Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Groupe sanguin et Pathologie humaine: Etude du lien entre contamination par SARS-COV2 et groupe sanguin ABO

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Avril 2022

Par Monsieur Baptiste GAVOTTO

Né le 27 août 1991 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHIARONI Jacques	**Président**
Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) SUCHON Pierre	**Assesseur**
Madame le Docteur LAGET Laurine	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe

MM DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
GUYS Jean-Michel
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEGRE Régis
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques Surnombre
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	*GUYS Jean-Michel Retraite le 24/09/2021*
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	*KERBAUL François détachement*
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olvier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	*PANUEL Michel Surnombre*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	*VIEHWEGER Heide Elke détachement*
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHIERI Raphaëlle	*TRIGLIA Jean-Michel Surnombre*	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BENYAMINE Audrey
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DEGEORGES/VITTE Joëlle *(disponibilité)*
DEHARO Pierre
DELLIAUX Stéphane
DELTEIL Clémence
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GAUDRY Marine
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER Aurélie
HRAIECH Sami
IBRAHIM KOSTA Manal
JALOUX Charlotte
JARROT Pierre-André
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LAMBERT Isabelle
LENOIR Marien
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MARLINGE Marion
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOLER Raphael
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TROUDE Lucas
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VENTON Geoffroy
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALI PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-Louis (PU-PH) CUISSET Thomas (PU-PH) DEHARO Jean-Claude (PU-PH) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI Franck (PU-PH) THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703I*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TOSELLO Barthélémy (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)
LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué au succès de mes études et qui m'ont aidé lors de la rédaction de cette thèse.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance au directeur de thèse, monsieur Jacques CHIARONI ainsi que Laurine LAGET, pour la patience, la disponibilité et surtout les judicieux conseils, qui m'ont permis la rédaction de ce travail.

Je voudrais également exprimer ma reconnaissance envers mes amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ces longues études.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont contribué à faire de moi, le médecin que je suis aujourd'hui.

Je tiens à remercier les membres du jury de m'avoir fait l'honneur de leur leur présence ainsi que pour leur lecture attentive de cette thèse.

Et enfin, je remercie de tout cœur l'amour de ma vie, pour son soutien sans faille durant ces longues soirées et nuit d'écritures de thèse.

N'embarquons pas pour Cythère

Morts et froids les pieds devant.

Il faut nous aimer sur terre

Il faut nous aimer vivants

Ne crois pas au cimetière

Il faut nous aimer avant

Merci à tous, du fond du cœur.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **2**

I. GENERALITES SUR LES GROUPES SANGUINS **4**

II. GROUPE SANGUIN ET LIEN AVEC LES PATHOLOGIES HUMAINES **10**

1. GROUPE SANGUIN COMME TEMOIN DE PATHOLOGIE : EXEMPLE LA POLYAGGLUTINABILITE 10
2. GROUPE SANGUIN RESPONSABLE DE PATHOLOGIES 11
3. GROUPE SANGUIN ET SUSCEPTIBILITE AUX PATHOLOGIES INFECTIEUSES 13

III. ÉTUDE ANALYTIQUE OBSERVATIONNELLE ENTRE PHENOTYPE ABO ET SARS-COV2. ..... **33**

1. OBJECTIF DE L'ETUDE 33
2. CARACTERISTIQUES DES COHORTES 33
3. MATERIEL ET METHODE 36
4. STATISTIQUES 41
5. RESULTATS 41
6. DISCUSSION 51

CONCLUSION **55**

BIBLIOGRAPHIE **57**

LISTE DES FIGURES **62**

LISTE DES TABLES **62**

RESUME **63**

INTRODUCTION

Depuis la découverte du groupe sanguin ABO, le rôle potentiel des groupes sanguins dans les pathologies humaines suscite un intérêt constant.
De nombreux auteurs ont en effet rapporté un grand nombre de liens entre certains groupes sanguins et la survenue de pathologies de type thrombo-emboliques, cardiovasculaires, métaboliques, cancérogénèse et également en maladie infectieuse.

Dans le champ des maladies infectieuses, plusieurs études semblent indiquer que le phénotype ABO est impliqué dans la protection ou la susceptibilité de nombreuses maladies infectieuses virales comme le SARS-CoV-1 et plus récemment le SARS-CoV-2.

Depuis la première description du Covid-19 à Wuhan, en Chine, l'émergence du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 a entraîné une crise de santé publique mondiale due à une morbidité massive et à une charge de mortalité qui ont rapidement submergé les systèmes de santé du monde entier.

Au moment de l'écriture de cette thèse, le virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie « Covid-19 » a contaminé environ 472 millions de personnes dans le monde pour un total d'environ 6 millions de décès.
La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) présente un très large spectre de gravité, ce qui suggère fortement que les facteurs de l'hôte influencent la susceptibilité.

Ainsi, peu après le début de la pandémie, une publication de Wuhan, en Chine, faisait état d'un risque d'infection plus élevé pour les personnes du groupe sanguin A et, inversement, d'un risque plus faible pour les personnes du groupe sanguin O[1].

Depuis lors, des associations avec les groupes sanguins ABO ont été décrites dans plusieurs autres publications provenant de Chine et de nombreux autres endroits d'Asie, du Moyen-Orient, d'Europe et d'Amérique du Nord[1–15].

Il a été observé par étude in vitro que les anticorps anti-A pouvaient bloquer spécifiquement l'interaction entre la glycoprotéine spike (S) du SARS-CoV-1 et sa

cible, le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)[16]. Le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2 utilisent le même récepteur[17] et présentent des sites de glycosylation similaires sur leur glycoprotéine S d'enveloppe[18].

Une publication récente suggère également que les domaines RBD (Receptor Binding Domain) du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 se fixent à l'antigène A[19]. De plus, les taux d'anticorps anti-A et anti-B restent stables dans le temps[20], toutefois il existe d'importantes variations des titres entre les individus d'un même groupe sanguin[21].

Ainsi, il a été émis l'hypothèse que lorsque des titres d'anticorps anti-A et/ou anti-B suffisants sont présents, ils pourraient offrir un certain degré de protection. Par conséquent, on s'attend à ce que les individus présentant de faibles titres d'anti-A et/ou d'anti-B ne bénéficient pas de la protection partielle conférée par ces anticorps au moment de l'infection.

A partir des observations précédemment citées, l'objectif de ce travail est de tester l'hypothèse selon laquelle les niveaux d'anticorps naturels anti-A et/ou anti-B pourraient être plus faibles chez les patients atteints de Covid-19 symptomatiques par rapport aux sujets témoins, au moyen d'une étude analytique observationnelle.

Notre travail a pour but d'augmenter les connaissances sur le lien entre infection par le SARS-CoV2 et le phénotype ABO mais ne permettra pas de fournir une analyse sur le lien entre la survie ou la sévérité de la maladie et le phénotype ABO.

Cette étude analytique observationnelle a été réalisé sur trois populations : nous avons recrutés 133 patients atteints de la Covid-19 (population malade), 208 patients à distance de la maladie (cohorte convalescente) et 404 patients asymptomatiques sains (population témoin), afin de comparer les titres d'anticorps naturels du groupe sanguin ABO.

Pour chacune des populations précédemment citées, l'analyse comportera deux parties :

1) Étude observationnelle et statistique sur la répartition du phénotype ABO

2) Étude observationnelle et statistique de la répartition des titres d'anticorps du groupe ABO

I. Généralités sur les groupes sanguins

Les groupes sanguins érythrocytaires sont des antigènes qui sont exprimés à la surface du globule rouge, génétiquement transmis et reconnus par des anticorps spécifiques.
Le caractère immunogène de leur polymorphisme explique leur implication en transfusion, dans le cadre du suivi de la grossesse, dans les greffes et transplantations.
Au-delà de cet intérêt médical, les groupes sanguins peuvent être impliqués dans diverses interactions avec le milieu et notamment les pathogènes aboutissant à des susceptibilités individuelles, dont la description la plus récente concerne la Covid-19 et la moindre susceptibilité des sujets de groupe O par rapport aux sujets de groupes A.

On décrit actuellement près de 380 antigènes différents de groupes sanguins appartenant à une quarantaine de systèmes différents.

Il est possible de classer les antigènes de groupes sanguins en deux grandes catégories en fonction de leur nature biochimique (figure 1) ;

- **Les groupes sanguins de nature glucidique** dont le chef de file est le système ABO. Celui-ci comporte 2 antigènes principaux, A et B, codés par deux allèles qui sont respectivement l'allèle *A* et l'allèle *B*. A côté de ces allèles actifs, il en existe un troisième inactif, l'allèle *O*. En fonction du génotype on pourra donc avoir 4 phénotypes différents ; le groupe A qui exprime l'antigène A (Génotype : *A/A ou A/O*), le groupe B qui exprime l'antigène B (Génotype : *B/B ou B/O*), le groupe AB qui exprime les deux antigènes A et B (Génotype *A/B*) et le groupe O qui n'exprime aucun des deux antigènes (Génotype : *O/O*). Ce système partage plusieurs caractéristiques avec les autres systèmes glucidiques (H, P1PK, Lewis, I, GLOB). La première caractéristique est liée à leur nature biochimique. En effet, compte tenu de leur nature glucidique, les antigènes du système ABO sont considérés comme des « produits secondaires » des gènes. En effet un gène ne sachant synthétiser que des protéines, doit passer par un intermédiaire protéique pour aboutir à l'antigène.

Cet intermédiaire est ici une enzyme qui pourra fixer l'antigène proprement dit sur le globule rouge. On ne passe pas directement du gène à l'antigène mais par la séquence gène → enzyme → antigène. Ainsi l'allèle *A* code pour l'enzyme A qui fixe l'antigène A à la surface du globule rouge et ainsi de suite. La deuxième caractéristique est liée à leur répartition ubiquitaire à la fois dans l'organisme (les antigènes du système ABO, présents sur les cellules endothéliales sont de véritables groupes tissulaires impliqués dans des rejets de greffe en cas d'incompatibilité) et dans la nature.

En effet, ils ne sont pas propres à l'homme et sont partagés par de nombreuses espèces incluant virus et bactéries. La présence des antigènes A et B dans l'environnement et notamment sur les bactéries du microbiote, explique la synthèse d'anticorps dits naturels en dehors de toute stimulation interhumaine transfusion ou grossesse. Ainsi un sujet de groupe A, exprimant l'antigène A sur ses globules, synthétisera un anti-B présent dans son plasma. Un sujet de groupe B possèdera un anti-A, un sujet de groupe AB ne possèdera ni anti-A ni anti-B et un sujet de groupe O possèdera un anti-A et un anti-B (table 1).

Ces anticorps, présents de façon constante (réguliers) avec un pouvoir hémolytique majeur imposent les règles de compatibilité transfusionnelle pour les globules rouges, en évitant d'apporter l'antigène correspondant à l'anticorps du receveur, pour le plasma en évitant d'apporter les anticorps correspondant aux antigènes du receveur. Ainsi dans le cadre de la transfusion de concentré de globules rouges, on peut comprendre que le receveur universel soit le O et pour la transfusion de plasma le AB.

- **Les groupes sanguins de nature protéiques** dont le chef de file est le RH (anciennement « Rhésus »). Ces antigènes sont des produits directs des gènes, et ont une tendance (avec des exceptions plus ou moins importantes) à être localisés sur le globule rouge. Ces antigènes étant propres à l'homme, la survenue d'une immunisation ne peut passer que par une stimulation interhumaine transfusion ou grossesse. Ces anticorps sont dits « *immuns* » et

« *irréguliers* » car leur survenue, à la suite d'une immunisation, n'est pas constante.

La détection de ces anticorps dirigés contre les antigènes de groupes sanguins autres que ABO est réalisée par la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI). Parmi les 40 systèmes de groupes sanguins décrits, 5 (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS) sont explorés en routine en raison de la signification clinique (risque de réaction transfusionnelle en cas d'apport de l'antigène correspondant et risque de maladie hémolytique fœtale et/ou néo-natale) de leur anticorps et de leur fréquence. Ils permettent d'assurer 95% des compatibilités transfusionnelles de routine.

Le système Rh (RH) comporte près de 50 antigènes dont le plus immunogène est représenté par l'antigène RhD (RH1). Ce système comporte 2 gènes *RHD* et *RHCE* situé sur le chromosome 1. La présence de l'antigène RhD est conditionnée à la combinatoire de deux allèles ; l'allèle *RHD* actif et l'allèle *d* inactif. Ainsi un sujet RhD+ (RH :1) (85% de la population européenne) pourra avoir deux génotypes possibles *RHD/RHD* ou *RHD/d* alors qu'un sujet RhD- (RH : -1) (15% de la population) ne possède qu'un seul génotype *d/d*. Quatre autres antigènes du système RH sont recherchés en routine. Il s'agit de deux couples d'antigènes dits « antithétiques » RhC (RH2)/Rhc (RH4) d'une part et RhE (RH3)/Rhe (RH5) d'autre part, codés par le gène *RHCE* dont les formes alléliques vont déterminer quatre combinatoires antigéniques possibles;

- L'allèle *RH*Ce* code pour les antigènes RhC et Rhe
- L'allèle *RH*ce* code pour les antigènes Rhc et Rhe
- L'allèle *RH*cE* code pour les antigènes Rhc et RhE
- L'allèle *RH*CE* code pour les antigènes RhC et RhE

Ainsi la combinatoire génotypique du sujet déterminera sa combinatoire phénotypique. Par exemple un sujet de génotype *RH*Ce/ RH*ce* aboutira au phénotype suivant C+, E-, c+, e+ (RH : 2, -3, 4, 5 en nomenclature internationale).

Le système Kell, localisé sur le chromosome 7, comporte 36 antigènes dont un est déterminé en routine, l'antigène K (KEL1) ; 9% des sujets sont K positif (KEL :1) et 91% des sujets sont K négatif (KEL: -1).

Le système Duffy (FY), localisé sur le chromosome 1, comporte 5 antigènes dont deux sont recherchés en routine : l'antigène Fy^a (FY1) codé par l'allèle Fy^a et l'antigène Fy^b (FY2) codé par l'allèle Fy^b. En fonction de la combinatoire on aura 3 phénotypes courants :

- Le phénotype Fy(a+b+) (FY :1,2) possède les deux antigènes et donc les deux allèles Fy^a et Fy^b
- Le phénotype Fy(a+b-) (FY :1,-2) possédant uniquement l'antigène Fy^a possède l'allèle Fy^a en double dose
- Le phénotype Fy(a-b+) (FY : -1,2) possédant uniquement l'antigène Fy^b et l'allèle Fy^b en double dose

Un phénotype particulier, caractérisé par l'absence des antigènes Fy^a et Fy^b, Fy(a-b-), est exclusif des populations africaines où il peut atteindre des fréquences de 70 à 100% en fonction des populations. Il est lié à la présence en double dose d'une allèle silencieux *FY*0*. Une hypothèse avancée quant à sa répartition est le fait que ce phénotype confère une résistance relative vis-à-vis du *Plasmodium vivax*.

