	R6+R10- (1)	R6-R10+ (3)	R6+R10+ (1)	A × 5	A × 6

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Chez le Lapin, la fréquence de la présence d'isohémagglutinines naturelles semble relativement faible (2 à 3 p. 100) pour certains auteurs, alors que pour d'autres, leur absence est de règle. L'examen de 63 sérums ne nous permet pas de confirmer l'existence de ces anticorps naturels.

Par contre, l'immunisation de 17 lapins nous a fourni cinq sérums ayant les titres de 1/2 à 1/128. Après absorption suivie de réaction avec les hématies de plusieurs lapins d'après le schéma d'un tableau croisé, trois de ces cinq sérums constituent les réactifs. Les deux autres ont un titre trop faible (1/2) pour être utilisables.

L'étude des familles montre que les trois facteurs antigéniques érythrocytaires détectés par ces réactifs se comportent comme des caractères dominants.

D'après les données du tableau 10, les facteurs antigéniques présents chez les jeunes proviennent uniquement du père qui est hétérozygote pour deux facteurs considérés. L'analyse de ces résultats basée sur le nombre et les classes des descendants observés, montre que R3 et R6 ne paraissent pas liés et ne s'excluent pas chez les descendants. Il en est de même pour R3 et R10, R6 et R10. On peut donc en conclure que ces trois facteurs appartiennent à des systèmes génétiques différents.

Il est à noter que la notion d'antigène indépendant contrôlé par un gène n'est que provisoire, car, grâce à des progrès immunologiques, d'autres facteurs antigéniques du même système peuvent être détectés par la suite, ce qui permet de déterminer soit des allèles, soit des gènes qui ont leur locus sur le même chromosome et sont transmis ensemble avec possibilité de linkage plus ou moins étroit.

*Reçu pour publication en octobre 1968.*

## REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement M. François GROSCLAUDE, Laboratoire de Génétique biochimique, C. N. R. Z., Jouy-en-Josas, de l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

## SUMMARY

### BLOOD GROUP POLYMORPHISM IN RABBITS. INVESTIGATION ON THE INHERITANCE OF THREE ERYTHROCYTE ANTIGENIC FACTORS

Three antigenic factors of rabbit's erythrocytes were detected by the agglutination technics with three reagents. The reagents were obtained from isoimmune antisera.

The inheritance of these three blood group factors was studied. All of the three factors are inherited independently as single dominants.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANDERSON J. R., 1956. Experimental production of erythroblastosis foetalis in Rabbit. *Br. J. Haemat.*, **2**, 44-60.
- CASTLE W. E., KEELER C. E., 1933. Blood group inheritance in Rabbit. *Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **19**, 92-98.
- CASTLE W. E., KEELER C. E., 1933. Test for linkage between the blood group gene and other known genes in Rabbit. *Proc. nat. Acad. Sci., U. S. A.*, **19**, 98-100.
- COHEN C. et al., 1965. Two additional antibodies and the red cell antigens in Rabbit. *J. Immun.*, **95**, 148-155.
- COHEN C., et al., 1962. Blood groups in Rabbits. *An. N. Y. Acad. Sci.*, **97**, 26-36.
- HEARD D. H. et al., 1949. Experimental study of hæmolytic disease of the newborn due to isoimmunization of pregnancy. *J. Hyg. Cam.*, **47**, 119-131.
- KEELER C. E., CASTLE W. E., 1934. Blood group incompatibility in rabbit embryos and in man. *Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **20**, 273-276.
- KELLNER A., HEDAL E. F., 1953. Experimental erythroblastosis foetalis in Rabbits. *J. exp. Med.* **97**, 33-48.
- LEVINE P., LANDSTEINER K., 1929. On immune isoagglutinins in Rabbits. *J. Immun.*, **17**, 559-564.