Le système Kidd (JK), localisé sur le chromosome 18, comporte 3 antigènes dont deux sont recherchés en routine : l'antigène Jk^a (JK1) codé par l'allèle Jk^a et l'antigène Jk^b (JK2) codé par l'allèle Jk^b. En fonction de la combinatoire on aura 3 phénotypes courants :

- Le phénotype Jk(a+b+) (JK :1,2) possède les deux antigènes et donc les deux allèles Jk^a et Jk^b
- Le phénotype Jk(a+b-) (JK :1,-2) possédant uniquement l'antigène Jk^a possède l'allèle Jk^a en double dose
- Le phénotype Jk(a-b+) (JK :-1,2) possédant uniquement l'antigène Jk^b possède l'allèle Jk^b en double dose

Le système MNS, localisé sur le chromosome 4, comporte 49 antigènes dont 4 sont explorés en routine. Il s'agit de deux couples d'antigènes dits « antithétiques » codés par deux allèles différents. Le couple M(MNS1) et N (MNS2) codés respectivement par les allèles *M* et *N* dont la combinatoire va déterminer leur présence ou pas ; un sujet M+ et N+ possèdera les deux allèles, un sujet M+N- sera homozygote pour l'allèle *M* et un sujet M-N+ sera homozygote pour l'allèle *N*.

Il en est de même pour l'autre couple d'antigènes S (MNS3) et s (MNS4). Ainsi un sujet M+, N-, S-, s+ (en nomenclature internationale MNS :1, -2, -3, 5) sera homozygote pour les allèles *Ms*.

D'un point de vue exploration phénotypique, la recherche en routine de l'antigène RhD se fait de façon indissociable de la détermination du groupe ABO par une analyse dénommée « *ABO-RH1* » à la nomenclature des actes de biologie.

La recherche des quatre antigènes du système RH (C, E, c et e), ainsi que la recherche de l'antigène KEL1 du système Kell est réalisée par la pratique d'une analyse dénommée « *phénotype RH-KEL1* ».

Enfin la recherche des antigènes Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S et s est réalisée par l'analyse dite « *phénotype étendu* ».

Figure 1 : les systèmes de groupes sanguins, leurs caractéristiques et les analyses permettant de les explorer en routine

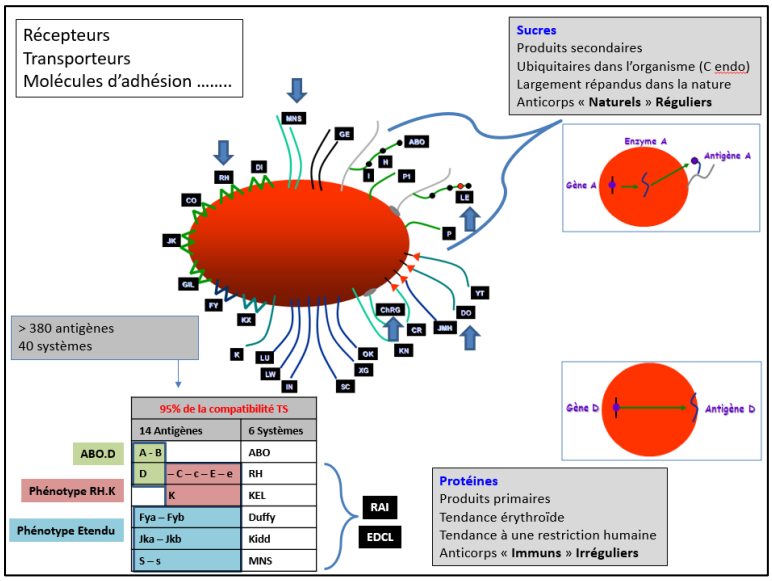


Table 1 : les gènes, les antigènes et les anticorps du système ABO

Groupes	Antigènes sur GR	Anticorps Plasmatiques	Fréquence
A	A	Anti-B	45%
B	B	Anti-A	9%
AB	A et B	Aucun	4%
O	Ni A, ni B	Anti-A et Anti-B	42%

II. Groupe sanguin et lien avec les pathologies humaines

Les groupes sanguins du système ABO constituent des marqueurs biologiques du polymorphisme humain.

Certains groupes sanguins représentent de véritables marqueurs pathologiques et leurs modifications peuvent être la cause (anomalies membranaires), la conséquence (polyagglutinabilité) ou un marqueur de susceptibilité de certaines maladies.

1. Groupe sanguin comme témoin de pathologie : exemple la polyagglutinabilité

Par définition, une hématie est dite « polyagglutinable » lorsqu'elle est reconnue par des sérums humains provenant de sujets immunocompétents et dépourvus d'anticorps reconnaissant la majorité des antigènes de groupes sanguins. Dans ces conditions, l'agglutination est liée à l'expression sur l'hématie concernée d'antigènes dits de « polyagglutinabilité », vis-à-vis desquels des anticorps naturels existent dans la majorité des plasmas.

Ces antigènes peuvent être acquis ou génétiquement transmis. Ils sont reconnus par des lectines spécifiques et peuvent être responsables de difficultés d'interprétation de groupages ABO, voire de phénotypage M/N en fonction des réactifs utilisés.
Dans les phénotypes acquis, ils représentent des structures qui sont normalement cryptiques et dont la révélation peut être liée à un processus infectieux ou malin. Les polyagglutinabilités d'origine infectieuse sont liées à la synthèse de glycosidases. Les exemples les plus caractéristiques sont le B acquis (action d'une désacétylase bactérienne) et la polyagglutinabilité T (action d'une neuraminidase infectieuse). Dans ce dernier cas, la réduction de la glycosylation des glycophorines A peut être responsable d'une diminution de l'antigénicité M/N, pouvant donner une image de double population lors du typage.

Les polyagglutinabilités acquises associées à un processus malin sont liées à l'absence de synthèse de la chaîne sucrée des glycophorines, laissant à nu un antigène normalement cryptique. L'exemple le plus caractéristique est la polyagglutinabilité Tn où une diminution de l'antigénicité M/N peut être constatée.

Dans certains cas, la persistance des anticorps naturels dirigés contre ces crypto antigènes peut générer un test direct à l'antiglobuline positif de type C3D. Parmi les polyagglutinabilités génétiques, les plus caractéristiques sont représentées par l'antigène Cad et la dysérythropoïèse congénitale de type II (HEMPAS).

2. Groupe sanguin responsable de pathologies

La majorité des systèmes de groupes sanguins érythrocytaires comportent des phénotypes nuls. Les conséquences pathologiques au niveau général ou membranaire dépendent de l'existence de redondance physiologique par d'autres molécules et des interactions structurelles ou fonctionnelles intimes qu'elles contractent avec la membrane érythrocytaire. Trois systèmes de groupes sanguins érythrocytaires comportent des phénotypes nuls qui ont des conséquences membranaires : le système RH avec son phénotype RH nul, le système Kx avec son phénotype McLeod et le système Gerbich avec son phénotype GE:-2,-3,-4.

Phénotype RHnull

Les sujets de phénotype RHnull sont caractérises par une absence totale ou une réduction sévère de l'ensemble des molécules du complexe Rh associée à une disparition des antigènes LW et FY5, et à une diminution d'expression de la glycophorines B (MNS3, MNS4, MNS5) et de l'antigène CD47. Les bases moléculaires de ce phénotype sont de deux types. Le premier peut être le fait de mutations au locus *RHAG* qui aboutissent à une absence totale de protéine RhAG au niveau membranaire. Ce mécanisme définit le phénotype RHnull de type régulateur.

Le second est lie à des mutations au locus *RHCE* associées à une délétion du gène *RHD*. Ce mécanisme définit le phénotype RHnull de type amorphe. Les anomalies membranaires (stomatocytose) observées dans ces phénotypes soulignent l'importance d'une interaction correcte du complexe RH avec le cytosquelette[22].

Ce « complexe RH » apparait fortement lié au cytosquelette membranaire[22], notamment par l'intermédiaire de CD47 qui se fixe sur la protéine 4.2 et par le lien

direct entre RH-RHAG avec l'ankyrine, dont la perte d'interaction pourrait être responsable de certaines stomatospherocytoses héréditaires.

Elles sont associées à une réduction de la durée de vie des hématies qui peut être responsable d'une anémie hémolytique plus ou moins sévère. On retrouve en effet une augmentation de la fragilité osmotique, une augmentation de la perméabilité aux cations, une diminution du cholestérol membranaire et une asymétrie des polypeptides membranaires. Cette anomalie pourrait être liée à la perte de points d'ancrage existant entre le complexe RH et le cytosquelette membranaire. Enfin, l'allo-immunisation obstetrico-transfusionnelle de ces sujets aboutit à la synthèse d'un anticorps anti-RH29 pouvant être responsable de MHNN ou de réaction transfusionnelle.

Phénotype McLeod

Ce phénotype est caractérisé par l'absence de l'antigène de grande fréquence Kx qui représente le seul antigène du système de groupe sanguin XK dont le locus *Xk* est localisé sur le chromosome X. Ce phénotype est inclus dans le syndrome McLeod qui est caractérisé, outre par l'absence de la protéine Kx, par une forte réduction de l'expression antigénique des antigènes KEL, la disparition de l'antigène Km (KEL20), une acanthocytose et une diminution de la durée de vie des hématies responsables d'une anémie hémolytique plus ou moins compensée.

Les individus de sexe masculin porteurs de ce syndrome présentent de plus des anomalies de types neuromusculaires, cardiomyopathiques et psychologiques[23]. Beaucoup de ces symptômes se manifestent après 40 ans. Ce syndrome est rare et essentiellement retrouvé dans la population européenne. Il est parfois associé à une granulomatose septique.

Il est actuellement démontré que le gène contrôlant la survenue de cette anomalie est proche du gène *XK* et la petite minorité d'individus McLeod qui la présente possède une délétion qui intéresse les deux gènes à la fois. En revanche, les neuromyopathies qui sont associées à ce syndrome sont variables d'un individu à l'autre et peu comprises.

Phénotype GE:-2,-3,-4

Les sujets de phénotypes GE:-2,-3,-4 présentent une réduction de 25 % de la protéine 4.1 ainsi qu'une réduction de près de 98 % de la protéine p55. Dans ce cas, les hématies, qui ont une morphologie normale au sortir de la moelle, ne supportent pas les contraintes mécaniques imprimées par le flux circulatoire intravasculaire et subissent une anomalie de type elliptocytose et une lyse cellulaire.

3. Groupe sanguin et susceptibilité aux pathologies infectieuses

On constate l'existence de certains polymorphismes impliqués dans la protection ou la susceptibilité de nombreuses maladies infectieuses. C'est le cas de certains polymorphismes des systèmes ABO, H/SE et Lewis vis-à-vis de nombreux pathogènes.

En effet, de nombreux groupes sanguins sont des récepteurs pour les toxines, les parasites et les bactéries, où ils peuvent faciliter ou s'opposer à la colonisation, l'invasion ou échapper aux mécanismes d'élimination de l'hôte.

H. pylori

En 1954, il a été signalé que l'incidence des ulcères gastriques et duodénaux était de 20% plus élevée chez les individus du groupe O que chez ceux du groupe A, l'incidence des ulcères duodénaux étant de 35 % plus élevée chez les individus du groupe O que chez ceux des groupes A, B et AB, et de 50 % plus élevée chez les non-sécréteurs (qui représentent 20 % de la population)[24].
Pour les non-sécréteurs des groupes A et B, le risque relatif était de 1:6 ; pour les sécréteurs du groupe O, le risque relatif était de 1:35 ; et pour les non-sécréteurs du groupe O, le risque relatif était de 2:5 [24].

Le statut de sécréteur et l'infection par H. pylori sont des facteurs de risque indépendants et significatifs de la maladie gastroduodénale, avec un risque relatif de 1:9 pour les non-sécréteurs par rapport aux sécréteurs[25].

Bien que la gastrite et les ulcères gastriques soient associés à l'infection par H. pylori, des études plus récentes ont signalé que différentes souches de H. pylori montraient des préférences variables pour chaque antigène de groupe sanguin et que par ailleurs, 95 % des souches ne montraient pas de préférence pour les antigènes du groupe sanguin O[26].

Il est intéressant de noter que, bien que seulement 5% des souches préfèrent l'antigène H dans la population générale, dans celles d'origine amérindienne (une population à dominance de groupe O), 60% des souches montrent cette préférence[26].

Paludisme

Il existe 4 espèces de Plasmodium, mais la plus virulente est P. falciparum, qui représente 50% des cas et 80% des décès, tandis que P. vivax représente 40% des cas[27].

Le système de groupe sanguin Duffy, qui possède 6 antigènes discrets, est impliqué dans les infections à P. vivax. Les mutations du gène *FY* qui entraînent des globules rouges sans l'antigène Duffy protègent contre l'infection par cette souche de paludisme[27].

Le système de groupe sanguin Knops, qui a 9 antigènes discrets, semble jouer un rôle dans la gravité de l'infection à P. falciparum ; les mutations de plusieurs de ces antigènes semblent avoir un effet protecteur chez les Noirs africains. [27]

La gravité du paludisme à P. falciparum est directement corrélée à la présence ou à l'absence d'antigènes des groupes sanguins A et B. En effet, les individus du groupe sanguin O ont tendance à être moins gravement touchés par le paludisme, tandis que les individus des groupes sanguins A et B sont plus exposés au risque d'anémie palustre (OR, 1,18). [26]

Les antigènes A et B agissent également comme molécules d'adhésion pendant la séquestration, permettant aux globules rouges infectés d'adhérer aux cellules endothéliales microvasculaires, ce qui les retire de la circulation et protège le parasite de la destruction, mais bloque également la circulation et réduit l'apport d'oxygène.[28-26]

La rosée et la séquestration sont en corrélation avec la gravité accrue du paludisme et contribuent au taux de mortalité élevé chez les enfants atteints de paludisme cérébral ; il s'agit d'une pression de sélection majeure derrière la répartition de la population des personnes de groupe sanguin O par rapport aux personnes de groupe non-O dans les régions du monde où le paludisme est encore répandu. [28-26]

Choléra

La cause prédominante du choléra endémique et épidémique est la bactérie Vibrio cholera O1, qui a été associée à un risque de colonisation plus faible chez les individus exposés du groupe sanguin O, mais à un risque plus élevé de maladie plus grave si elle est colonisée chez ces individus. [29]

Une étude menée au Bangladesh a révélé que la répartition des groupes sanguins O, A, B, AB chez les témoins sains était respectivement de 28 %, 23 %, 38 % et 11 % alors qu'on retrouve respectivement chez les patients de 3 %, 19 %, 34 % et 4 % et chez les contacts asymptomatiques de 47 %, 18 %, 27 % et 8 %, respectivement.[29]

Cette étude a révélé que l'antigène de Lewis était significativement différent dans les infections symptomatiques du choléra, par rapport aux témoins et aux contacts sains. La répartition globale des participants à l'étude était la suivante : 28 % de Le(a+b-) ou de non-sécréteurs avec l'antigène Lewis, 55 % de Le(a-b+) ou de sécréteurs avec l'antigène Lewis, et 17 % de Le(a-b-), qui n'expriment pas l'antigène Lewis et peuvent être soit sécréteurs soit non-sécréteurs. [29]

En comparant les patients atteints de choléra aux contacts/témoins sains, la distribution était de 39% contre 25%/25% Le(a+b-), 40% contre 60%/58% Le(a-b+), et 21% contre 15%/17% Le(a-b-), indiquant que les non-sécréteurs étaient plus susceptibles d'avoir un choléra symptomatique que les contacts (OR, 1. 91) et les témoins sains (RC, 1,90), et que les sécréteurs étaient moins susceptibles que les contacts (RC, 0,45) et les témoins sains (RC, 0,48), alors qu'aucune différence n'a été constatée dans le groupe de Lewis-nul.[29]

En comparant les patients aux contacts par groupe sanguin, dans les groupes sanguins A et B, le phénotype des sécréteurs était significativement moins courant, alors que les phénotypes des non-sécréteurs et des Lewis-nuls étaient plus courants ; cette différence n'a pas été observée chez les individus du groupe sanguin O, mais comme ce groupe sanguin est lui-même un facteur de risque de choléra, l'effet du groupe sanguin de Lewis a pu être masqué.[29]

En outre, les sécréteurs ont eu besoin de moins de perfusion que les non-sécréteurs, ce qui est cohérent avec les résultats concernant la gravité. En effet, les individus du groupe de Lewis-null ont eu la plus longue durée de diarrhée et ont eu besoin du plus grand nombre de perfusion, ce qui suggère une gravité accrue de l'infection si elle se produit. Cela peut être lié au fait que le groupe de Lewis null a également eu la réponse IgA la plus faible aux antigènes lipopolysaccharides au jour 7. [29]

Méningite bactérienne

Trois espèces de bactéries, N. meningitidis, H. influenza et S. pneumoniae, sont à l'origine d'environ 75% de toutes les méningites bactériennes. Les capsules de ces bactéries contiennent des antigènes polysaccharidiques que la défense immunitaire de l'hôte doit reconnaître et auxquels elle doit répondre avec les anticorps appropriés.[30]

Ces bactéries peuvent générer des antigènes A ou B, selon le groupe sanguin dans lequel elles se trouvent, et contiennent également une enzyme qui peut modifier l'antigène B en antigène A. Il n'est peut-être pas surprenant que les personnes du groupe sanguin B aient la plus faible prévalence d'infection par ces bactéries car leurs anticorps anti-A réagissent comme des anticorps naturels aux antigènes bactériens. [30]

En revanche, les individus des groupes sanguins A, AB et O doivent compter sur des anticorps anti-pneumocoques spécifiques, que leur système immunitaire doit produire en réponse aux organismes envahisseurs. [30]

Les non-secrétaires sont nettement plus sensibles à ces bactéries que les secrétaires ; les non-secrétaires représentent 20 à 25 % de la population générale de l'Europe occidentale, mais dans plusieurs études, la proportion de non-secrétaires chez les patients atteints de ces infections variait de 47 % à 73,3 %. [30]

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni est une bactérie microaérophilique, thermo-philique, à Gram négatif, flagellée. Elle est une cause commune de maladies d'origine alimentaire dans les pays industrialisés. Aux États-Unis seulement, on estime à 2,5 millions le nombre de cas d'infection à Campylobacter par an [31]. La plupart des épidémies de C. jejuni sont liées à la consommation de volaille contaminée, bien que des épidémies dues au lait cru et à l'eau contaminée aient été documentées [31].
L'infection par C. jejuni dure généralement de 7 à 10 jours et se caractérise par 1 à 3 jours de fièvre, de vomissements et de maux de tête, suivis de 3 à 7 jours de diarrhée et de douleurs abdominales. Il a été hypothétiquement établi que C. jejuni peut contribuer au développement d'une maladie intestinale inflammatoire chez certains patients [31].

Plus important encore, C. jejuni est un déclencheur courant du syndrome de Guillain-Barré, une neuropathie périphérique auto-immune à progression rapide qui peut entraîner une quadriplégie, une dépendance au respirateur artificiel et même à la mort de certains patients. On estime qu'un tiers des cas de Guillain-Barré sont attribuables à une infection récente à C. jejuni [32].
La plupart des individus exposés à C. jejuni reste asymptomatique, avec seulement 1% de cas d'entérite clinique [33].

La bactérie C. jejuni adhère et colonise de préférence la couche de mucus du jéjunum, aidée par les flagelles bipolaires. Une population mineure peut s'attacher directement aux cellules épithéliales intestinales, avec des preuves histologiques d'invasion bactérienne, de translocation et de bactériémie [31-33]. Les souches invasives de C. jejuni peuvent provoquer des lésions des muqueuses en stimulant la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires (par exemple l'interleukine-8 [IL-8]).
Comme de nombreux agents pathogènes gastro-intestinaux, C. jejuni peut se lier à la muqueuse intestinale et à l'épithélium via le fucose. L'une des premières études a montré que de fortes concentrations de fucose libre étaient capables d'inhiber C. jejuni dans les cellules épithéliales intestinales INT407 in vitro. Par ailleurs, le lait maternel, qui est riche en oligosaccharides fucosylés, est protecteur contre l'infection par C. jejuni chez les nourrissons allaités [34-35].

Ruiz-Palacios et al. ont fourni les premières preuves définitives d'un rôle de l'antigène H(O) dans l'infection à C. jejuni, en utilisant un panel de souches cliniques de C. jejuni isolées de patients pédiatriques [34]. Les premières études ont montré une corrélation entre les souches pathogéniques et l'adhésion aux glycanes fucosylés. En outre, des oligosaccharides fucosylés neutres purifiés à partir de lait humain étaient capables d'inhiber l'adhésion des bactéries au mucus intestinal humain. Des expériences ultérieures menées par ces chercheurs ont permis d'identifier l'antigène H(O) de la chaîne de type 2 comme le récepteur privilégié des souches de C. jejuni.

Il n'existe actuellement aucune étude épidémiologique sur l'impact du statut ABO, Lewis ou Sécréteur de l'hôte sur l'infection par C. jejuni. Une étude portant sur des nourrissons allaités au sein a révélé une forte corrélation entre la teneur en antigène H du lait et la diarrhée du nourrisson associée à Campylobacter (P = 0,004) [35]. L'effet protecteur des oligosaccharides H-actifs dans le lait est également étayé par des données provenant de modèles murins [34].

Entérocolite nécrosante

L'entérocolite nécrosante (ECN) est principalement une maladie des nourrissons prématurés (pesant moins de 1 500 g), avec une incidence de 7 à 10% et un taux de moralité de 20 à 30% [36]. Elle survient généralement au cours des deux premières semaines de vie et se caractérise par une inflammation et une nécrose intestinale, avec des signes de perturbation du microbiote intestinal, en particulier chez les espèces clostridiennes. Outre la prématurité, d'autres facteurs de risque liés aux ECN sont l'utilisation prolongée d'antibiotiques, la nutrition entérale et le manque d'allaitement.

Le statut sécréteur a été identifié comme un biomarqueur de l'ECN chez les nourrissons prématurés. Les nourrissons de moins de 32 semaines d'âge gestationnel ont été soumis à un dépistage de l'antigène H dans la salive et du génotype *FUT2* (G428A ; rs601338). Parmi les 410 nourrissons admissibles, 30 ont développé une ECN et 96 une septicémie. Les nourrissons présentant de faibles niveaux salivaires d'H étaient soit non sécréteurs, soit hétérozygotes *FUT2* (Se/se ; 17% avec de faibles niveaux d'antigène H).

Les faibles taux d'H étaient associés à un risque accru de décès (14,8 % contre 1,6 % ; P < 0,001), en particulier à cause d'une ECN et d'une septicémie. Lorsqu'on examine le génotype, le taux de survie est le plus élevé chez les individus Se/se (98 %), suivis des individus Se/se (95 %) et des non-sécréteurs (se/se) (87 %).

La prévalence du phénotype non sécréteur a augmenté chez les patients atteints de septicémie Gram négatif (44%, contre 23% des individus non infectés ; p = 0,05). Dans les modèles animaux, l'absence de fucosylation est associée à une colite et à une diarrhée chronique, tandis que *FUT2* protège contre les lésions des muqueuses, avec un rétablissement rapide. Il est intéressant de noter qu'un statut de non-sécrétion est également lié à la maladie de Crohn, un trouble intestinal inflammatoire chronique avec une microflore altérée [37].

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie aérobie à Gram négatif très répandue dans l'environnement.
P. aeruginosa est un organisme inhabituel dans la flore fécale normale (5%), mais il est fréquent chez les patients hospitalisés à long terme[38]. Cet organisme possède des facteurs de virulence multiples, notamment des adhésines de type lectine, un polysaccharide mucoïde, des protéases (élastine, phospholipase C et collagène) et de l'exotoxine A, un inhibiteur de la synthèse des protéines.

Les patients à risque d'infection par P. aeruginosa comprennent les patients présentant des plaies, munis de cathéters urinaires et sous ventilation mécanique, les patients immunodéprimés et les patients atteints de fibrose kystique. On estime que 80% des patients atteints de mucoviscidose sont colonisés par P. aeruginosa avant l'âge de 18 ans [39].

P. aeruginosa possède deux adhésines de lectine apparentées et dépendantes du calcium : PA-IL (LecA) et PA-IIL (LecB). PA-IL et PA-IIL sont des protéines homotétramériques composées de sous-unités uniques de 12,7 kDa et 11,7 kDa,

respectivement. Les deux adhésines sont capables d'agglutiner les globules rouges humains, avec quelques indices de spécification du groupe sanguin [40].

PA-IL est une lectine spécifique aux galactoses, qui peut agglutiner tous les globules rouges, quel que soit leur type ABO, y compris les cellules de Bombay (Oh).
PA-IL, cependant, présente une agglutination légèrement plus forte contre les globules rouges du groupe B et les globules rouges Pk et P1 ce qui suggère une préférence pour les épitopes aGal [40,41].

Des études cartographiques indiquent que PA-IL possède un site de liaison disaccharidique avec une forte liaison aux glycanes actifs P1 et B, où Gala1-6 > Gala1-4 (Pk et P1) > Gala1-3 (groupe B) [42].

PA-IL est également capable de reconnaître la þ-galactosidase terminale (þGal) sur les précurseurs des chaînes de type 1 et de type 2 (Galþ1-3GlcNAc > Galþ1-4GlcNAc), à moins qu'elle ne soit modifiée par un fucose terminal (H, Leb et LeY), un aGalNAc ou de l'acide sialique [42].

La PA-IIL est considérée comme une lectine fucosée/mannosée. Dans les réseaux de glycanes, la PA-IIL est capable de se lier aux glycoprotéines AB et Lewis, mais pas à leurs précurseurs non fucosylés [43].
Conformément à ces résultats, la PA-IIL n'agglutine que faiblement les globules rouges de Bombay (Oh), qui manquent d'ABH et d'antigène Leb [40].

Une petite étude taïwanaise rétrospective portant sur 23 enfants a révélé que le groupe B était associé à la septicémie à Pseudomonas (62 % contre 24 % ; $p < 0,0001$; OR, 6,5) [44].
Certaines données suggèrent également un rôle de l'ABO dans l'otite externe ou "oreille du nageur". Steuer et al. ont découvert qu'environ 60% des patients souffrant d'otite externe diffuse étaient infectés par P. aeruginosa [45,46]. Parmi ces patients, la plupart appartenaient aux groupes sanguins A et AB (87% contre 13% pour le groupe O ; $p <0,001$; $n = 154$), sans aucun cas d'infection à P. aeruginosa chez les patients du groupe B.

Les cellules épithéliales du canal auditif externe expriment des antigènes ABH et sont capables de se lier à P. aeruginosa par l'intermédiaire de ligands de type GalNAc. La liaison de P. aeruginosa a été inhibée par les GalNAc solubles et l'antigène A, mais pas par d'autres glycanes [45,47]. La reconnaissance des épitopes A n'est pas compatible avec les PA-IL et PA-IIL. Les souches de Pseudomonas associées aux otites peuvent exprimer des lectines supplémentaires capables de reconnaître les épitopes de type A.

Le rôle potentiel des types ABO et Lewis chez les patients atteints de mucoviscidose, qui présentent des taux élevés de colonisation par P. aeruginosa et de pneumonie en raison de leur capacité à éliminer le mucus, a suscité un intérêt considérable.
Chez la souris, le fucose et le mannose intrabronchique ont tous deux diminué la toxicité pulmonaire et amélioré la survie après une pneumonie à P. aeruginosa [48].
Des données provenant d'études similaires chez des patients atteints de mucoviscidose utilisant du galactose et/ou du fucose inhalé ont été encourageantes. Les échantillons d'expectorations des patients traités ont montré une diminution significative des taux de P. aeruginosa, de leucocytes et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-a) [49].

Étant donné l'importance des PA-IL et PA-IIL dans la pathogénicité de P. aeruginosa, on a émis l'hypothèse que les groupes sanguins qui favorisent l'adhésion de P. aeruginosa pourraient être des facteurs de susceptibilité de l'hôte [39].
Dans une première étude portant sur 17 patients, aucune corrélation avec le type ABO ou un phénotype non sécrétant n'a été identifiée [50], bien que cette étude n'ait pas permis de détecter une différence significative [39].
Plus récemment, une étude portant sur 808 patients atteints de mucoviscidose a examiné les génotypes ABO, Se/FUT2 et Le/FUT3 ainsi que l'évolution de la maladie. Il n'y avait aucune corrélation entre le groupe sanguin et la gravité de la mucoviscidose, la fonction pulmonaire, les antécédents d'iléus méconial ou l'âge des patients pendant la colonisation par P. aeruginosa [39].

Streptocoque du groupe A

Dans les années qui ont suivi la Seconde Guerre mondiale, on s'est beaucoup intéressé à une éventuelle corrélation entre les types ABO, le statut sécréteur et le

rhumatisme articulaire aigu. Entre 1932 et 1968, 20 études sur les types ABO chez des patients atteints de pharyngite [51,52], de scarlatine [53] et de cardiopathie rhumatismale ont été rapportés.

La plupart des études montrent une tendance entre les maladies à streptocoques et un statut hors groupe O. Pour les patients souffrant de rhumatisme articulaire aigu ou de troubles cardiaques, les personnes n'appartenant pas au groupe O présentaient un risque légèrement accru, qui variait entre 1,02 et 1,55 [51].

Lorsque les données de toutes les études sont combinées (16 études ; n = 203 454), il n'y a pratiquement aucune différence dans les incidences de des phénotypes non O entre les patients et les témoins (58% contre 55%).

Huit études ont également classé les patients en fonction de leur statut de sécréteur en utilisant des tests HAI, qui ont montré un risque accru de maladie rhumatismale chez les non-sécréteurs [51]. Lorsque les données de ces études sont combinées, on observe une légère augmentation de la prévalence du statut de non-sécréteur chez les patients (28% contre 23% chez les témoins).
La protection relative constatée avec le groupe O et le type Se+ phe- a conduit à l'hypothèse que la substance H était inhibitrice, possiblement en diminuant l'incidence de la colonisation.

Haverkorn et Goslings ont tenté de résoudre ce problème par des cultures de surveillance répétées dans trois populations : les enfants de moins de 5 ans, les écoliers et les recrues militaires [51]. Le taux de transport chez les individus ayant au moins deux cultures de surveillance était de 13 à 15 %. En général, les taux de transport ont tendance à être plus élevés chez les personnes de type non sécréteur, en particulier les enfants de moins de 5 ans (30% contre 20%) et les recrues militaires (27% contre 22%). Il n'y avait pas de corrélation significative entre le statut de sécréteur et les titres d'antistreptolysine O (ASO) ou le développement de la pharyngite, du rhumatisme articulaire aigu et de la néphrite post-streptococcique.
On a cependant constaté un taux plus élevé d'amygdalectomie chez les non-sécréteurs (35 % contre 18 % ; $P < 0,05$).

Staphylococcus aureus

Le Staphylococcus aureus possède un ensemble d'adhésines dont la majorité reconnaissent les molécules adhésives de la matrice extracellulaire et du sang [54].

De nombreuses souches de S. aureus responsables de la mammite bovine (23 à 73 %) sont capables d'hémagglutiner les globules rouges de mouton grâce à une protéine de 145 kDa [75,76].

Des tests parallèles sur des globules rouges humains ont montré une agglutination plus faible, bien que certains globules rouges de donneurs s'agglutinent aussi fortement que les globules rouges de moutons [55].
De même, 7 à 13 % des souches de S. aureus responsables de bactériémies humaines étaient capables d'agglutiner des globules rouges de mouton, avec des titres allant de 1 à 128 [56].

L'hémagglutination a été significativement améliorée lors de tests sur des globules rouges traités par des neuraminidases et de la trypsine, ce qui suggère que le ligand de l'hôte pourrait être une GSL [55].

Une étude a impliqué l'antigène LEa comme récepteur de certaines souches de S. aureus.

Telford et al. ont montré un taux élevé d'infection par S. aureus chez les nourrissons morts du syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) (41 % contre 28 %), ce qui a conduit à la spéculation selon laquelle la colonisation toxinogène par S. aureus pourrait être un facteur de risque de SMSN [57].
Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse que les jeunes nourrissons pourraient être particulièrement sensibles à la colonisation par certaines souches toxinogènes de S. aureus en raison de retards de développement dans l'expression de Se/FUT2. Pour étayer cette hypothèse, ces mêmes chercheurs ont examiné les sécrétions respiratoires de patients décédés du SMSN afin de détecter l'antigène Lea.
L'antigène Lea a été détecté dans 71% des échantillons testés [58], ce qui est un taux plus élevé que celui observé chez les adultes [59].

Une étude russe plus ancienne a indiqué que le groupe A était associé à un taux de portage de S. aureus plus élevé [60].
Une étude allemande prospective plus récente a examiné le taux de portage de S. aureus à la fois pharyngé et nasal chez 227 volontaires sains selon le statut ABO, Lewis et Sécréteur [61]. Les sujets de l'étude comprenaient 156 individus présentant un portage nasal persistant de S. aureus et 77 porteurs pharyngés.

Une comparaison entre les porteurs et les non porteurs n'a révélé aucune corrélation entre le groupe ABO et le statut de Sécréteur sur la base d'une analyse univariée. Cependant, des tendances distinctes ont été observées lorsque les résultats ont été analysés sur la base du statut Sécréteur dans une analyse multivariée.
Parmi les personnes du type non sécréteur, on a constaté un taux de colonisation pharyngée croissant pour les individus du groupe O (60%, contre 40% pour les individus non-O ; OR, 6,5 [intervalle de confiance à 95 % {CI}, 1,23 à 33,03] ; P = 0,02), le taux le plus faible étant observé chez les individus du groupe A (3/16 ; 20%).
À l'inverse, le portage pharyngé était peu fréquent chez les sécréteurs (Se+), quel que soit le type d'ABO (65 à 73% ; OR, 0,24 [95% IC, 0,07 à 0,77] ; P = 0,02).
Il n'y avait pas de corrélation entre les groupes sanguins et le portage nasal. Comme l'ont indiqué les auteurs de cette étude, les kératinocytes nasaux sont d'origine ectodermique et ne sont pas susceptibles d'exprimer ni FUT3 ni FUT2.

Yersinia pestis

Dans les années 1950 à 1960, on a beaucoup spéculé sur le fait que la variation des fréquences ABO entre les populations humaines était une conséquence de la peste épidémique [62]. Plus précisément, on a émis l'hypothèse que le groupe O était un facteur de susceptibilité de l'hôte, ce qui augmentait les chances d'infection par Yersinia pestis. La preuve indirecte citée était l'incidence relativement faible du groupe O dans les régions qui ont été épargnées par de graves épidémies de peste à l'époque médiévale [63].

Ceci a été confirmé par certaines études anthropologiques, qui ont montré un changement des fréquences ABO sur plusieurs siècles. Doughty ABO a typographié

les restes de 213 individus qui avaient résidé dans le Northamptonshire rural, en Angleterre [63].
En 1349, cette région a été décimée par une grave épidémie de peste, qui a tué 37 % de la population. Une comparaison entre les individus enterrés dans les années 1300 et ceux enterrés dans les années 1600 a montré une diminution significative de la prévalence du groupe O (59% à 39% ; P = 0,01).

Il convient de noter que cet enquêteur a déduit le type ABO en utilisant un test HAI modifié. Au lieu d'utiliser de la salive pour inhiber l'hémagglutination, cet enquêteur a utilisé une bouillie d'os broyés préparée à partir de crânes exhumés, en utilisant des échantillons de saleté environnante comme témoin négatif.
Enfin, il a été rapporté que Y. pestis a réagi avec des réactifs de typage du groupe O [64].
Un lien possible entre Y. pestis et ABO a été réfuté par Springer et d'autres, sur la base de plusieurs sources de preuves [62,64]. Premièrement, la plupart des souches de Y. pestis testées (8/9) ne présentaient que peu ou pas de preuves d'épitopes actifs ABH. Deuxièmement, les souches circulant à l'époque moderne peuvent ne pas être immunologiquement équivalentes aux anciennes souches de peste. Troisièmement, l'antigène H est présent, dans une certaine mesure, dans tous les types ABO, à l'exception des rares phénotypes de Bombay et para-Bombay. Les anticorps Anti-H, s'ils sont présents, sont des auto-anticorps à faible titre, froids et peu ou pas réactifs à 37°C [65,66].

Une étude a comparé les types ABO et Lewis chez des patients souffrant d'arthrite réactive suite à une infection à Yersinia [67]. Bien qu'il y ait eu une légère augmentation de la prévalence des non-sécréteurs chez les patients atteints d'arthrite réactive, elle n'a pas atteint la signification clinique.

Norovirus

Le norovirus semble être un autre agent pathogène dépendant de la souche, mais les individus du groupe sanguin B ont un risque moindre d'infection et de maladie symptomatique, et les individus du groupe O ont un risque beaucoup plus élevé d'infection. [26]

Le norovirus se lie aux antigènes Lewis difucosylés (sécréteurs) et aux antigènes A et H, mais pas aux antigènes B, alors que les non-sécréteurs semblent être résistants à l'infection symptomatique avec la plupart des souches. [28]

Dans 3 foyers en Suède, 29 % des non-sécréteurs étaient asymptomatiques, tandis que parmi ceux qui présentaient des symptômes, aucun n'était non-sécréteur (se/se) ; 51 % étaient hétérozygotes (Se/se) et 49 % étaient homozygotes (Se/Se). [28]

Toutefois, des recherches récentes ont montré que les non-sécréteurs ne sont pas immunisés contre l'infection. En effet, le génogroupe et le génotype des souches de norovirus ont des capacités de liaison différentes en raison de différences structurelles importantes dans certains domaines de la protéine de capside, qui sont essentielles pour la fixation aux cellules hôtes et déterminent si la liaison peut se produire chez les non-sécréteurs. [68]
Bien que le statut de non-sécréteur fournit une résistance à l'infection par les norovirus, on pense qu'elle augmente la sensibilité à la maladie de Crohn et à la gastrite auto-immune, ce qui augmente le risque de malabsorption, de carence en vitamine B12 et le risque d'anémie pernicieuse. [69]

Rotavirus

Le rotavirus est un virus à ARN double brin non enveloppé et une cause majeure de diarrhée infectieuse aiguë. Les très jeunes enfants sont les plus exposés au risque d'infection, 75 % des enfants présentant des signes d'immunité humorale avant l'âge de 5 ou 6 ans [70]. L'infection se propage par la voie fécale-orale, avec une période d'incubation de 48 heures, suivie de vomissements et de diarrhées soudains. La diarrhée peut durer jusqu'à une semaine, avec un risque élevé de déshydratation et d'anomalies électrolytiques. Les maladies extra-intestinales et leurs complications comprennent l'invagination, l'hépatite légère, la méningite, l'encéphalopathie et l'encéphalite.

Le rotavirus est très polymorphe, avec 35 génotypes connus de P (protéase-sensitive) qui présentent une infectiosité spécifique à l'espèce [71]. Trois génotypes P (P4, P8 et

P6) sont responsables de la grande majorité des infections humaines (71 %) [72]. P4 et P8 sont les deux génotypes les plus courants et lient le Leb et le type 1 H.

P6 est moins fréquent et est spécifique du type 1H (270). Les infections humaines peuvent également se produire avec les souches P9, P14 et P25, qui reconnaissent le groupe sanguin A [72].

Peu d'études ont été publiées sur l'impact des groupes sanguins de l'hôte sur l'infection par le rotavirus. Dans les lignées cellulaires immortalisées, il existe une corrélation claire entre l'expression ABO, le génotype P et l'infectiosité [73].

De même, la réplication du rotavirus est inhibée par le lait humain et les mucines du jéjunum, qui sont riches en épitopes ABH [74,75].
Une étude longitudinale prospective portant sur 254 nouveau-nés n'a toutefois pas permis de mettre en évidence de corrélation entre l'infection à rotavirus et les phénotypes de Lewis [76].

Il est prouvé que les différences entre les groupes sanguins de la population ont exercé une pression évolutive sur la distribution des génotypes viraux. Cela pourrait expliquer la fréquence des souches P6 (spécifiques du type 1 H) en Afrique, qui présente une incidence élevée d'individus du groupe O Le(a-b-) [77,78]. En Afrique de l'Ouest, le P6 peut représenter 20 à 36% de toutes les infections pédiatriques, avec des preuves de recombinaisons entre les souches bovines et humaines [77]. En Europe, où l'incidence du groupe A est plus élevée, des cas d'infection humaine par le P14 ont été signalés chez des individus du groupe A [73,75].

SARS et ABO

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est causé par le coronavirus du SARS (SARS-CoV), un virus à ARN. La première vague de SRAS de l'hiver 2002-2003 a infecté plus de 8 000 personnes dans le monde, avec un taux de mortalité de 10% [79]. Comme les autres coronavirus humains, le SARS-CoV infecte l'épithélium des muqueuses, provoquant une maladie respiratoire aiguë souvent accompagnée d'une gastro-entérite.

Lors d'une épidémie à Hong Kong, il y a eu une association apparente entre la transmission de la maladie et le type ABO [80]. Une étude épidémiologique portant sur des travailleurs hospitaliers ayant contracté le SRAS après avoir été exposés à un seul patient de référence, a montré que la plupart des personnes infectées étaient des personnes n'appartenant pas au groupe O (groupes A, B et AB). Les personnes du groupe O étaient relativement résistantes à l'infection, avec un OR de 0,18 (IC à 95 %, 0,04 à 0,81 ; P = 0,03).

Comme le VIH, le coronavirus est un virus enveloppé qui cible l'hôte via une glycoprotéine d'adhésion virale. La protéine spike (S) du SARS-CoV-1 est une glycoprotéine de 210 à 230 kDa avec 23 sites potentiels de N-glycosylation [79].

L'analyse des glycanes montre une large gamme de structures, y compris des N-glycanes complexes avec 2 à 4 antennes capables de supporter des épitopes ABH [79]. Comme le virus cible les muqueuses respiratoires et gastro-intestinales, il est très probable que la plupart des isolats humains expriment des antigènes ABH sur la protéine S et les GSL de l'enveloppe de l'hôte.
Comme la protéine Env, la protéine S exprimant l'antigène A peut être bloquée par l'anti-A monoclonal et l'anti-A humain [79].
Sur la base d'études épidémiologiques et in vitro, Guillon et al. ont émis l'hypothèse que les individus du groupe O sont plus résistants au SARS-CoV-1 en raison des anticorps ABO et pourraient réduire le taux d'infection dans toute la population [79].

Le degré de protection, cependant, peut être influencé par le titre d'anticorps ABO, le statut de sécréteur et l'incidence du groupe O dans la population. Des études sur l'anti-A humain ont montré un blocage efficace uniquement avec l'anti-A de titre supérieur (1/256) ; l'anti-A de titre inférieur était inefficace [79].

Cette dernière conclusion a des implications pour les individus des pays industrialisés, qui ont tendance à avoir des titres ABO faibles [81]. Un phénotype non sécréteur annulerait également la neutralisation virale, puisque le virus transmis par un non sécréteur n'a pas d'expression ABH.

Influenza et Parainfluenza Virus

Le virus de la grippe est un orthomyxovirus à ARN simple brin enveloppé [82]. La grippe est une infection des voies respiratoires supérieures très contagieuse qui provoque de la fièvre, des maux de gorge, de la toux, des myalgies, des maux de tête et de la fatigue. Les infections graves peuvent être compliquées par une pneumonie virale primaire ou bactérienne secondaire, une myocardite, une encéphalite, le syndrome de Reye et le syndrome de Guillain-Barré.

Les souches du virus de la grippe A sont responsables de la plupart des pandémies, notamment la grippe espagnole de 1918 et l'épidémie de H5N1 de 2009. Des études épidémiologiques portant sur de grandes épidémies ont montré que les infections graves se propagent souvent au sein des familles [83]. Bien que cela puisse être attribué à des conditions sociales et environnementales communes, l'apparition de cas chez des membres de la famille séparés par le temps et l'espace laisse entrevoir des facteurs génétiques héréditaires [83,84].

Suite à la pandémie de 2009, l'Organisation Mondiale de la Santé a parrainé une revue systématique de la littérature afin d'identifier les facteurs d'accueil potentiels de la grippe, y compris le phénotype ABO [83]. Treize études sur l'impact de l'hôte ABO et de l'infection grippale ont été publiées entre 1962 et 1977. Nombre de ces études étaient axées sur le rôle protecteur possible des anticorps ABO. Quasiment toutes les études étaient observationnelles, impliquant différentes souches de virus de la grippe et des critères diagnostiques pour l'infection (cliniques ou sérologiques).

En outre, le typage ABO a souvent été déduit en utilisant des échantillons de sérum stockés [85]. Comme l'ont noté Horby et ses collaborateurs, « les données sont cohérentes », différentes études faisant état d'un risque accru d'infection grippale avec les groupes sanguins O, A et B [83]. Parmi les facteurs de confusion significatifs, on peut citer les expositions successives à des souches de virus de la grippe identiques ou similaires, avec développement d'une immunité humorale, qui pourrait masquer l'impact des facteurs génétiques de l'hôte [85]. Une seule étude plus ancienne a révélé un risque accru de maladie virale respiratoire, en général, chez les personnes atteintes

de Se+ [86]. L'incidence de Le(b+) chez les patients atteints d'une infection par le virus de la grippe A ou B était de 86%, contre une incidence de 72% chez les témoins.

Anticorps naturels protecteurs

Les anticorps naturels humains dirigés contre les antigènes glucidiques des mammifères sont des éléments participant à la protection contre les infections.

Ces anticorps humains dirigés contre les antigènes glucidiques de mammifères (MCA) sont des anticorps naturels produits en continu contre les antigènes glucidiques bactériens, et se liant aux antigènes glucidiques chez les mammifères autres que les humains.

Trois des anticorps anti-MCA importants sont les anticorps anti-Gal, anti-Neu5Gc et anti-Forssman se liant respectivement aux ligands épitope α-gal, Neu5Gc et Forssman-antigène[87].

Les glycanes des virus enveloppés produits dans des cellules de mammifères non humains étant synthétisés par la machinerie de glycosylation de l'hôte, ces virus présentent sur leur enveloppe au moins un de ces MCA.

L'épitope α-gal

Cet épitope est synthétisé chez les mammifères non primates, les lémuriens et les singes du Nouveau Monde. En conséquence, les virus à enveloppe zoonotique produits chez ces mammifères présentent de multiples épitopes α-gal sur leurs glycanes[88].
Cet épitope est absent chez les singes et les humains de l'Ancien Monde, qui produisent tous des anticorps anti-Gal en grandes quantités.
La liaison d'anticorps anti-Gal dans le sérum humain à des épitopes α-gal sur des virus, induit une destruction et une neutralisation des virus par l'intermédiaire du complément[88].

Du fait de l'activité virolytique de l'anti-Gal, il est suggéré que ces anticorps jouent un rôle protecteur contre les virus zoonotiques produits chez les mammifères capables de synthétiser les épitopes α-gal[88].

Neu5Ac et Neu5Gc

Ces épitopes sont synthétisés chez les singes, ainsi que chez de nombreux mammifères non primates. L'absence de Neu5Gc chez l'homme implique que le gène codant l'enzyme CMAH hydroxylant Neu5Ac en Neu5Gc, a été accidentellement inactivé chez les hominines après la séparation des ancêtres du chimpanzé[89].

La production observée d'anticorps anti-Neu5c naturels chez l'homme suggère que, tout comme l'activité protectrice de l'anti-Gal, l'anti-Neu5Gc pourrait protéger contre les virus zoonotiques présentant Neu5Gc.

L'absence de Neu5Gc chez divers mammifères (par exemple le furet, cachalot, phoque et singes du Nouveau-Monde) suggère en outre que la perte accidentelle de Neu5Gc et la production consécutive de l'anticorps naturel anti-Neu5Gc, ont induit un processus de sélection qui a contribué à la prévention de l'extinction d'un certain nombre d'espèces de mammifères.

L'anticorps anti-Forssman

Cet anticorps est produit chez l'homme contre un glycolipide qui est synthétisé dans une variété d'espèces de mammifères de différentes lignées et chez des vertébrés non mammifères. La détection de cet antigène sur l'enveloppe de virus naissant à partir de cellules hôtes synthétisant cet antigène, suggère que l'anticorps anti-Forssman peut contribuer à la protection contre les virus zoonotiques[90].

Des mutations accidentelles qui ont conduit à l'élimination de l'antigène Forssman chez quelques descendants d'espèces synthétisant cet antigène et la production consécutive de l'anticorps anti-Forssman naturel, pourraient entraîner la survie de ces descendants dans des épidémies virales.

Ces mutations accidentelles conduisent également à la conversion évolutive d'une espèce de Forssman positive à Forssman négatif, phénomène analogue à la conversion des primates ancestraux de l'Ancien Monde du phénotype α-gal positif au phénotype α-gal négatif, et des hominines ancestraux du phénotype Neu5Gc positif au phénotype Neu5Gc négatif.

Le scénario d'inactivation accidentelle d'un gène de glycosyltransférase, de perte de l'antigène glucidique correspondant et de la production ultérieure d'un anticorps naturel contre l'antigène glucidique perdu, est démontré dans l'exemple actuel d'individus de Phénotype Bombay qui représentent <0,001% des humains. Ces individus n'ont pas la capacité de synthétiser l'antigène H.

En raison de mutations accidentelles inactivant le gène H-transférase FUT1, entraînant la production d'anticorps anti-H naturel contre l'antigène H perdu, on suppose que l'anticorps anti-H naturel, en plus des anticorps anti-groupes sanguins A et B produits chez les individus du groupe sanguin Bombay, pourrait les protéger contre de futures épidémies virales mortelles. En effet, tout virus enveloppé produit chez la plupart des humains (non- Bombay) portera au moins un des antigènes ABH.

En conclusion, les anticorps anti-MCA peuvent jouer un rôle protecteur important contre de futures infections par des virus zoonotiques présentant des épitopes α-gal, Neu5Gc ou Forssman-antigène.

III. Étude analytique observationnelle entre phénotype ABO et SARS-COV2.

1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de tester l'hypothèse selon laquelle les niveaux naturels d'anticorps anti-A pourraient être plus faible chez les patients ayant contracté la Covid-19 par rapport aux sujets témoins.

Cette différence de titre d'anticorps pourrait être un facteur explicatif de la différence d'infection constatée en fonction des groupes sanguins ABO.

Critère principal : Observation des titres d'anticorps anti-A plus élevés chez les sujets sains par rapport aux sujets malades et/ou convalescent.

Critère secondaire : Observation d'une répartition des phénotypes ABO différents entre les sujets sains et malades et/ou convalescent.

2. Caractéristiques des cohortes

Cette étude a été menée en deux temps en étudiant les caractéristiques de deux cohortes différentes.

Première cohorte : patient « malade »

La première cohorte a été étudiée durant la première vague épidémique en France entre janvier 2020 et juin 2020 à l'EFS Marseille Baille.
Cette cohorte contenait initialement des patients symptomatiques suspects d'être atteints de la Covid-19 et pour lesquels une demande d'examen immuno-hématologique a été faite dans la région PACA.

Pour rappel du contexte, les tests RT-PCR SARS-CoV-2 n'étaient pas disponibles pour l'hôpital à ce moment de l'épidémie.

Nous avons ensuite sélectionné uniquement les patients provenant des services d'urgences et de réanimation.

Le phénotype ABO de chaque patient a été déterminé avec nos analyses de routine ou a été collecté depuis la base de données de l'établissement français du sang.

Les caractéristiques de cette cohorte sont résumées dans la table 2.

Table 2. Caractéristiques de la cohorte « malade »

Variable	Effectif (N)
Sexe	
Homme	73
Femme	60
	Années
Age	
Moyenne	64,2
Médiane	67,5

Nous retrouvons pour cette cohorte un rapport homme/femme proche de 1:1, ainsi qu'une moyenne d'âge aux alentours de 64 ans.
Ces caractéristiques sont cohérentes avec les données de la littérature.

En résumé : cette cohorte représente une cohorte de patients « malades » au moment de l'analyse des titres d'anticorps du système ABO.

Deuxième cohorte : patients « convalescents »

Une deuxième cohorte provenant de donneurs de sang volontaires de la région PACA a été sélectionnée à partir des résultats de sérologie IgG SARS-CoV-2. (*Cf. Matériel et méthode).*

Les patients qui ont une sérologie IgG positifs et convalescents ont été considéré comme des patients ayant contractés le SARS-CoV-2.

Nous avons retenu uniquement les patients présentant un titre supérieur ou égal à 40 pour établir la cohorte « convalescent ».

Les caractéristiques de cette cohorte sont résumées dans la table 3.

Table 3. Caractéristiques de la cohorte « Convalescente »

Variable	Effectif (N)
Sexe	
Homme	150
Femme	58
	Années
Age	
Moyenne	38,6
Médiane	35,5

On observe pour cette cohorte de patients « convalescents » un rapport homme/femme aux alentours de 3 : 1 et une moyenne d'âge de cette population de 39 ans.

En résumé : Une deuxième cohorte de patients « à distance » de la maladie dite « convalescente »

Troisième cohorte : Groupe Témoin

Un groupe contrôle (n=404) a été constitué à partir de donneurs de sang volontaires pour lesquels la sérologie SARS-CoV-2 est négative ainsi qu'une absence de symptômes (recueil à partir d'un questionnaire).

Les caractéristiques du groupe témoin sont résumées dans la table 4.

Table 4. Caractéristiques de la cohorte « Témoin »

Variable	Effectif (N)
Sexe	
Homme	193
Femme	211
	Années
Age	
Moyenne	42
Médiane	43

On observe pour cette cohorte « témoin » un rapport homme/femme aux alentours de 1 : 1 et une moyenne d'âge de cette population de 42 ans.

3. Matériel et méthode

Réalisation du typage ABO

Les typages ABO sont réalisés sur automate QwalysEVO (Diagast, Lille, France) selon les recommandations fournisseurs.

Le titrage des anticorps anti-A et anti-B en IgM ou IgG

Il s'agit de la combinaison de 2 titrages d'anticorps (anti-A et/ou anti-B) réalisés manuellement à partir de dilutions géométriques de raison 2 en :

- Technique d'agglutination directe sur support filtration neutre qui représente le reflet des anticorps naturels (IgM)
- Technique TIA sur support filtration AGH spécifique anti-IgG qui représente le reflet des anticorps immuns ou stimulés (IgG)

<u>Technique d'agglutination directe sur support filtration neutre (Ortho)</u>

Son principe repose sur l'agglutination en support filtration neutre contenant des microbilles de verre et un réactif (solution tampon avec de l'albumine bovine, des potentialisateurs macromoléculaires, de l'azide de sodium à 0,1 % et de l'EDTA à 0,01 M). Toutes les étapes techniques sont manuelles.

Des dilutions géométriques de raison 2 en solution saline à 0,9% sont préparées à partir du plasma ou sérum du sujet à tester (un volume minimal de 500µL est nécessaire). Chaque dilution est mise en contact dans la colonne avec les hématies tests porteuses de l'antigène correspondant à l'anticorps à titrer 15 min à 20°C. Après centrifugation de la cassette, les hématies agglutinées sont retenues par les microbilles de verre et les hématies non agglutinées sédimentent au fond de la colonne.
Le titre de l'anticorps est l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction d'agglutination 1+ visible à l'œil nu.

Figure 2 : Exemple d'agglutination directe sur support filtration neutre (Ortho)



Technique TIA sur support filtration AGH spécifique anti-IgG

Le principe de cette méthode repose sur le test indirect à l'antiglobuline anti-IgG en support filtration. Toutes les étapes techniques sont manuelles.
Des dilutions géométriques de raison 2 en solution saline à 0,9% sont préparées à partir du plasma ou sérum du sujet à tester (un volume minimal de 500µL est nécessaire).

Chaque dilution est incubée en présence de solution de basse force ionique 15 min à 37°C avec les hématies tests porteuses de l'antigène correspondant à l'anticorps à titrer. L'antiglobuline anti-IgG est présente dans le support filtration. Le titre de l'anticorps est l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction d'agglutination 1+ visible à l'œil nu.

Figure 3 : Exemple de technique TIA sur support filtration AGH spécifique anti-IgG



Réactifs utilisés pour l'étude

- Support filtration BIORAD® (référence 50540): les cartes ID Coombs Anti-IgG dont 6 microtubes contenant de l'antiglobuline anti-IgG (de lapin) incluse dans le gel
- Support filtration Neutre Ortho Biovue® (référence 707680) : les cartes sont composées de 6 colonnes contenant de l'albumine bovine, des potentialisateurs macromoléculaires, de l'azide de sodium à 0,1 % (m/v) et de l'acide étyhlène-diamine-tétra-acétique à 0,01M (EDTA) comme conservateurs.
- Hématies A1, B et à 5% en solution de conservation (référence HSR03/HSR04-)
- Solution NaCl à 0,9%-Solution basse force ionique Liss Diagast®

L'un des objectifs de l'étude est de comparer le taux des anticorps anti-A et anti-B entre des populations atteintes du SARS-CoV-2 et une population saine.

Ces populations ont donc été classées en plusieurs groupes en fonction du taux d'anticorps retrouvés selon la règle suivante :

- Faible taux : Si le titrage est < 16 (IgM et IgG)
- Taux moyen : Si l'un des titres (IgM ou IgG) est >16 et <64
- Taux élevé : Si l'un des titres (IgM ou IgG) est >64
- Taux très élevé : Si les deux titres (IgM et IgG) sont > 64

Ces différents groupes ont été conçus à partir des données d'un consensus international[91] sur les valeurs de titre d'anticorps considérées comme critiques :

- >1/64 pour les IgM
- >1/256 pour les IgG

Détection des IgG anti-SARS-CoV-2

La détection ELISA des IgG spécifiques du SARS-CoV-2 a été réalisée à l'aide du test ELISA SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Lubeck, Allemagne) ciblant la sous-unité S1 de la protéine S (spike) qui inclut le domaine RBD. Les tests sérologiques ont été réalisés conformément aux instructions du fabricant. Pour chaque échantillon, nous avons calculé le rapport DO (densité optique) de l'échantillon/DO cut-off. Un résultat était considéré comme positif si le rapport échantillon était ≥ 1,1.

Titrage des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2

Tous les échantillons réactifs dont les résultats ELISA étaient positifs ou indéterminés, ont été testés à l'aide d'un test de neutralisation virale (TNV), comme décrit précédemment pour le titrage des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2. Tous les échantillons ont été testés en double pour toutes les dilutions (1:10 à 1:160) et considérés comme positifs pour un titre supérieur à 40.

4. Statistiques

Comparaison de la répartition des phénotypes ABO entre les populations

- Observationnelle : différence observée dans le pourcentage de répartition des groupes sanguins entre une cohorte de patient (cohorte « malade » ou « convalescent ») et le groupe contrôle.

- Statistique : au moyen d'un test Chi² entre une cohorte de patient (cohorte « malade » ou « convalescent ») et le groupe contrôle.

Comparaison de la répartition des titres d'anticorps du système ABO entre les populations

La différence de niveau d'anticorps ABO anti-A et/ou anti-B a été comparée entre une cohorte de patients (groupe « malade » ou groupe « convalescent) et le groupe contrôle au moyen d'un test Chi².

5. Résultats

Répartition du phénotype ABO au sein des différentes cohortes

Répartition ABO pour la cohorte « malade » (table 5 et 6)

Table 5. Analyse observationnelle de la répartition des phénotypes ABO de la cohorte « malade » et de la cohorte « Témoin »

	Cohorte « malade »		Cohorte « témoin »		
Groupe ABO	N	%	N	%	Différence (%)
A	61	45,86	167	41,33	4,52
AB	3	2,25	14	3,46	- 1,2
B	19	14,28	50	12,37	1,9
O	50	37,59	173	42,82	- 5,22
Total	133	100	404	100	

Deux tendances principales se dégagent de l'analyse observationnelle :

- Plus de patients de phénotype A au sein de la cohorte malade : 4,5% en plus
- Moins de patients de phénotype O au sein de la cohorte malade = 5% en moins

Table 6. Analyse statistique de la répartition des phénotypes ABO de la cohorte « malade » et de la cohorte « témoin »

	Groupe A	Non-A	p-value	< 0,05 = *
Malade	61	72	0,359	
Témoin	167	237		
	Groupe B	Non-B	p-value	< 0,05 = *
Malade	19	114	0,57	
Témoin	50	354		
	Groupe O	Non-O	p-value	< 0,05 = *
Malade	50	83	0,29	
Témoin	173	231		
	Groupe AB	Non-AB		
Malade	3	130	NR	
Témoin	14	390		

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif. Certaines cases des effectifs attendus sont inférieures à 5. Les conditions de validité du Chi2 ne sont pas remplies.

Répartition ABO pour la cohorte « convalescente » (table 7 et 8)

Table 7. Analyse observationnelle de la répartition des phénotypes ABO de la cohorte « convalescent » et de la cohorte « témoin »

	Cohorte « convalescent »		Cohorte « témoin »		
Groupe ABO	N	%	N	%	Différence (%)
A	106	50,9	167	41,3	9,6
AB	11	5,3	14	3,5	1,8
B	12	5,8	50	12,4	-6,6
O	79	38	173	42,8	-4,8
Total	208	100	404	100	

Trois tendances principales se dégagent de l'analyse observationnelle :

- Plus de patients de phénotype A au sein de la cohorte convalescente : 9,6% en plus
- Moins de patients de phénotype O au sein de la cohorte malade = 5% en moins
- Moins de patients de phénotype B au sein de la cohorte malade = 6,6% en moins

A l'exception du phénotype B, ces tendances sont les mêmes que celles observées lors de l'analyse observationnelle pour la cohorte « malade ».

Table 8. Analyse statistique de la répartition des phénotypes ABO de la cohorte « convalescent » et de la cohorte « témoin »

	Groupe A	Non-A	p-value	< 0,05 = *
Convalescent	106	102	0,02	*
Témoin	167	237		
	Groupe B	Non-B	p-value	< 0,05 = *
Convalescent	12	196	0,01	*
Témoin	50	354		
	Groupe O	Non-O	p-value	< 0,05 = *
Convalescent	79	129	0,24	
Témoin	173	231		
	Groupe AB	Non-AB		
Convalescent	11	197	NR	
Témoin	14	390		

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif. Certaines cases des effectifs attendus sont inférieures à 5. Les conditions de validité du Chi2 ne sont pas remplies.

Le test du Chi2 tend à montrer l'existence d'un lien statistique entre « être de phénotype A ou B » et « avoir le statut de convalescent ».

Cependant aucun lien statistique n'a pu être trouvé concernant le phénotype O et le statut de « convalescent ».

Résultats de la répartition des titres d'anticorps du système ABO en fonction de la cohorte

Cohorte « malade » - Résultats selon le critère : « titre très élevé ou non » (table 9, 10)

Table 9. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-A entre la cohorte « malade » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre « très élevé » ou non « très élevé »

	Cohorte	Effectif titre « très élevé »	Effectif titre non « très élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe B	Malade	0	19	NR	NR	
	Témoin	5	45			
Groupe O	Malade	12	38	4,23	0,03	*
	Témoin	69	104			
Groupe O+B	Malade	12	57	6,32	0,01	*
	Témoin	74	149			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif Les conditions de validité du Chi2 ne sont pas remplies. Échantillon trop faible.

Table 10. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-B entre la cohorte « malade » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre « très élevé » ou non « très élevé »

	Cohorte	Effectif titre « très élevé »	Effectif titre non « très élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe A	Malade	2	59	NR	NR	
	Témoin	5	169			
Groupe O	Malade	9	41	2,36	0,12	
	Témoin	50	123			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif. Les conditions de validité du Chi2 ne sont pas remplies. Échantillon trop faible.

Cohorte « malade » - Résultats selon le critère : « titre élevé ou non » (table 11, 12)

Table 11. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-A entre la cohorte « malade » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre élevé ou non élevé

	Cohorte	Effectif titre « élevé »	Effectif titre non « élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe B	Malade	1	18	NR	NR	
	Témoin	7	43			
Groupe O	Malade	23	27	4,64	0,03	*
	Témoin	109	64			
Groupe O+B	Malade	24	45	6,27	0,01	*
	Témoin	116	107			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif.

Table 12. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-B entre la cohorte « malade » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre élevé ou non élevé

	Cohorte	Effectif titre « élevé »	Effectif titre « non élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe A	Malade	8	53	NR	NR	
	Témoin	7	160			
Groupe O	Malade	21	29	0,45	0,50	
	Témoin	82	91			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif.

- Description des résultats :

- Existence d'un lien statistique pour les patients de groupe O entre le statut « malade » et « avoir des anticorps anti-A de titre élevé ou très élevé »
- Pour le groupe O : les résultats sont en faveur de taux d'anticorps anti-A élevés plus faible chez les individus malades que chez les individus sains.
- Population étudiée trop faible pour le groupe A ne permettant pas d'interpréter les résultats du test Chi2
- Absence de lien retrouvé pour les autres groupes sanguins.

Cohorte « convalescent » - Résultats selon le critère : « titre très élevé ou non » (table 13, 14)

Table 13. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-A entre la cohorte « convalescent » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre « très élevé » ou non « très élevé »

	Cohorte	Effectif titre « très élevé »	Effectif titre non « très élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe B	Convalescent	1	11	NR	NR	
	Témoin	5	45			
Groupe O	Convalescent	41	28	7,29	<0,01	*
	Témoin	69	104			
Groupe O+B	Convalescent	42	39	8,77	<0,01	*
	Témoin	74	149			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif.

Table 14. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-B entre la cohorte « convalescent » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre « très élevé » ou non « très élevé »

	Cohorte	Effectif titre « très élevé »	Effectif titre non « très élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe A	Convalescent	2	88	NR	NR	
	Témoin	5	162			
Groupe O	Convalescent	34	35	9,03	<0,01	*
	Témoin	50	123			

Cohorte « convalescent » - Résultats selon le critère : « titre élevé ou non » (table 15, 16)

Table 15. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-A entre la cohorte « convalescent » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre élevé ou non élevé

	Cohorte	Effectif titre « élevé »	Effectif titre non « élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe B	Convalescent	3	9	NR	NR	
	Témoin	7	43			
Groupe O	Convalescent	48	21	0,93	0,33	
	Témoin	109	64			
Groupe O+B	Convalescent	51	30	2,85	0,09	
	Témoin	116	107			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif.

Table 16. Comparaison statistique de la répartition des anticorps anti-B entre la cohorte « convalescent » et la cohorte « témoin », selon le critère : titre élevé ou non élevé

	Cohorte	Effectif titre « élevé »	Effectif titre non « élevé »	Chi2	p-value	< 0,05 = *
Groupe A	Convalescent	2	88	NR	NR	
	Témoin	7	160			
Groupe O	Convalescent	41	28	2,85	0,09	*
	Témoin	82	91			

NR : Non réalisable en raison de la taille de l'effectif.

- Description des résultats :

- Existence d'un lien statistique pour les patients de groupe O entre le statut « convalescent » et « avoir des anticorps anti-A de titre élevé ou très élevé ».
- Pour le groupe O : les résultats sont en faveur de titres d'anticorps anti-A « élevé » plus élevés chez les individus « convalescent » que chez les individus sains. Ce qui est donc « l'inverse » de ce qui est observé pour la cohorte de patients malades.
- Population étudiée trop faible pour le groupe A ne permettant pas d'interpréter les résultats du test Chi2.
- Absence de lien retrouvé pour les autres groupes sanguins.

Biais de l'étude

Cette étude analytique observationnelle présente certaines limites, la première étant le biais de recrutement de la population malade. En effet la cohorte « malade » a été sélectionnée sur suspicion de la maladie et non sur un test de diagnostic de type RT-PCR. Pour autant, afin de limiter la possibilité de recruter des patients non infectés par le SARS-CoV-2, nous n'avons sélectionné que les patients provenant de réanimation et des urgences.

La deuxième limite est l'effectif du recrutement. La population recrutée pour les cohortes de patients (« malade » et « convalescent ») est trop faible pour certains phénotype ABO, ne permettant pas l'interprétation de certains résultats statistiques pour l'ensemble des phénotypes ABO. Cette limite est rencontrée aussi bien dans l'analyse comparative de la répartition des phénotypes ABO que dans l'analyse comparative des titres d'anticorps anti-ABO. Il serait intéressant de reproduire l'étude à plus grande échelle afin de rechercher si des différences existent également chez les phénotypes non analysables.

Nous identifions une troisième limite liée à la moyenne d'âge de nos cohortes. En effet, la moyenne d'âge de la cohorte « malade » est différente de la moyenne d'âge observée pour la population « convalescent » et la population « témoin ».
On observe un âge moyen aux alentours de 39 ans pour les cohortes « convalescent » et « témoin » tandis que l'âge moyen de la cohorte « malade » est de 64 ans.
La cohorte « malade » est donc composée de patients bien plus âgés que les deux autres cohortes.

Ainsi, la différence d'âge moyen entre la cohorte « malade » et « témoin » pourrait constituer un biais, et expliquer la différence de titre d'anticorps anti-A observée chez les patients de phénotype O. On pourrait donc s'attendre à observer ce même phénomène sur d'autres phénotypes, et pas uniquement sur le taux d'anti-A chez les patients de phénotype O. Cependant ce phénomène n'est pas constaté dans nos résultats.

De plus une étude similaire à la nôtre a éliminé ce risque de biais lié à l'âge[92] en comparant les taux d'iso-hémagglutinine. Ces taux pouvant varier en fonction de l'âge et du sexe, ils ont ajusté les groupes de patients malades et témoins en appliquant une correspondance par score de propension. Ainsi, ils ont constaté que les patients du groupe malade avaient un taux d'iso-hémagglutinine IgM anti-A et/ou B significativement plus faible que les témoins, ce qui suggère que l'âge ne constitue pas un biais analytique.

Enfin, nous observons également une différence au niveau du rapport homme/femme des différentes cohortes. On retrouve un rapport d'environ 3:1 (convalescent) contre

environ 1:1 (malade et témoin). Cependant le sexe n'est pas connu pour influencer les titres d'anticorps naturel anti-ABO, ni la répartition des groupes sanguins. Ainsi cette différence dans la répartition homme/femme ne constitue pas un biais analytique pour cette étude.

6. Discussion

Concernant l'analyse de la répartition des phénotypes ABO, nous avons identifié des associations entre les groupes sanguins et l'infection par le SARS-CoV-2.

L'observation analytique des cohortes de patients (« malade » et « convalescent ») révèle une augmentation de la proportion de phénotype A chez les patients et une diminution de la proportion du phénotype O.

Cette observation est confirmée par une association statistiquement significative entre le phénotype A et l'infection par le SARS-CoV-2 au sein de la cohorte « convalescent ».

Cette association statistique n'a cependant pas été observée au sein de la cohorte « malade ».

Ces résultats sont cohérents avec de nombreuses études[1–15] dans lesquelles les groupes sanguins O étaient significativement moins fréquents chez les patients contaminés par le SARS-CoV-2.

Une méta-analyse étudiant le lien entre groupe sanguin ABO et risque d'infection ou de complications liées au Covid-19, a été réalisée sur un panel d'une vingtaine d'études européennes et chinoises[92].

Leurs résultats suggèrent un risque d'infection plus élevé pour les patients de phénotype A par rapport au phénotype non-A, et un risque d'infection plus faible pour le phénotype O par rapport aux autres phénotypes.

Concernant les effectifs, 16 études sur 29 ont un effectif supérieur à 1000 patients malades. Notre étude se situe donc dans la tranche basse des effectifs, ce qui pourrait

expliquer l'absence de lien statistique au niveau de la répartition des phénotypes ABO entre malades et non malades.

Ces études analysent également le lien entre la répartition ABO et la survenue d'élément de gravité comme le risque d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs, de ventilation mécanique ou encore de mortalité. Cette méta-analyse n'a cependant révélé aucune association significative avec les groupes sanguins lors de l'analyse du risque de survenue d'élément de gravité.

Notre étude n'a cependant pas travaillé sur ces éléments de gravité par manque de donnée, il serait donc intéressant pour de futures études d'intégrer ce type de données.

Concernant la répartition des anticorps anti-ABO, nous avons observé une différence significative dans les titres d'anticorps anti-A entre les patients atteints de Covid-19 et les témoins.

A notre connaissance, une seule étude compare les titres d'anticorps naturels anti-ABO entre une population malade et une population témoin[92].

Ils ont constaté des scores d'agglutination IgM anti-A et anti-B significativement plus faibles chez les patients atteint de la COVID-19 de phénotype O (76,93 contre 88,29, valeur P = 0,034) et des niveaux plus faibles d'anticorps anti-B (24,93 contre 30,40, valeur P = 0,028) et anti-A (28,56 contre 36,50, valeur P = 0,048) chez les patients malades du groupe sanguin A et du groupe sanguin B, respectivement, par rapport aux témoins.

Cependant, notre étude révèle des titres d'anticorps anti-A significativement plus faibles uniquement chez les patients de la cohorte « malade » (*p-value = 0,03*) de phénotype O par rapport au groupe témoin.

Aucune autre association n'a pu être retrouvée dans notre étude avec les autres phénotypes (A, B et AB).

Concernant les effectifs des populations, nous retrouvons dans notre étude un rapport malade/témoins de 1:4 (133 malades pour 404 témoins) alors que l'étude de Deleers et al. possède un rapport proche de 1:1 (290 malades pour 276 témoins)[92].

De plus, chaque patient symptomatique de l'étude de Deleers et al. a été recruté avec un test naso-pharyngé RT-PCR SARS-CoV-2 positif, ce qui n'est pas le cas de notre étude (*Cf. Matériel et Méthode*).

Par ailleurs, nos méthodes de présentation des résultats sont différentes. Nous avons étudié à la fois le titre des anticorps de type IgG + IgM selon une classification en 4 groupes (*Cf. Matériel et Méthode*).

L'étude de Deleers et al. propose une classification selon un score d'agglutination.
Un score a été attribué pour chaque échantillon en fonction du résultat d'agglutination obtenu selon les règles suivantes : score de 12, 10, 8, 5, 2 ou 0 pour une réaction positive de type 4+, 3+, 2+, 1+, ± et négative pour différents niveaux de dilution.

Ces différents éléments pourraient expliquer les différences retrouvées avec notre étude. Toutefois, nos résultats restent cohérents avec notre hypothèse initiale et vont dans le sens d'une action protectrice de ces anticorps anti-A avec des titres élevés.

Ainsi, nos résultats suggèrent fortement que l'effet protecteur prédit pour ces anticorps par le modèle décrit par Guillon et al. ne pourrait être atteint que lorsque les niveaux d'anticorps sont suffisamment élevés[16].

D'autre part, nous retrouvons des titres d'anticorps « très élevés » significativement plus important chez les patients de la cohorte « convalescente » de phénotype O par rapport au groupe témoin (*p-value < 0,01*).

Cette différence observée en comparaison à la cohorte « malade » pourrait être le reflet d'une stimulation immunitaire causée par l'infection par le SARS-CoV-2 et renforce l'hypothèse d'un effet protecteur de ces anticorps anti-A pour le SARS-CoV-2.

Il est à noter que notre étude se concentre sur les titres d'anticorps anti-ABO de type IgM et IgG au niveau du plasma des échantillons de patient. Nous interprétons donc des résultats d'anticorps naturels au niveau de la circulation générale.

Cependant, le virus SARS-CoV-2 n'est pas connu pour se retrouver dans la circulation générale mais au niveau de l'épithélium de l'appareil respiratoire. Or, ce sont les IgA qui prédominent au niveau des muqueuses, où elles sont majoritairement sécrétées sous forme d'Ig sécrétoire. Par conséquent, les anticorps anti-ABO de type IgA seraient les plus susceptibles de lutter contre l'infection virale.

Néanmoins, la conception de notre étude ne permettait pas d'étudier les anticorps de type IgA au niveau des muqueuses respiratoires.
On peut toutefois supposer que les titres d'anticorps anti-ABO de type IgA présents au niveau de l'épithélium respiratoire, soient corrélés aux titres d'anticorps de nature IgM et IgG dans le plasma.

Des études futures se concentrant sur les IgA permettraient d'approfondir le sujet et de documenter le rôle de ces anticorps de type IgA dans la lutte contre l'infection par le SARS-CoV-2

CONCLUSION

De nombreuses études ayant observé le lien entre les groupes sanguins ABO et la susceptibilité au Covid-19, ont rapporté que les personnes du groupe sanguin O avaient un risque significativement plus faible d'infection par le SARS-CoV-2 [6,93].

L'observation par étude in-vitro du blocage de l'interaction entre la glycoprotéine de la protéine spike (S) du SARS-CoV-1 et sa cible le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [16], ainsi que l'existence du même récepteur[17] entre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2, nous a permis d'émettre l'hypothèse selon laquelle lorsque des titres d'anticorps anti-A et/ou anti-B suffisamment élevés sont présents, ils pourraient offrir un certain degré de protection.

Cette hypothèse a été testée au moyen d'une étude analytique observationnelle, comparant les niveaux d'anticorps naturels anti-A et/ou anti-B chez les patients atteints de Covid-19 ou à distance de la maladie (convalescents) par rapport aux sujets témoins.

Ainsi nous avons pu observer une différence significative dans les titres d'anticorps anti-A entre les patients de phénotype O atteints de Covid-19 ou convalescents, et les témoins. Nos résultats suggèrent que les individus de phénotype O ayant de faibles niveaux d'anticorps naturels anti-A présenteraient un risque plus élevé d'infection par le SARS-CoV-2 et qu'une infection par ce virus stimulerait l'immunité en produisant des anticorps anti-A.

Notre étude n'a cependant pas établi de différence dans les niveaux d'anticorps anti-A pour le phénotype B ainsi que pour les niveaux d'anticorps anti-B pour le phénotype A et O.

En conclusion, nos résultats suggèrent que les anticorps ABO naturels pourraient contribuer à réduire la transmission du virus du SARS-CoV-2, à condition que leurs niveaux soient suffisamment élevés.

À ce jour, cette étude est la première à comparer les taux d'anticorps IgM et IgG du système ABO entre les patients atteints de Covid-19 ou convalescents et une population témoin.

Dans le cas où d'autres études confirmeraient nos résultats, ces éléments seraient susceptibles d'être exploités dans le futur afin de renforcer la protection antivirale innée.

En effet, Les anticorps du système ABO apparaissent à la naissance et sont synthétisés par la stimulation immunitaire du microbiote gastro-intestinal[94]. Cette production d'anticorps varie en fonction de l'âge et de l'état nutritionnel d'un individu[95].

La stimulation de la production d'anticorps ABO par le microbiote intestinal dédié, pourrait augmenter les titres de ces anticorps naturels afin de renforcer le mécanisme naturel de protection contre le SARS-CoV-2, et probablement d'autres coronavirus.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zhao, J. *et al.* Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **73**, 328–331 (2021).
2. Abdollahi, A., Mahmoudi-aliabadi, M., Mehrtash, V., Jafarzadeh, B. & Salehi, M. The Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Vulnerability Association with ABO/Rh Blood Types. *Iran. J. Pathol.* **15**, 156–160 (2020).
3. Aljanobi, G. A., Alhajjaj, A. H., Alkhabbaz, F. L. & Al-Jishi, J. M. The Relationship between ABO Blood Group Type and the COVID-19 Susceptibility in Qatif Central Hospital, Eastern Province, Saudi Arabia: A Retrospective Cohort Study. *Open J. Intern. Med.* **10**, 232 (2020).
4. Boudin, L., Janvier, F., Bylicki, O. & Dutasta, F. ABO blood groups are not associated with risk of acquiring the SARS-CoV-2 infection in young adults. *Haematologica* **105**, 2841–2843 (2020).
5. Dzik, S., Eliason, K., Morris, E. B., Kaufman, R. M. & North, C. M. COVID-19 and ABO blood groups. *Transfusion (Paris)* **60**, 1883–1884 (2020).
6. Ellinghaus, D. *et al.* The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis. 2020.05.31.20114991 (2020) doi:10.1101/2020.05.31.20114991.
7. Gallian, P. *et al.* Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. *Antiviral Res.* **181**, 104880 (2020).
8. Göker, H. *et al.* The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome. *Turk. J. Med. Sci.* (2020) doi:10.3906/sag-2005-395.
9. Latz, C. A. *et al.* Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann. Hematol.* **99**, 2113–2118 (2020).
10. Leaf, R. K., Al-Samkari, H., Brenner, S. K., Gupta, S. & Leaf, D. E. ABO phenotype and death in critically ill patients with COVID-19. *Br. J. Haematol.* **190**, e204–e208 (2020).
11. Shelton, J. F. *et al.* Trans-ethnic analysis reveals genetic and non-genetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. 2020.09.04.20188318 (2020) doi:10.1101/2020.09.04.20188318.
12. Valenti, L. *et al.* Association of ABO blood group and secretor phenotype with severe COVID-19. *Transfusion (Paris)* (2020) doi:10.1111/trf.16130.
13. Wu, Y., Feng, Z., Li, P. & Yu, Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **509**, 220–223 (2020).
14. Zeng, X. *et al.* Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts. 2020.04.15.20063107 (2020) doi:10.1101/2020.04.15.20063107.
15. Zietz, M., Zucker, J. & Tatonetti, N. P. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *medRxiv* (2020) doi:10.1101/2020.04.08.20058073.
16. Guillon, P. *et al.* Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* **18**, 1085–1093 (2008).
17. Ziegler, C. G. K. *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across

Tissues. *Cell* **181**, 1016-1035.e19 (2020).
18. Kumar, S., Maurya, V. K., Prasad, A. K., Bhatt, M. L. B. & Saxena, S. K. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *VirusDisease* **31**, 13–21 (2020).
19. New Study Contributes to Evidence for Potential Association between Blood Group A and Risk of COVID-19 Infection - Hematology.org. https://www.hematology.org:443/newsroom/press-releases/2021/evidence-for-potential-association-between-blood-group-a-and-risk-of-covid-19-infection.
20. Sprogøe, U. *et al.* Minimal variation in anti-A and -B titers among healthy volunteers over time: Implications for the use of out-of-group blood components. *J. Trauma Acute Care Surg.* **82**, S87–S90 (2017).
21. Berséus, O., Boman, K., Nessen, S. C. & Westerberg, L. A. Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion (Paris)* **53 Suppl 1**, 114S-123S (2013).
22. Nicolas, V. *et al.* Rh-RhAG/ankyrin-R, a new interaction site between the membrane bilayer and the red cell skeleton, is impaired by Rh(null)-associated mutation. *J. Biol. Chem.* **278**, 25526–25533 (2003).
23. Danek, A. *et al.* McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann. Neurol.* **50**, 755–764 (2001).
24. Garratty, G. Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfus. Med. Rev.* **14**, 291–301 (2000).
25. Dickey, W., Collins, J. S., Watson, R. G., Sloan, J. M. & Porter, K. G. Secretor status and Helicobacter pylori infection are independent risk factors for gastroduodenal disease. *Gut* **34**, 351–353 (1993).
26. Yamamoto, F., Cid, E., Yamamoto, M. & Blancher, A. ABO research in the modern era of genomics. *Transfus. Med. Rev.* **26**, 103–118 (2012).
27. Moulds, J. M. & Moulds, J. J. Blood group associations with parasites, bacteria, and viruses. *Transfus. Med. Rev.* **14**, 302–311 (2000).
28. Human Blood Groups, 3rd Edition | Wiley. *Wiley.com* https://www.wiley.com/en-us/Human+Blood+Groups%2C+3rd+Edition-p-9781444333244.
29. Arifuzzaman, M. *et al.* Individuals with Le(a+b−) Blood Group Have Increased Susceptibility to Symptomatic Vibrio cholerae O1 Infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **5**, e1413 (2011).
30. Blackwell, C. C. *et al.* Blood group, secretor status and susceptibility to bacterial meningitis. *FEMS Microbiol. Immunol.* **1**, 351–356 (1989).
31. Dasti, J. I., Tareen, A. M., Lugert, R., Zautner, A. E. & Gross, U. Campylobacter jejuni: a brief overview on pathogenicity-associated factors and disease-mediating mechanisms. *Int. J. Med. Microbiol. IJMM* **300**, 205–211 (2010).
32. Poropatich, K. O., Walker, C. L. F. & Black, R. E. Quantifying the Association between Campylobacter Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *J. Health Popul. Nutr.* **28**, 545–552 (2010).
33. Newell, D. G. The ecology of Campylobacter jejuni in avian and human hosts and in the environment. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **6 Suppl 3**, 3S16-20; discussion 3S20-21, 3S53-58 (2002).
34. Ruiz-Palacios, G. M., Cervantes, L. E., Ramos, P., Chavez-Munguia, B. & Newburg, D. S. Campylobacter jejuni binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J. Biol. Chem.* **278**, 14112–14120 (2003).
35. Morrow, A. L. *et al.* Human milk oligosaccharide blood group epitopes and innate immune protection against campylobacter and calicivirus diarrhea in breastfed infants. *Adv.*

Exp. Med. Biol. **554**, 443–446 (2004).
36. Neu, J. & Pammi, M. Necrotizing enterocolitis: The intestinal microbiome, metabolome and inflammatory mediators. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **23**, 400–405 (2018).
37. McGovern, D. P. B. *et al.* Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Hum. Mol. Genet.* **19**, 3468–3476 (2010).
38. Gellatly, S. L. & Hancock, R. E. W. Pseudomonas aeruginosa: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* **67**, 159–173 (2013).
39. Taylor-Cousar, J. L. *et al.* Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of infection and cystic fibrosis lung disease severity. *PloS One* **4**, e4270 (2009).
40. Gilboa-Garber, N., Sudakevitz, D., Sheffi, M., Sela, R. & Levene, C. PA-I and PA-II lectin interactions with the ABO(H) and P blood group glycosphingolipid antigens may contribute to the broad spectrum adherence of Pseudomonas aeruginosa to human tissues in secondary infections. *Glycoconj. J.* **11**, 414–417 (1994).
41. Sudakevitz, D., Levene, C., Sela, R. & Gilboa-Garber, N. Differentiation between human red cells of Pk and p blood types using Pseudomonas aeruginosa PA-I lectin. *Transfusion (Paris)* **36**, 113–116 (1996).
42. Chen, C. P., Song, S. C., Gilboa-Garber, N., Chang, K. S. & Wu, A. M. Studies on the binding site of the galactose-specific agglutinin PA-IL from Pseudomonas aeruginosa. *Glycobiology* **8**, 7–16 (1998).
43. Interactions of the fucose-specific Pseudomonas aeruginosa lectin, PA-IIL, with mammalian glycoconjugates bearing polyvalent Lewis(a) and ABH blood group glycotopes - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762477/.
44. Kuo, K.-C., Kuo, H.-C., Huang, L.-T., Lin, C.-S. & Yang, S.-N. The clinical implications of ABO blood groups in Pseudomonas aeruginosa sepsis in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect. Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi* **46**, 109–114 (2013).
45. Are ABH antigenic determinants on human outer ear canal epithelium responsible for Pseudomonas aeruginosa infections? - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7603694/.
46. Steuer, M. K. *et al.* Ist die durch Pseudomonas aeruginosa induzierte Otitis externa diffusa acuta mit dem Blutgruppen-A-Antigen assoziiert? *Oto-Rhino-Laryngol. Nova* **4**, 76–81 (1994).
47. Steuer, M. K. *et al.* Blood group phenotype determines lectin-mediated adhesion of Pseudomonas aeruginosa to human outer ear canal epithelium. *Zentralblatt Bakteriol. Int. J. Med. Microbiol.* **282**, 287–295 (1995).
48. Role of LecA and LecB lectins in Pseudomonas aeruginosa-induced lung injury and effect of carbohydrate ligands - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237519/.
49. Inhalation with fucose and galactose for treatment ofPseudomonasaeruginosain cystic fibrosis patients - Recherche Google. https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Inhalation+with+fucose+and+galactose+for+treatment+ofPseudomonasaeruginosain+cystic+fibrosis+patients.
50. Mulherin, D., Coffey, M. J., Keogan, M. J., O'Brien, P. & FitzGerald, M. X. Pseudomonas colonization in cystic fibrosis: lack of correlation with secretion of ABO blood group antigens. *Ir. J. Med. Sci.* **159**, 217–218 (1990).
51. Badger, G. F. *et al.* A study of illness in a group of Cleveland families. II. Incidence of the common respiratory diseases. *Am. J. Hyg.* **58**, 31–40 (1953).
52. Streptococci, ABO blood groups, and secretor status - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4893654/.
53. Cooling, L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 801–870 (2015).
54. Surface adhesins of Staphylococcus aureus - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17010697/.

55. Lindahl, M., Jonsson, P. & Mårdh, P. A. Hemagglutination by Staphylococcus aureus. *APMIS* **97**, 175–180 (1989).
56. Hemagglutination by Staphylococcus aureus strains responsible for human bacteremia or bovine mastitis - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8538576/.
57. Telford, D. R. *et al.* The nasopharyngeal bacterial flora in the sudden infant death syndrome. *J. Infect.* **18**, 125–130 (1989).
58. Saadi, A. T. *et al.* Factors enhancing adherence of toxigenic Staphylococcus aureus to epithelial cells and their possible role in sudden infant death syndrome. *Epidemiol. Infect.* **110**, 507–517 (1993).
59. Hong, Y. J. *et al.* Significance of Lewis phenotyping using saliva and gastric tissue: comparison with the Lewis phenotype inferred from Lewis and secretor genotypes. *BioMed Res. Int.* **2014**, 573652 (2014).
60. Veselov, A. I. & Malyshkina, N. V. [Effect of the ABO blood group phenotype on the Staphylococcus aureus bacterial carrier state]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 22–24 (1988).
61. Nurjadi, D., Lependu, J., Kremsner, P. G. & Zanger, P. Staphylococcus aureus throat carriage is associated with ABO-/secretor status. *J. Infect.* **65**, 310–317 (2012).
62. Alleged Causes of the Present-Day World Distribution of the Human Abo Blood Groups | Nature. https://www.nature.com/articles/193444a0.
63. The changes in ABO blood group frequency within a mediaeval English population - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/340834/.
64. Springer, G. F. Blood-group and Forssman antigenic determinants shared between microbes and mammalian cells. *Prog. Allergy* **15**, 9–77 (1971).
65. McPherson, R. A. & Pincus, M. R. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. (Elsevier - Health Sciences Division, 2016).
66. Human Blood Groups, 2nd Edition | Wiley. *Wiley.com* https://www.wiley.com/en-us/Human+Blood+Groups%2C+2nd+Edition-p-9781405140072.
67. Tertti, R., Järvinen, H., Lahesmaa, R., Yli-Kerttula, U. & Toivanen, A. AB0 and Lewis blood groups in reactive arthritis. *Rheumatol. Int.* **12**, 103–105 (1992).
68. Shanker, S. *et al.* Structural Analysis of Determinants of Histo-Blood Group Antigen Binding Specificity in Genogroup I Noroviruses. *J. Virol.* **88**, 6168–6180 (2014).
69. Smyth, D. J. *et al.* FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility and resistance to infection. *Diabetes* **60**, 3081–3084 (2011).
70. Hagbom, M., Sharma, S., Lundgren, O. & Svensson, L. Towards a human rotavirus disease model. *Curr. Opin. Virol.* **2**, 408–418 (2012).
71. Liu, Y. *et al.* Rotavirus VP8*: Phylogeny, Host Range, and Interaction with Histo-Blood Group Antigens. *J. Virol.* **86**, 9899–9910 (2012).
72. Spike Protein VP8* of Human Rotavirus Recognizes Histo-Blood Group Antigens in a Type-Specific Manner | Journal of Virology. https://jvi.asm.org/content/86/9/4833.
73. Hu, L. *et al.* Cell attachment protein VP8* of a human rotavirus specifically interacts with A-type histo-blood group antigen. *Nature* **485**, 256–259 (2012).
74. Yolken, R. H. *et al.* Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J. Clin. Invest.* **90**, 1984–1991 (1992).
75. Yolken, R. H., Ojeh, C., Khatri, I. A., Sajjan, U. & Forstner, J. F. Intestinal mucins inhibit rotavirus replication in an oligosaccharide-dependent manner. *J. Infect. Dis.* **169**, 1002–1006 (1994).
76. Ahmed, T. *et al.* Children with the Le(a+b-) blood group have increased susceptibility to diarrhea caused by enterotoxigenic Escherichia coli expressing colonization factor I group fimbriae. *Infect. Immun.* **77**, 2059–2064 (2009).
77. Nordgren, J. *et al.* Emergence of Unusual G6P[6] Rotaviruses in Children, Burkina

Faso, 2009–2010 - Volume 18, Number 4—April 2012 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. doi:10.3201/eid1804.110973.
78. Armah, G. E. *et al.* Diversity of Rotavirus Strains Circulating in West Africa from 1996 to 2000. *J. Infect. Dis.* **202**, S64–S71 (2010).
79. Guillon, P. *et al.* Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology* **18**, 1085–1093 (2008).
80. Cheng, Y. *et al.* ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA* **293**, 1450–1451 (2005).
81. Mazda, T., Yabe, R., NaThalang, O., Thammavong, T. & Tadokoro, K. Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian, and Thai populations. *Immunohematology* **23**, 38–41 (2007).
82. Carr, S. Seasonal and pandemic influenza: an overview with pediatric focus. *Adv. Pediatr.* **59**, 75–93 (2012).
83. The Role of Host Genetics in Susceptibility to Influenza: A Systematic Review. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033180.
84. Horby, P. *et al.* What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A/H5N1? *Epidemiol. Infect.* **138**, 1550–1558 (2010).
85. Aho, K., Pyhälä, R. & Visakorpi, R. ABO associated genetic determinant in H1N1 influenza. *Tissue Antigens* **16**, 310–313 (1980).
86. Raza, M. W. *et al.* Association between secretor status and respiratory viral illness. *BMJ* **303**, 815–818 (1991).
87. Galili, U. Human Natural Antibodies to Mammalian Carbohydrate Antigens as Unsung Heroes Protecting against Past, Present, and Future Viral Infections. *Antibodies* **9**, 25 (2020).
88. Macher, B. A. & Galili, U. The Galalpha1,3Galbeta1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochim. Biophys. Acta* **1780**, 75–88 (2008).
89. Altman, M. O. & Gagneux, P. Absence of Neu5Gc and Presence of Anti-Neu5Gc Antibodies in Humans—An Evolutionary Perspective. *Front. Immunol.* **10**, (2019).
90. Santos, L. *et al.* Characterization of sheep erythrocyte glycosphingolipids recognized by human anti-Forssman antibodies. *Glycobiology* **30**, 881–894 (2020).
91. Transfusion of apheresis platelets and ABO groups. *Vox Sang.* **88**, 207–221 (2005).
92. Deleers, M. *et al.* Covid-19 and blood groups: ABO antibody levels may also matter. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **104**, 242–249 (2021).
93. Valenti, L. *et al.* Association of ABO blood group and secretor phenotype with severe COVID-19. *Transfusion (Paris)* **60**, 3067–3070 (2020).
94. Cooling, L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 801–870 (2015).
95. Yatsunenko, T. *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* **486**, 222–227 (2012).

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LES SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS, LEURS CARACTERISTIQUES ET LES ANALYSES PERMETTANT DE LES EXPLORER EN ROUTINE 9

FIGURE 2 : EXEMPLE D'AGGLUTINATION DIRECTE SUR SUPPORT FILTRATION NEUTRE (ORTHO) 38

FIGURE 3 : EXEMPLE DE TECHNIQUE TIA SUR SUPPORT FILTRATION AGH SPECIFIQUE ANTI-IGG 39

LISTE DES TABLES

TABLE 1 : LES GENES, LES ANTIGENES ET LES ANTICORPS DU SYSTEME ABO 9

TABLE 2. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE « MALADE » 34

TABLE 3. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE « CONVALESCENTE » 35

TABLE 4. CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE « TEMOIN » 36

TABLE 5. ANALYSE OBSERVATIONNELLE DE LA REPARTITION DES GROUPES ABO DE LA COHORTE « MALADE » ET DE LA COHORTE « TEMOIN » 41

TABLE 6. ANALYSE STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES GROUPES ABO DE LA COHORTE « MALADE » ET DE LA COHORTE « TEMOIN » 42

TABLE 7. ANALYSE OBSERVATIONNELLE DE LA REPARTITION DES GROUPES ABO DE LA COHORTE « MALADE » ET DE LA COHORTE « TEMOIN » 43

TABLE 8. ANALYSE STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES GROUPES ABO DE LA COHORTE « CONVALESCENT » ET DE LA COHORTE « TEMOIN » 44

TABLE 9. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-A ENTRE LA COHORTE « MALADE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE TRES ELEVE OU NON « TRES ELEVE » 45

TABLE 10. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-B ENTRE LA COHORTE « MALADE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE TRES ELEVE OU NON « TRES ELEVE » 45

TABLE 11. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-A ENTRE LA COHORTE « MALADE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE ELEVE OU NON ELEVE 46

TABLE 12. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-B ENTRE LA COHORTE « MALADE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE ELEVE OU NON « ELEVE » 46

TABLE 13. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-A ENTRE LA COHORTE « CONVALESCENTE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE « TRES ELEVE » OU NON « TRES ELEVE » 47

TABLE 14. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-B ENTRE LA COHORTE « CONVALESCENTE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE « TRES ELEVE » OU NON « TRES ELEVE » 48

TABLE 15. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-A ENTRE LA COHORTE « CONVALESCENTE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE « ELEVE » OU NON « ELEVE » 48

TABLE 16. COMPARAISON STATISTIQUE DE LA REPARTITION DES ANTICORPS ANTI-B ENTRE LA COHORTE « CONVALESCENTE » ET LA COHORTE TEMOIN, SELON LE CRITERE : TITRE « ELEVE » OU NON « ELEVE » 49

RESUME

Contexte :

De nombreuses études ont constaté que la susceptibilité à la Covid-19 est associée au groupe sanguin ABO. En effet les individus de phénotype O semblent être moins à risque d'infection. Cependant, le mécanisme sous-jacent n'a pas été élucidé.

Objectifs :

Nous avons voulu tester l'hypothèse selon laquelle les patients atteints de Covid-19 pourraient avoir des taux d'anticorps ABO plus faibles que les individus non infectés, car ils pourraient offrir un certain degré de protection.

Méthode :

Nous avons recruté 133 patients atteints de Covid-19, 208 patients à distance de la maladie (convalescents) et 404 témoins asymptomatiques pour comparer leurs niveaux d'anticorps naturels de type IgG et IgM, du groupe sanguin ABO.

Résultats :

Nous avons pu observer une différence significative dans les titres d'anticorps anti-A entre les patients de phénotype O atteints de Covid-19 ou convalescents et les témoins.

En effet notre étude permet de constater des titres d'anticorps significativement plus faibles chez les patients de la cohorte « malade » (*p-value = 0,03*) de phénotype O par rapport au groupe témoin, et des titres d'anticorps « très élevés » significativement plus importants chez les patients de la cohorte « convalescente » de phénotype O par rapport au groupe témoin (*p-value <0,01*).

Notre étude n'a cependant pas établi de différence dans les niveaux d'anticorps anti-A pour le phénotype B ainsi que pour les niveaux d'anticorps anti-B pour le phénotype A et O.

Conclusion :

Nos résultats suggèrent que les individus de phénotype O ayant de faibles niveaux d'anticorps naturels anti-A présenteraient un risque plus élevé d'infection par le SARS-CoV-2 et qu'une infection par ce virus pourrait éventuellement stimuler l'immunité en augmentant la production des anticorps naturels anti-A.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre