

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
Département de Pharmacie
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب

تيزي وزو

ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵔⵉⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵙⵓⵍⵏⵉⵙⵜ

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement

Le : 26 juillet 2021

Sous le Thème

Recherche d'Agglutinines Irrégulières chez Les femmes enceintes au niveau du laboratoire d'Hémobiologie ; CHU TIZI-OUZOU

Réalisé par :

M^{elle} NAIT CHERIF Nora
M^{elle} OULDBRAHAM Nabila
M^{elle} REZGUI Cyria
M^{elle} SAIDENE Cylia

Encadrées par :

Promotrice : Dr SI SMAIL Nedjma
Co-promoteur : Pr TIBICHE Arezki

Membres du jury :

Dr. KESSAL.F	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr. SI SMAIL.N	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Pr. TIBICHE.A	MCA	Faculté de Médecine	UMMTO	Co-promoteur
Dr ARBANIS	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr BERDOUS.F	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

On tient tout d'abord, à remercier **Docteur SI SMAIL Nedjma**, Maître assistante et cheffe de service d'Hémodiagnostic-Transfusion sanguine au CHU de Tizi-Ouzou. On la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour ses conseils, ses encouragements, son orientation et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire

Puisse ce travail, être à la hauteur de vos attentes. Veuillez accepter, Chère Maître, l'expression de notre profond respect.

On remercie aussi sincèrement, **Professeur TIBICHE Arezki**, chef de service de la médecine épidémiologie et préventive, d'avoir accepté d'encadrer ce travail, malgré ses multiples occupations, pour ses grandes qualités humaines et professionnelles et pour ses conseils.

A Dr KESSAL Fatma, présidente de Jury

Nous sommes privilégiées et particulièrement fières de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Recevez l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Aux examinateurs ; Dr ARBANIS, Dr BERDOUS.F

Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous avez consacré à la lecture de notre travail et pour le plus que vous apportez en l'examinant.

Nous tenons à remercier aussi toute l'équipe du laboratoire d'hémodiagnostic. Votre aide était précieuse.

On remercie également tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques nous ont permis de mener à bien notre travail.



Je dédie ce modeste travail

A ma chère МАМАН

Qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, sa bienveillance, ses sacrifices et ses précieux conseils. Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

A la mémoire de mon cher ПАПА

Qui aurait bien voulu voir cet instant, et assister à la réussite de sa fille qui a tant grandi, j'espère que tu sois fière de moi là où tu es.

A mes chères sœurs Tassadit et Sarah et leurs maris

*Qui étaient toujours présents pour moi et qui m'ont toujours soutenu et encouragé
Merci pour votre gentillesse, votre amour et votre écoute,
Avec tout mon amour.*

A tonton МАКНЛОУФ

Qui était toujours à mes côtés, de par son aide, son soutien, ses précieux conseils et ses encouragements. Je ne te remercierai jamais assez pour tous ce que tu as fait pour moi.

A ma très chère sœur Lisa

Ma complice et ma moitié, celle qui a toujours été là pour moi dans les moments les plus difficiles, qui m'encourage et m'aide à atteindre mes objectifs et réaliser mes rêves. Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'Amour et de tendresse envers toi; je te souhaite un avenir radieux plein de réussite.

A mes deux princesses Amelia et Elena

Qui procurent la joie et le bonheur pour toute la famille.

A ma chère cousine Thinkhinane

Ma sœur et ma confidente, celle qui était toujours à l'écoute malgré les distances. Merci pour tes encouragements, pour ton soutien et tes précieux conseils.

A ma tante ДАНБИЯ et ses enfants

Merci pour votre amour, votre soutien et votre encouragement durant tout mon parcours.

A mon oncle ОУАЛИ

Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

A mes amies surtout Nora, Cylia et Nabila

Merci pour votre gentillesse et générosité et pour les bons moments qu'on a passé ensemble.

A tous ceux qui ont eu et qui ont confiance en moi. A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

CYRIA

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mon cher papa, qui m'a toujours fait confiance, m'a soutenu et a encouragé, je t'en suis et serais éternellement reconnaissante pour tous les sacrifices que tu avais fait pour nous. Ta « bibiche » est aujourd'hui docteur, j'espère que tu sois fière de moi là où tu es.

A ma maman, ma raison de vivre, celle qui a sacrifié pour que ses enfants grandissent et prospèrent, qui a trimé sans relâche, malgré les difficultés de la vie, au bien-être de ses enfants, merci pour tes prières, ton soutien dans les moments difficiles, pour ton courage et ta patience. Que dieu te protège et te garde pour moi, Je t'aime.

A la mémoire de ma tendre grand-mère, Puisse Dieu t'avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour ton âme.

A mes très chères sœurs, qui révèlent tout ce qu'il y a de mieux en moi : Tassadit, Dalila, Dehbia, Malika, Chabha, Zaina et leurs maris : Mohand, Salah, AHCEN, Ali, Karim, et Nour.

A mes deux piliers, mes frères : Hmimi et Djamel et sa femme Nadia. Pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études.

A mes nièces et neveux, Aksil, Maria, Mathys, Cylia, Thamila et Thiziri, Ghiles, Kouceila, Sarah, et Ayla.

Soyez assurés de ma gratitude et de ma sincère reconnaissance pour le soutien moral et matériel que vous m'avez généreusement offert.

A mon équipe : Cyria, Nora et Cylia.

A mes très chère copines Sarah et Siham et tous mes amis.

A toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours et qui m'ont soutenue, de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

OULD BRAHAM NABILA

Je dédie ce travail ;

À mes « *CHERS PARENTS* »

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accordez santé, bonheur et longue vie.

À mes *CHERS frères « Kamel, Sofiane » et leurs femmes*

Pour leurs amours, leurs confiances, leurs conseils ainsi que leurs soutiens inconditionnels qui m'a permis d'avancer dans mes études, que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

À mes *CHERES sœurs « Karima, Kahina, Souhila »*

Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'Amour et de tendresse envers vous ; je vous souhaite un avenir radieux plein de réussite.

A mes adorales nièces : *Jura, Fany et Nesrine*

Qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille

A toi *Nordine,*

Malgré la distance, tu as toujours été là pour moi dans les bons comme dans les pires moments.

A tous mes amis(es) et ma cousine « *Ghania* »

Ma deuxième famille, merci pour votre amour et votre encouragement.

*Et surtout a **Nabila, Cyria et Nora,** mon équipe*

CYLIA

Dédicaces

Tout travail de recherche n'est jamais totalement l'œuvre d'une seule personne, à cet effet, je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance et mes vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A Allah

Le tout miséricordieux, le tout puissant, qui m'a guidé sur le droit chemin qui m'a donné la force et l'audace pour dépasser toutes les difficultés. Je vous dois tout ce que j'ai accompli, tout ce que je suis et tout ce que je serais Inchaallah. louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A mes chers parents

Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi et je prie dieu qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

A mes frères et sœurs surtout « Inès » et « Yacine »

Je vous considère le cœur battant de la maison, ou encore notre bouffée d'air frais. C'est grâce à votre esprit joyeux et léger que j'ai pu surmonter les épreuves dures de mon parcours universitaire. Merci pour votre soutien, pour votre aide, merci d'être toujours là à mes côtés. Qu'Allah nous garde à jamais unis dans la joie et la prospérité.

A mes très chères amies surtout « Saassi, Lycia, Cyria et Amel »

Ni les mots, ni la place, ne me permettraient de décrire fidèlement combien je vous aime ainsi que mon immense reconnaissance envers vous. Je vous souhaite une longue vie pour que vous demeuriez le flambeau qui illumine mon chemin...

A la mémoire de mon très cher grand-père

J'aurais tant aimé que tu sois parmi nous aujourd'hui, mais je sais pertinemment que tu es bien là où tu es, que tu es fier de moi, c'est ton amour qui m'alimente au quotidien. Que dieu tout puissant t'accorde la paix et la sainte miséricorde.

NOURA

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Listes des figures

Introduction générale et problématique.....	1
Objectifs.....	3

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Rappel immuno-hématologique

Rappel sur les groupes sanguins érythrocytaire

1. Le système ABO	4
1.1. Les Phénotypes ABO... ..	5
1.1.1. Principaux phénotypes.....	5
1.1.2. Les sous- groupes A1 et A2.....	5
1.1.3. Les Phénotypes faibles	6
1.1.4. Autres phénotypes	7
❖ Le phénotype Cis-AB	7
❖ Les phénotypes B(A) et A(B)	7
❖ Le phénotype B acquis	7
❖ Le phénotype A acquis	7
❖ Phénotype déficients en antigène H.....	8
1.2. Aspect génétique et biochimique des antigènes ABH.....	8
1.3. Les anticorps du système ABO.....	10
1.3.1. Les anticorps naturels	10
1.3.2. Les anticorps immuns.....	10
1.3.3. Les auto-anticorps anti-A et anti-B	10
2. Le système Rhésus.....	12
2.1. Les Phénotypes Rhésus	14
2.1.1. Le phénotype D ou RH1... ..	14
2.1.2. Les phénotypes communs.....	15
2.1.3. Autres phénotypes	16
2.1.3.1. Variant du RH1.....	16
❖ Phénotype D faible (Du).....	16
❖ Phénotype D partiel.....	17
2.2. Les anticorps du système Rhésus.....	17
3. Le système Kell	17
3.1. aspect génétique et biochimique.....	18
3.2. Les Antigènes du système kell	19
3.3. Les phénotypes du système kell.....	20

3.3.1. Phénotype KEL	20
3.3.2. Phénotype K _p	20
3.3.3. Phénotype Js	21
3.3.4. Phénotype K ₀ (kell nul).....	21
3.3.5. Phénotype K _{mod}	21
3.3.6. Phénotype Mac Leod et le système K _x	21
3.4. Les anticorps du système Kell	22
3.4.1. Anti-KEL1 et Anti-KEL2	22
3.4.2. Anti-KEL3 et Anti-KEL4	22
3.4.3. Anti-KEL5.....	23
3.4.4. Anti-KEL6 et Anti-KEL7	23
4. Autres systèmes	23
4.1. Le système Duffy (Fy)	23
4.2. Le système Kidd	25
4.3. Le système MNS.....	26
4.4. Le système Lewis.....	26
4.5. Les systèmes P1 –PK et GLOB (P)	27
4.6. Autres systèmes	27

CHAPITRE II : L’allo immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire

1. Définition de l’allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire	28
2. Les types des allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaire	28
2.1. Allo-immunisation RH-D... ..	29
2.2. Allo-immunisation anti-KEL.....	30
2.3. Allo-immunisation c et E.....	30
2.4. Allo-immunisation C et e	31
2.5. Allo-immunisation multiple.....	31
3. Les mécanismes physiopathologiques de l’allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire.....	31
3.1. Les propriétés des anticorps.....	32
3.2. Circonstance d’apparition des allo-anticorps.....	32
3.3. Le délai d’apparition des allo-anticorps	33
3.4. Cinétique des allo-anticorps anti-érythrocytaire	33
3.5. Mode d’action des allo-anticorps	34
3.6. Les facteurs influençant l’apparition des allo-anticorps.....	36
3.6.1. Les facteurs immunologiques classiques.....	36
3.6.1.1. Contrôle génétique	37
3.6.1.2. Immunogenicité des antigènes du fœtus	37

3.6.1.3. Le phénotype de la femme enceinte.....	37
3.6.1.4. La voie d'immunisation	37
3.6.1.5. La Dose antigénique.....	38
3.6.1.6. La Fréquence de l'immunisation	38
3.6.1.7. Allo-immunisation multiple	38
3.6.2. Autres facteurs	39
3.6.2.1. Immunisation anti-érythrocytaire et maladies	39
3.6.2.2. Age	39
4. Les conséquences pathologiques de l'allo-immunisation fœto-maternelle.....	39
4.1. Pour le fœtus et le nouveau- né.....	39
4.1.1. Anémie hémolytique	39
❖ L'anasarque fœto -placentaire.....	40
4.1.2. Hyperbilirubinémie	40
4.2. Pour la mère.....	41

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE L'ALLO- IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI- ERYTHROCYTAIRE ET MODALITE DE PREVENTION

1. Diagnostic de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire pendant la grossesse	42
1.1. Anamnèse.....	42
1.2. Le dépistage de l'allo-immunisation	43
1.2.1. Détermination du phénotype érythrocytaire : ABO-RH-KELL.....	43
1.2.2. La Recherche d'Agglutinines Irrégulières(RAI)	43
1.2.3. Autres examens complémentaires.....	47
✓ Témoins réglementaire.....	47
✓ Test de coombs direct.....	48
2. Surveillance et Prise en charge de l'AIFM avérée.....	49
2.1. Bilan de gravité.....	49
2.2. Surveillance et suivi biologique.....	50
2.2.1. Le dosage pondéral des anticorps.....	50
2.2.2. Le titrage des anticorps.....	52
2.2.3. La technique de microtitrage des ANTI-RH1.....	54
2.2.4. Détermination du phénotype érythrocytaire paternel.....	55
2.2.5. Détermination du génotype fœtal.....	56
2.2.5.1. Génotypage non invasif.....	56
2.2.5.2. Génotypage invasif.....	57
2.3. Surveillance clinique.....	58

2.4. Surveillance par ultrason.....	58
2.4.1. L'échographie.....	58
2.4.2. Le doppler ombilical.....	59
2.4.3. La cardiographie.....	60
2.5. Surveillance par des méthodes invasives.....	61
2.5.1. L'amniocentèse.....	61
2.5.2. La cordocentèse.....	62
2.6. Les possibilités thérapeutiques.....	62
2.6.1. Pour le fœtus.....	62
2.6.1.1. La transfusion in-utero (TIU).....	62
➤ La transfusion intre-péritonéale.....	62
➤ La transfusion intra vasculaire.....	62
➤ L'exsanguino-transfusion in-utero.....	62
2.6.1.2. La maturation pulmonaire et césarienne.....	63
2.6.2. Pour le nouveau-né.....	63
2.6.2.1. Prise en charge de l'anémie.....	63
➤ Transfusion.....	63
➤ Exsanguino-transfusion.....	63
➤ L'érythropoïétine.....	63
2.6.2.2. Prise en charge de l'hyperbilirubinémie.....	64
➤ L'exsanguino-transfusion.....	64
➤ Photothérapie.....	64
3. La prévention de l'AIFM.....	64
3.1. Prévention de l'AIFM anti-RH1.....	65
3.1.1. Moyens biologiques de la prévention.....	65
3.1.1.1. Test de Kleihauer.....	67
3.1.1.2. Autres tests.....	67
3.1.2. Prévention proprement dite : immunoprophylaxie.....	67
3.1.2.1. Pendant la grossesse.....	68
3.1.2.2. Lors de l'accouchement.....	69
3.1.2.3. Six mois après l'accouchement.....	70
3.2. Prévention de l'AIFM autre qu'ANTI- D.....	72

PARTIE PRATIQUE

I. Matériels et méthodes.....	73
II. Résultats.....	91
1. Description de la population d'étude.....	91
1.1. Répartition selon le lieu d'étude.....	91
1.2. Répartition selon l'âge.....	91
1.3. Répartition selon l'âge de la grossesse.....	92
1.4. Répartition selon le nombre de grossesse.....	92
1.5. Répartition selon le groupe sanguin.....	93

a.	Système ABO.....	93
b.	Système Rhésus.....	93
b.1.	système D.....	93
b.2.	système CcEe.....	94
b.3.	système D et CcEe réunis.....	94
c.	Système KELL.....	95
1.6.	Répartition selon les pathologies associées.....	95
1.7.	Répartition selon les antécédents médicaux-chirurgicaux.....	96
1.8.	Répartition selon les antécédents transfusionnels.....	97
1.9.	Répartition selon la présence ou pas d'avortement.....	97
2.	Description de la population d'étude avec RAI positive.....	98
2.1.	Répartition selon l'âge.....	98
2.2.	Répartition selon l'âge de grossesse.....	99
2.3.	Répartition selon la gestation.....	99
2.4.	Répartition selon le nombre de grossesse.....	100
2.5.	Répartition selon les pathologies associées.....	100
2.6.	Répartition selon les antécédents médicaux-chirurgicaux.....	101
2.7.	Répartition selon les antécédents transfusionnels.....	102
2.8.	Répartition selon le nombre d'avortement.....	102
2.9.	Répartition selon le groupe sanguin ABO.....	103
2.10.	Répartition selon le phénotype CcEe.....	103
2.11.	Répartition selon le système kell.....	104
2.12.	Répartition selon la présence ou l'absence de l'antigène D.....	104
2.13.	Répartition selon l'injection de l'anti-D chez les femmes rhésus négatif.....	105
2.14.	Répartition selon la spécificité des anticorps.....	105
2.15.	Répartition des anticorps développés selon le phénotype rhésus et kell correspondant.....	106
3.	Evaluation des facteurs de risque d'apparition des allo-anticorps.....	107
3.1.	Résultats de la RAI en fonction.....	107
➤	De l'âge.....	107
➤	De l'âge de grossesse.....	107
➤	De la gestation.....	108
➤	Corrélation entre le nombre de grossesse et la présence d'anticorps.....	108
➤	Des pathologies associées.....	109
➤	Des antécédents médicaux-chirurgicaux.....	110
➤	Des antécédents transfusionnels.....	110
➤	De la survenue ou pas d'avortement.....	111
➤	Du nombre d'avortement.....	111
➤	De groupe sanguin ABO.....	112
➤	Du phénotype CcEe.....	112

➤ Du système KELL.....	113
➤ Du système rhésus D.....	113
➤ De l'injection de l'anti-D chez les femmes Rhésus négatif.....	113
III. Discussion.....	114
IV. Cas clinique.....	122
Conclusion.....	127
Recommandations.....	128
Références bibliographiques.....	131
Annexes.....	135
Glossaire.....	138
Résumé.....	141

Liste des abréviations

Aa : Acide aminé

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AG : Age de grossesse

AIFM : Allo-immunisation fœto-maternelle

AIFME : Allo immunisation fœto-maternelle érythrocytaire

ATCD : Antécédents

ABRT : Avortement

BFP : Barrière fœto-placentaire

C : Complément

[C] : Concentration

CGR : Concentré de globule rouge

CHP: Combined Heat and Power.

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNGOF : Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNRGS : Centre National de Reference Groupe Sanguin

DDT : Dichloro-diphényle-trichloro-éthane

DG : Diabète gestationnel

EDTA : Ethylène-diamine-tétra-acétique

EHS : Etablissement hospitalier spécialisé

EST : Exsanguino transfusion

GEU : Grossesse extra utérine

GR : Globule rouge

GRF : Globule rouge fœtale

HAS : Haute autorité de santé

Hb : Hémoglobine

Hbf : Hémoglobine fœtale
HF : Hématie fœtale
HFM : Hémorragie fœto-maternelle
HLA : Human Leucocyte Antigen
HTA : Hypertension artérielle
IFME : Immunisation fœto-maternelle érythrocytaire.
Ig : Immunoglobuline
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
IgRH : Immunoglobuline-Rh
ISBT : International Society of Blood Transfusion
LB : Lymphocyte B
LT : Lymphocyte T
MAP : Menace d'Accouchement Prématuro
MIU : Mort In Utero
MHNN : Maladie Hémolitique du nouveau-née
OR: Odds ratio
PCR: Polymérase Chain Reaction
RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RH +1 : Rhésus positif
RH -1 : Rhésus négatif
Rh: Rhésus
RHCE : Rhésus CE
RH-D : Rhésus négatif
RHD : Rhésus positif
SA : Semaine d'aménorrhée
SMP: Small Membrane Protein
TDA: Test Direct à l'Antiglobuline

TIA: Test Indirect a l' Antiglobuline

TIU : Transfusion in utero

TK : Test de kleihauer

TS : Transfusion sanguine

UI : Unité international

Liste des tableaux

Tableau 1: Les quatre phénotypes érythrocytaires ABO et leurs fréquences en Algérie et en France	5
Tableau 2: Caractéristiques des anticorps du système ABO.....	11
Tableau 3: Prévalence des antigènes Rhésus dans les populations noirs et caucasiennes.....	16
Tableau 4: Principaux phénotypes des antigènes KEL1 et KEL2 et leurs fréquences.....	20
Tableau 5: Principaux phénotypes de l'antigène Kp et sa fréquence.....	20
Tableau 6: Principaux phénotypes de l'antigène Js et sa fréquence	21
Tableau 7: Calendrier de la RAI chez la femme enceinte	45
Tableau 8: Allo-anticorps courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né.....	47
Tableau 9: Les valeurs seuils critiques d'alerte des principaux anticorps à risque fœtal.....	53
Tableau 10: Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire.....	59
Tableau 11: Récapitulatif de la prévention de l'allo-immunisation anti RHD selon les recommandations CNGOF	71
Tableau 12: Résultats d'un groupage sanguin ABO/RH1.....	77
Tableau 13: Répartition selon la spécificité des anticorps.....	105
Tableau 14: Répartition des anticorps selon le phénotype Rhésus et kell	106
Tableau 15: Relation entre l'âge des femmes enceintes et l'allo-immunisation fœto-maternelle	107
Tableau 16: Relation entre l'âge de grossesse et l'allo-immunisation fœto-maternelle.....	107
Tableau 17: Relation entre La gestation et l'allo-immunisation fœto-maternelle	108
Tableau 18: Corrélation entre le nombre de grossesse et la présence d'anticorps.....	108
Tableau 19: Relation entre les pathologies associées et l'allo-immunisation fœto-maternelle	109
Tableau 20: Relation entre les antécédents médicaux-chirurgicaux et l'allo-immunisation fœto-maternelle	110
Tableau 21: Relation entre la transfusion et l'allo-immunisation fœto-maternelle	110
Tableau 22: Relation entre l'avortement et l'allo-immunisation fœto-maternelle	111
Tableau 23: Relation entre le nombre d'avortement et l'allo-immunisation fœto-maternelle	111
Tableau 24: Relation entre le groupe sanguin ABO et l'allo-immunisation fœto-maternelle....	112

Tableau 25: Relation entre le phénotype des patientes et l'allo-immunisation fœto-maternelle	112
Tableau 26: Relation entre le système Kell et l'allo-immunisation fœto-maternelle	113
Tableau 27: Relation entre le système Rhésus et l'allo-immunisation fœto-Maternelle.....	113
Tableau 28: Relation entre l'injection de l'anti-D et l'allo-immunisation fœto-maternelle	113

Liste des Figures

Figure 1 : Les différents groupes sanguins	4
Figure 2 : Schéma démonstratif des anticorps des sous-groupes A1 et A2	6
Figure 3 : Génétique et transmission des gènes du système ABO	9
Figure 4 : Organisation génomique du système Rhésus 4	13
Figure 5 : Représentation schématique des protéines RH.....	13
Figure 6 : Mécanisme de duplication et de délétion du gène RH.....	14
Figure 7 : Mécanisme évolutif générant les différents haplotypes du système RH.....	15
Figure 8 : Biosynthèse du système Kell.....	19
Figure 9 : Glycoprotéine Duffy	24
Figure 10 : Allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire	28
Figure 11 : Mécanisme d'action et conséquences de l'allo-immunisation RHD	29
Figure 12 : Cinétique des allo-anticorps anti-érythrocytaire.....	34
Figure 13 : Mécanisme d'action des anticorps anti-érythrocytaire	36
Figure 14 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né	41
Figure 15 : Présentation de la technique de microtitrage.....	55
Figure 16 : Dépistage et surveillance des incompatibilités fœto-maternelle anti-érythrocytaire au cours de la grossesse	57
Figure 17 : Signes échographique : anasarque fœtal	59
Figure 18 : Mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébral moyenne.....	60
Figure 19 : Rythme cardiaque fœtal sinusoidale	60
Figure 20 : Diagramme de LILEY	61
Figure 21 : Principe du test de Kleihauer.....	65
Figure 22 : Observation microscopique des résultats du test de Kleihauer	66
Figure 23 : Mécanisme d'action de la prophylaxie Anti-D	68
Figure 24 : Groupage sanguin par technique en microplaque.....	76
Figure 25 : Résultats de l'épreuve sérique et globulaire du groupage sanguin ABO/RH... ..	77
Figure 26 : Carte gel phénotype BIO-RAD.....	79
Figure 27 : ID-Diluant 1 (BIO-RAD).....	79

Figure 28 : Résultats du phénotype Rhésus et kell.....	80
Figure 29 : Carte gel BIO-RAD pour dépistage LISS/Coombs + Enzymz Test.....	81
Figure 30 : Carte gel BIO-RAD pour identification Coombs/anti-IgG et NaCl, Enzyme test.....	81
Figure 31 : Panel d'hématies test du dépistage.....	83
Figure 32 : Incubateur pour carte gel (BIO-RAD).....	84
Figure 33 : Centrifugeuse pour carte gel (BIO-RAD).....	84
Figure 34 : Résultats d'un test de dépistage négatif.....	85
Figure 35 : Résultats d'un test de dépistage positif.....	85
Figure 36 : Panel d'hématies test pour identification.....	87
Figure 37 : Résultats d'identification.....	88
Figure 38 : Répartition des femmes enceintes selon le lieu d'étude.....	91
Figure 39 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge.....	91
Figure 40 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge de grossesse.....	92
Figure 41 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse.....	92
Figure 42 : Répartition des femmes enceintes selon le système ABO.....	93
Figure 43 : Répartition des femmes enceintes selon le système Rhésus D.....	93
Figure 44 : Répartition des femmes enceintes selon le phénotype CcEe.....	94
Figure 45 : Répartition des femmes enceintes selon le système D et phénotype CcEe réuni.....	94
Figure 46 : Répartition des femmes enceintes selon le système Kell.....	95
Figure 47 : Répartition des femmes enceintes selon les pathologies associées.....	95
Figure 48 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents médicaux-chirurgicaux.....	96
Figure 49 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents transfusionnels.....	97
Figure 50 : Répartition des femmes enceintes selon la survenue d'un avortement.....	97
Figure 51 : Répartition des femmes enceintes selon la positivité de la RAI.....	98
Figure 52 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge.....	98
Figure 53 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge de grossesse.....	99
Figure 54 : Répartition des femmes enceintes selon la gestation.....	99
Figure 55 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse.....	100

Figure 56 : Répartition des femmes enceintes selon les pathologies associées.....	100
Figure 57 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents médicaux-chirurgicaux.....	101
Figure 58 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents transfusionnels	102
Figure 59 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre d'avortement.....	102
Figure 60 : Répartition des femmes enceintes selon le système ABO.....	103
Figure 61 : Répartition des femmes enceintes selon le phénotype CcEe.....	103
Figure 62 : Répartition des femmes enceintes selon le système Kell	104
Figure 63 : Répartition des femmes enceintes selon la présence ou l'absence de l'antigène D.....	104
Figure 64 : Répartition des femmes enceintes selon l'injection de l'anti-D... ..	105
Figure 65 : Répartition des femmes enceintes selon la spécificité des anticorps	106

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

INTRODUCTION

Introduction générale et problématique

La grossesse est longtemps apparue comme une énigme immunologique considérant le fœtus comme une greffe semi-incompatible puisque ses cellules portent à la fois les Ag de la mère et du père, générant une situation d'incompatibilité tissulaire et cellulaire entre la femme enceinte et le fœtus. L'une des facettes de cette incompatibilité fœto-maternelle, qui suscite une attention particulière, est l'incompatibilité érythrocytaire.

L'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire est une situation obstétricale relativement rare, mais potentiellement grave, elle est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo anticorps anti érythrocytaire dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les hématies du fœtus. La présence de ces agglutinines irrégulières résultent de la réponse immunitaire à un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors de transfusion, greffe ou lors d'une grossesse antérieure. S'il est indéniable que la fréquence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire a connu une baisse importante depuis l'instauration de l'immunoprophylaxie anti- Rh1, cependant ces incompatibilités sont toujours fréquente et reste, malgré les avancées diagnostiques, thérapeutiques et préventives, la première cause d'anémie fœtale et néonatale. (28)

Plus rarement aujourd'hui, mais malheureusement encore trop fréquemment, ces incompatibilités peuvent avoir de lourdes conséquences chez une patiente non identifiée comme immunisée et/ou non suivie de manière appropriée allant d'une anémie avec hyperbilirubinémie néonatale modérées jusqu'à une atteinte fœtale pouvant entraîner dans sa forme majeure une anasarque fœto-placentaire puis une mort in utero. Ce fait justifie alors l'importance majeure de la surveillance de toute grossesse, afin de dépister l'allo-immunisation érythrocytaire chez la femme enceinte et d'intervenir au bon moment.

L'examen-clé du diagnostic d'immunisation maternelle est la Recherche des Agglutinines Irrégulières (RAI). C'est un examen immuno-hématologique d'importance majeure au cours de la grossesse, il permet de révéler tout anticorps maternel développé hors Système ABO. Toute RAI positive en l'absence d'injection préalable d'immunoglobuline anti-D chez les femmes Rh D négatif, impose l'identification et le titrage de l'anticorps sans retard quel que soit le terme de la grossesse.

INTRODUCTION

Le dépistage de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, l'identification de ces allo-anticorps ainsi que la détermination de leurs fréquences restent un problème d'actualité qui concerne l'ensemble des femmes enceintes indiquant alors s'il y a un risque fœtal connu pour cet anticorps ou si cet anticorps n'a qu'un impact transfusionnel maternel.

Quelle est donc la fréquence de ces allo-anticorps chez les femmes enceintes ? Et quels sont les facteurs favorisant leur apparition ?

Dans le but de répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude multicentrique chez des femmes enceintes suivies au niveau de la clinique de maternité de « SEBIHI » et « NAIT KACI » à TIZI-OUZOU portant sur la Recherche d' Agglutinines Irrégulières »

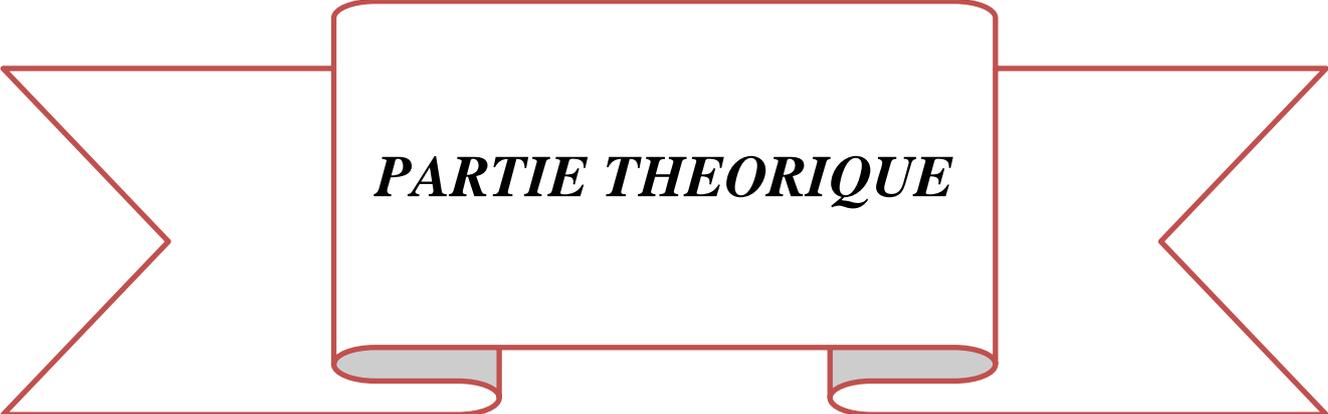
Objectif

Objectif principal

- ✓ Estimer la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les femmes enceintes

Objectifs secondaires

- ✓ Etudier les caractéristiques sociodémographiques des patientes.
- ✓ Déterminer les paramètres immuno-hématologiques des patientes.
- ✓ Identifier les allo-anticorps et évaluer les facteurs influençant leur apparition.
- ✓ Proposer une CAT adéquate pour le suivi immuno-hématologique des femmes enceintes



PARTIE THEORIQUE

Chapitre I

RAPPEL IMMUNO-HEMATOLOGIQUE

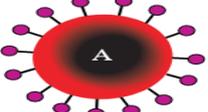
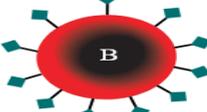
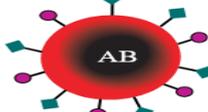
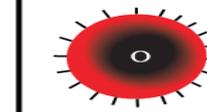
Rappel sur les groupes sanguins

Les groupes sanguins érythrocytaires peuvent être définis comme l'ensemble des variations allotypiques, génétiquement transmises, détectées par des anticorps à la surface de la membrane érythrocytaire. Un grand nombre d'antigènes (367 connus à ce jour) sont présents sur la membrane des hématies humaines(1,2)

1. Le système ABO (ISBT 001)

En 1901, Karl Landsteiner publie la découverte des deux premiers antigènes de groupes sanguins A et B

Le système de groupe sanguin ABO est considéré comme l'un des systèmes de groupe sanguin les plus importants en médecine transfusionnelle et en génétique des populations. Karl a identifié deux antigènes A et B définissant quatre groupes sanguins : A, B, O, AB, selon le ou les antigènes présents sur la membrane et le ou les anticorps systématiquement présents.(3)(4)(2)

Les groupes sanguins				
	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

JeRetiens.net

Figure 1 : Les différents groupes sanguins.

1.1. Phénotype ABO

1.1.1. Les Principaux phénotypes

Le système ABO comprend quatre antigènes : A (001), B (002), A, B (003) et A1 (004).

Le système H comprend un antigène de grande fréquence, l'antigène H, précurseur biochimique des antigènes A et B.

La détermination des groupes sanguins est basée sur :

- la présence ou l'absence des antigènes A et/ou B à la surface des hématies.
- la présence « régulière » d'agglutinines « naturelles » anti-A et anti-B correspondant aux antigènes absents des hématies.

Les quatre phénotypes érythrocytaires ABO principaux se déduisent selon ces règles.(1)

Tableau 1 : les quatre phénotypes érythrocytaire et leurs fréquences en Algérie et en France.(1)

Phénotypes	Génotype	Antigènes sur le GR	Anticorps dans le Plasma	Fréquences en Algérie	Fréquences en France
A	AA ou AO	A	Anti-B	32,5%	45%
B	BB ou BO	B	Anti-A	18,2%	9%
O	OO	Aucun	Anti-A et anti-B	44,3%	43%
AB	AB	AB	Aucun	4,8%	3%

1.1.2. Les sous-groupe A1 et A2

Von Dungern, mettant en évidence dès 1911 des différences individuelles de l'antigène A, il a subdivisé le groupe A en deux sous-groupes : A1 et A2 (et le groupe AB en A1B et A2B). Ces hématies sont agglutinées par les réactifs anti-A, mais seules les hématies A1 et A1B sont agglutinées par l'anticorps anti-A1 poly clonal.

Chez les sujets de phénotype A2, l'antigène H persiste à la surface cellulaire, les sujets de phénotype A1 ont au contraire une enzyme très active et l'antigène H, totalement masqué, ne peut plus être détecté.

Cette différence peut être mise en évidence d'un point de vue sérologique par l'utilisation de la lectine « antiA1 » *Dolichosbiflorus* qui, correctement diluée, est capable d'agglutiner uniquement les hématies porteuses d'une grande quantité de GalNAc (sucre immuno-dominant caractérisant l'antigénicité A).(1,5)

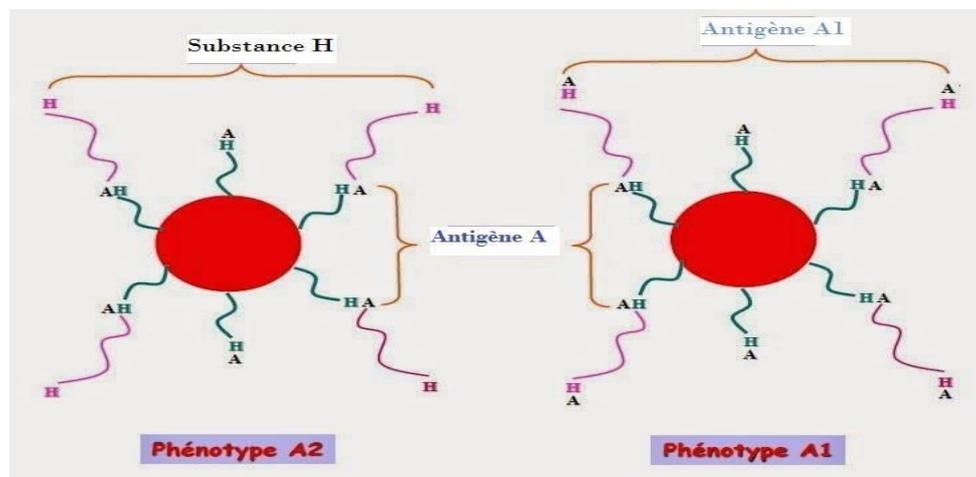


Figure 2 : Schéma démonstratif des anticorps des sous- groupes A1 et A2.

1.1.3. Les Phénotypes faibles

De rares individus présentent des phénotypes particuliers caractérisés par la faible expression des antigènes A ou B à la surface des hématies.

Sur la base des réactions sérologiques une classification a été établie ainsi ont été décrit les phénotypes :

- ❖ $A_3, A_x, A_{end}, A_m, A_y, A_{el}$: Tous ces phénotypes présentent une expression normale ou renforcée de l'antigène H, à l'exception du phénotype A_y , qui est probablement le fait d'une mutation homozygote indépendante du locus ABO.

D'autres phénotypes A faibles liés à des allèles spécifiques ne correspondent pas à cette classification. Ils sont définis par le terme A_w ($A_w-1, A_w-2, A_w-3, A_w-4, A_w-5$).

- ❖ B_3 , B_X , B_m , B_{el} : Ils sont moins fréquents (allèle B plus rare qu'allèle A). Comme pour les phénotypes A faibles, d'autres phénotypes B faibles qui sont caractérisés par des variantes moléculaires spécifiques ne correspondent pas à cette classification sérologique. Ils sont notés Bw ($Bw-2$ à $Bw-8$). (1,6)

1.1.4. Autres phénotypes

- ❖ *Le phénotype cis-AB*

Les sujets présentant un phénotype cis-AB sont caractérisés par un mode de transmission non habituel des caractères A et B exprimés sur la membrane des globules rouges. Les caractères A et B ne sont pas transmis comme deux allèles indépendants mais comme un seul allèle appelé cis AB, l'incidence de ce phénotype est très faible.(Grp anglais).

Sur la base des réactions sérologiques, trois phénotypes principaux ont été rapportés : cis-A1B3, cis-A2B3 et cis-A2B.

Le phénotype cis AB le plus fréquent est le cis A_2B_3 .(1,6)

- ❖ *Les phénotypes B(A) et A(B)*

Beck a montré que les hématies d'environ 1 % des sujets B préalablement groupés à l'aide de réactifs polyclonaux, sont agglutinées par un anticorps monoclonal puissant anti-A. Ce phénotype est appelé B(A).

Inversement, un phénotype A(B) a été mis en évidence par Voak à l'aide d'un anticorps monoclonal puissant anti-B (BS 85).

Ces deux phénotypes démontrent que les transférases codées par les gènes A et B ont des spécificités qui se superposent partiellement. (1,6)

- ❖ *Le Phénotype B acquis*

Il s'observe chez des sujets de groupe A1, le plus souvent dans un contexte d'infection digestive associée à un cancer colique, c'est un phénomène transitoire qui ne dure que le temps de vie des globules rouges ayant subies l'action de désacétylase. (1,6)

- ❖ *Le phénotype A acquis*

Berman a montré en 1972, que des hématies « polyagglutinables » de type Tn dont le sucre immuno-dominant est une N-acétyl-galactosamine peuvent exprimer une antigénicité A.(1)

❖ *Le Phénotypes déficients en antigène H*

Ils sont exceptionnels et ils présentent une certaine hétérogénéité. Le plus classique est représenté par le phénotype « Bombay », qui est caractérisé par l'absence totale d'antigène H, et donc d'antigènes A et B à la surface des hématies (indien).

Un autre phénotype peut posséder des traces d'antigène H et en fonction du génotype ABO, de petites quantités d'antigènes A et/ou B à la surface des hématies ; c'est le phénotype « H faible » (européen)

La différence entre un phénotype Bombay « indien » et un H faible « européen » repose sur le fait que la lectine Ulex europeus, après traitement de l'hématie par la papaine, n'agglutine pas le premier mais agglutine le second.(1)

1.2. L'Aspects génétiques et biochimiques des antigènes ABH

Dès 1925, Bernstein a démontré que la présence ou l'absence des antigènes A ou B à la surface des hématies est sous la dépendance de trois allèles (A, B et O).

Les gènes A et B sont codominants, ils s'expriment au niveau du phénotype. L'allèle O est « récessif » par rapport aux allèles A et B.

Aux phénotypes O et AB, correspond un seul génotype. Pour les groupes A et B, le phénotype peut être le fait de différents génotypes (soit AA soit AO ; soit BB, soit BO).

L'expression de ces antigènes sur les hématies est contrôlée par 2 locus distincts dont les gènes codent pour des enzymes appelées glycosyltransférases.

Le locus ABO sur le chromosome 9 présente 4 principaux allèles : A1, A2, B et O.

- Les allèles A1 et A2 codent pour une N-acétylgalactosamine-transférase. Chez les Sujets de phénotype A2, l'antigène H persiste à la surface cellulaire. Les sujets de phénotype A1 ont au contraire une enzyme très active et l'antigène H, totalement masqué, ne peut plus être détecté.
- L'allèle B produit une galactose-transférase qui ajoute un résidu galactose et forme l'antigène B, toujours sous la condition que H soit présent.

- L'allèle O est non fonctionnel du fait d'une délétion importante de la séquence codante, et aucune enzyme active n'est produite. A l'état homozygote, il conduit à l'absence d'antigène A ou B sur les hématies, correspondant au phénotype O.

Les individus de groupe O possèdent une grande quantité d'antigène H sur leurs hématies.(1,5)

Génétique et transmission des gènes du système ABO

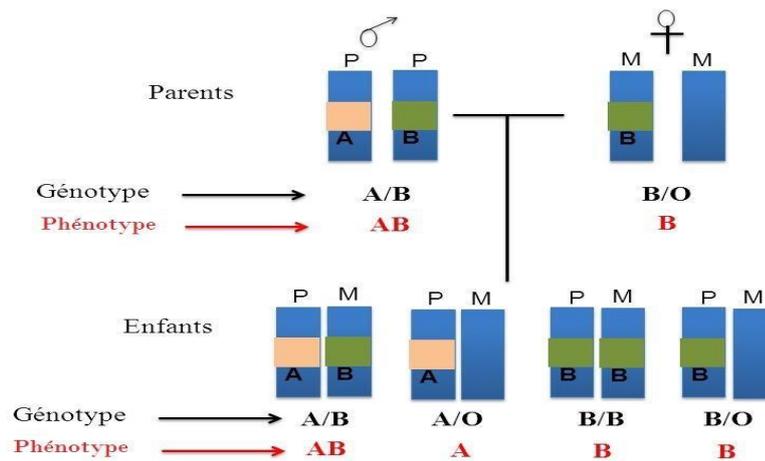


Figure 3 : Génétique et transmission des gènes du système ABO

Sur le plan biochimique, Morgan et Watkins ont montré en 1952 et 1953 que les déterminants antigéniques A, B, et H sont de nature glucidique. Ils représentent, en effet, les sucres terminaux des chaînes latérales glucidiques des glycoprotéines et des glycosphingolipides. Leur synthèse, qui se déroule dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi, comporte trois étapes : l'initiation, l'élongation et la terminaison.

Si l'individu possède un allèle O en double dose l'hématie n'exprimera que de l'antigène H à sa surface. Si l'individu possède au moins un gène A et/ou B les glycosyltransférases correspondantes interviennent pour aboutir à la biosynthèse des antigènes A et B.

L'a (1,3) N-acétylgalactosaminyl-transférase codée par l'allèle A catalyse la synthèse de l'antigène A par fixation d'une N-acétylgalactosamine sur le carbone 3 du galactose des déterminants H. L'a (1,3) galactosyltransférase codée par l'allèle B catalyse la fixation d'un galactose et aboutit à la formation de l'antigène B.

1.3. Les anticorps du système ABO**1.3.1. Les anticorps naturels**

Les anticorps anti-A et anti-B, dirigés contre les antigènes du système ABO sont des anticorps naturels réguliers. Ils apparaissent spontanément vers le cinquième ou le sixième mois après la naissance. On en distingue ainsi :

- Les anticorps réguliers :
 - Les anti-A chez les sujets B
 - Les anti-B chez les sujets A
 - Les anti-A et les anti-B chez les sujets O

- Les anticorps irréguliers :
 - Les anti-A1 des sujets A2, A2B ou A faible
 - Les anti-H des sujets A1 et A1B.(6)(5)(7)

1.3.2. Les anticorps immuns

Il existe chez certains individus des anticorps anti-A et anti-B de classe IgG appelés anticorps immuns ou hémolysines. Ils peuvent résulter soit :

- D'une allo immunisation : c'est le cas d'une grossesse ABO incompatible ou d'une transfusion de produits sanguins contenant des hématies ABO incompatibles (PFC, CSP...),
- D'une hétéro immunisation telle que par vaccination, sérothérapie, ou par certaines préparations pharmaceutiques contenant des substances de groupes sanguins,
- Plus rarement : toxicomanies, autohémothérapie ou greffes. (8,9)

Ces anticorps immuns peuvent traverser la barrière fœto-placentaire. Ils sont également irréguliers.(2,6)

1.3.3. Les auto-anticorps anti A et anti B

Quelques cas d'auto-anticorps anti A et anti-B de nature IgM ont été décrits responsables de maladies hémolytiques graves.(6)

Tableau 2 : Caractéristiques des anticorps du système ABO.

Les anticorps naturels	Les anticorps immuns
<p>-Sont des AC complet essentiellement de classe IgM, mais aussi IgA.</p> <p>-Apparaissent spontanément sans sensibilisation apparente.</p> <p>-Régulièrement présent en absence de l'Ag correspondant.</p>	<p>-sont des AC inconstants, irréguliers de classe IgG</p> <p>-Apparaissent à la suite d'une stimulation antigénique</p>
Agglutinés en milieu salin et peuvent être neutralisés par des substances de groupe A ou B solubles.	AC non agglutinant en milieu salin
Plus actif à +4° C	Actif à +37°C
Thermolabile	Résistant à la chaleur
Faible pouvoir hémolysant.	Fortement hémolysant
Ne traverse pas la barrière foeto-placentaire	Traverse la barrière foeto-placentaire
Responsable d'accidents hémolytiques aigus	Ils sont impliqués dans la maladie hémolytique du nouveau-né par accident transfusionnel ou incompatibilité foeto-Maternelle

2. Le Système Rhésus (ISBT 004)

En 1940 LEVINE constate dans le sérum d'une femme enceinte la présence d'un anticorps agglutinant les hématies de 85% de la population d'Europe occidentale. L'appellation de « Rhésus » qui a été donné à ce nouvel antigène, provient d'une confusion avec un autre antigène découvert à la suite de travaux de LANDSTEINER et WIENER (en référence au singe *Macacus Rhésus* ayant servi à ces travaux).

On a su par la suite qu'il s'agissait de deux antigènes distincts mais l'appellation de «Rhésus» a perduré pour l'allo anticorps humain et le système antigénique. (2)

Le système rhésus est le système le plus immunogène et le plus polymorphe de tous les systèmes de groupes sanguins érythrocytaires connus chez l'homme. A ce jour, près de 61 antigènes du système rhésus ont été décrits, dont le plus important en transfusion est l'antigène D qui est responsable de la majorité des accidents d'allo-immunisations transfusionnelles ou fœto-maternelle. Dans ce système, cinq antigènes principaux méritent d'être connus (surtout en pratique transfusionnelle): D(RH1), C(RH2), E(RH3), c(RH4) et e(RH5).

Ces antigènes sont de nature protéique, à la différence de ceux du groupe ABO qui sont des sucres.(7,8)

Le système RH est constitué de deux gènes principaux :

- RHD, n'est présent que chez les individus RH positifs.
- RHCE qui est présent (sauf cas exceptionnel) chez tous les êtres humains.

La différence entre le phénotype RH positif et RH négatif provient chez les Caucasiens de la délétion complète du gène RHD à l'état homozygote. De plus, le gène RHCE est associé aux spécificités antigéniques C/c et E/e, qui varient selon les individus.(10)

L'allo-immunisation résultant des anticorps du système rhésus se produit avec une fréquence décroissante selon leur immunogénicité $D > E > c > e > C$.

❖ Le locus Rhésus

Les protéines RH sont codées par 2gènes, RHD et RHCE, étroitement liés, située sur le chromosome 1 en 1p36.13-p34.3 et séparés par le gène SMP1 (small membrane protein 1).

Ces 2 gènes, présentant 96 % d'homologie, sont composés de 10 exons chacun.

Une délétion de RHD (dd) est responsable du phénotype RH-1.(11)

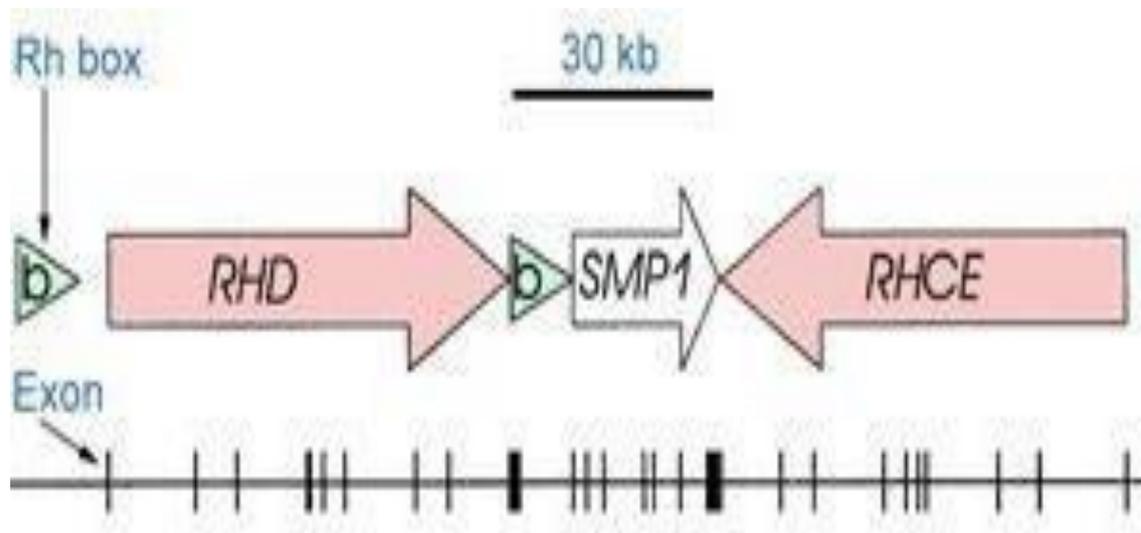


Figure 4 : organisation génomique du système Rhésus 4.

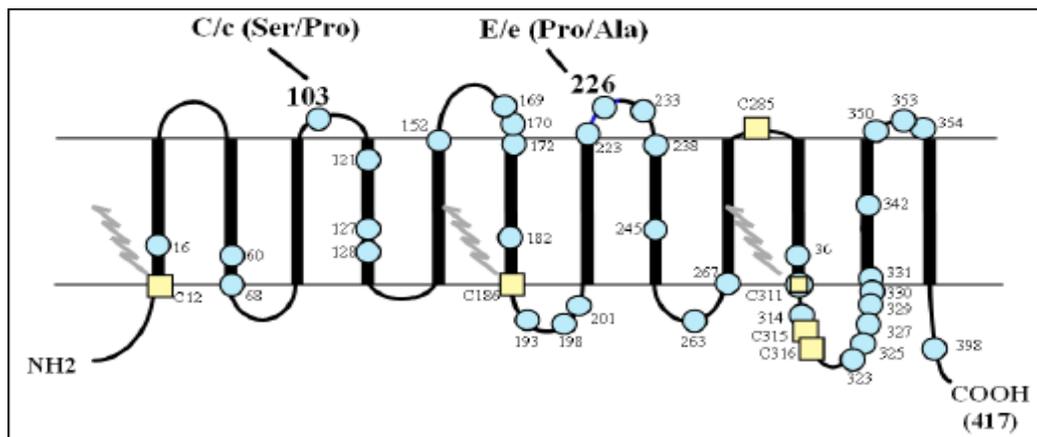


Figure 5 : Représentation schématique des protéines RH(1,12)

La protéine RhD, composée de 417 acides aminés, diffère de la protéine RhCE par 36 substitutions en acides aminés (ronds bleu clair). Les acides aminés en positions 103 (S/P) et 226 (P/A) sont responsables respectivement des polymorphismes C/c et E/e sur les polypeptides produits par le gène *RHCE*. Les résidus cystéine sont représentés par des carrés jaunes. Ils sont au nombre de 6 sur les polypeptides RhCE et 5 sur les polypeptides RhD.

La protéine Rh comporte 6 boucles extracellulaires, 5 intracellulaires et 12 segments intramembranaires. Les extrémités NH₂ et COOH sont en position intracellulaire.

2.1. Phénotypes Rhésus

2.1.1. Le Phénotype D ou RH1

L'antigène RhD est une véritable mosaïque d'épitopes. Il est par conséquent très immunogène du fait de ses épitopes multiples distribués sur les domaines extra cellulaires de la protéine RhD de la protéine transmembranaire du globule rouge.

Cet Ag est bien développée à la naissance et il est strictement limité aux érythrocytes.

Chez les sujets rhésus négatif, l'absence de l'antigénicité D est liée dans certains cas à l'absence totale de la protéine RhD. (13)

Deux mécanismes principaux peuvent générer cette absence:

➤ Une délétion de la totalité du gène *RHD* qui est le mécanisme moléculaire le plus fréquent. Cette délétion est liée à un **crossing over** survenu entre les deux «*Rhésus box*» aboutissant à une séquence «*Rhésus box*» **hybride**.

➤ Allèles *RHD* non fonctionnels liés à des mutations, des insertions etc.

L'exemple le plus caractéristique est représenté par le pseudo gène *RHDw* qui est l'un des mécanismes les plus fréquents dans les populations africaines.

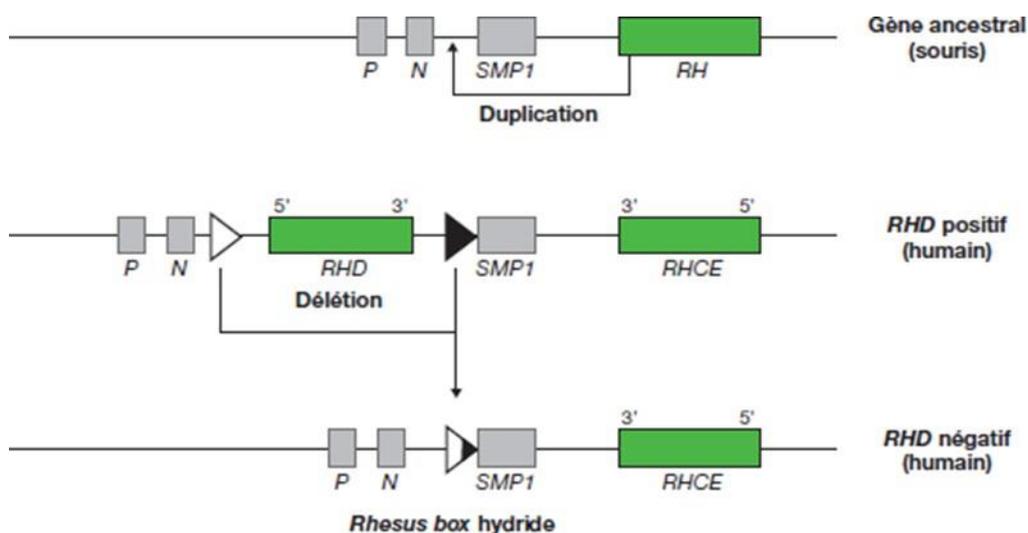


Figure 6: Mécanisme de duplication et de délétion du gène RH.

En fonction des formes alléliques, on distingue huit haplotypes qui sont notés :

DCE, *DcE*, *DCE*, *Dce*, *dce*, *dCe*, *dcE*, et *dCE* où *d* représente l'allèle *RHD* en délétion ou inactif.(1)

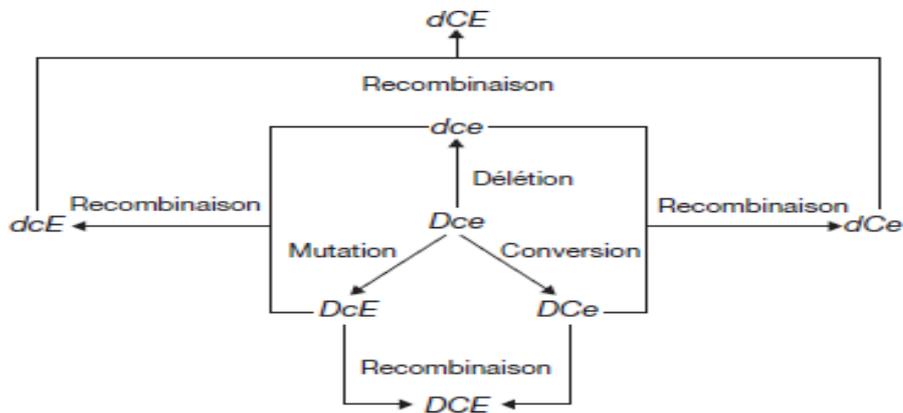


Figure 7 : Mécanisme évolutif générant les différents haplotypes du système RH

2.1.2. Les Phénotypes communs

Rapidement après la découverte de l'antigène D, ont été mis en évidence d'autres anticorps qui n'agglutinaient pas dans les mêmes proportions que l'anti-D les hématies des individus et qui reconnaissaient de ce fait d'autres déterminants antigéniques que D.

Ainsi ont été décrits les antigènes suivants: l'antigène C (RH2), E (RH3), c (RH4), et l'antigène e(RH5). On a de plus observé des associations préférentielles dans la distribution de ces antigènes, les antigènes C et E se rencontrant plus fréquemment chez les sujets RH positifs que chez les sujets RH négatifs.(2)

Tableau 3: Prévalence des antigènes Rhésus dans les populations Noirs et Caucasiennes.(7)

Gènes	Allèle	Prévalence %	
		Caucasiens	Noirs
RHD	RHD	61	97
	RHD silencieux	39	3
RHCE	RHCe	44	19
	RHcE	15	11
	RHce	41	70
	RHCE	0	0

Les Ag RH2 et RH4 sont dits antithétiques tout comme RH3 et RH5, c'est-à-dire que si l'un est absent, l'autre est forcément présent (hors délétion génique). On peut cependant posséder les deux antigènes simultanément.(8)

2.1.3. Autres phénotypes du système Rhésus

2.1.3.1. Variant du RH1

Les variantes antigéniques du système rhésus sont liées à son polymorphisme génétique, on distingue:(7)

❖ Le Phénotypes D faible (Du)

Ils sont caractérisés par un niveau d'expression membranaire diminué de l'antigène RhD (déficit quantitatif). Bien que les performances des techniques de routine aient évolué, la mise en évidence de tels variant peut faire appel à des techniques sérologiques complémentaires comme le test indirect à l'antiglobuline, voire la fixation-élution.

Tous les D faibles rapportés sont porteurs de mutations aboutissant à des substitutions d'acide aminé, ces substitutions intéressent les segments transmembranaire et intracellulaire de la protéine RhD.

Contrairement aux D partiels les altérations qualitatives sont moins importantes.

L'allo- immunisation anti-D est plus rare.

Les explorations par biologie moléculaire permettent de distinguer une vingtaine de D faibles en fonction des substitutions nucléotidiques considérées. (1)

❖ Le Phénotype D partiel

Ils correspondent à un déficit qualitatif, l'Ag D ayant perdu une de ses sous-unités.

Cette modification d'expression peut être due à :

- Une mutation nucléotidique ponctuelle ;
- Une substitution de séquence du gène RhD par des séquences du gène RhCE ;
- Une insertion de nucléotides supplémentaires.

Une personne ayant un tel Ag pourra en fin de transfusion ou de grossesse s'immuniser contre la sous-unité qui lui manque. Son sérum aura la propriété de s'agglutiner en présence de tous GR dit « normaux », c'est à dire possédant la sous-unité manquante.(14)

2.2. Les Anticorps du système Rhésus

Les Ac du groupe rhésus sont dits « irréguliers » car ils n'apparaissent qu'après contact avec un antigène « étranger » lors d'une transfusion ou d'une grossesse incompatible par exemple. En effet les antigènes du système RH, matures dès la 10^{ème} semaine de gestation, sont fortement immunogènes et le passage d'hématies fœtales RH1, chez une mère RH-1, conduit dans 80 % des cas à la synthèse d'un Ac anti-RH1. Ces Ac sont en général (après une réponse primaire de type IgM) des Ac de classe IgG (IgG1 et IgG3 essentiellement), à même de franchir la barrière fœto-placentaire (BFP). Ils peuvent ainsi être responsables d'anémie sévère chez le fœtus, dès la 10^{ème} semaine de gestation

Les anticorps anti RH sont des anticorps immuns, dits « chauds », c'est à dire dont l'optimum thermique est 37°C, se fixant sur l'hématie (on dit alors qu'elle est « sensibilisée »).(2,8)

3. Le Système KELL (ISBT 006)

Coombs découvre en 1946, un nouvel anticorps chez un sujet dont le nom fut donné au système : KELL (K, KELL). Trois ans plus tard Levine décrit l'anticorps antithétique : KELL2 (k, Cellano).

Parmi les antigènes immunogènes de groupes sanguins, les antigènes KEL sont classés après l'antigène RH1.

Le système KEL est important non seulement en transfusion mais aussi en obstétrique puisque l'antigène KEL1 est développé très tôt chez le fœtus au niveau des cellules érythroïdes et qu'une incompatibilité fœto-maternelle par allo-immunisation anti-KEL1 peut conduire à une maladie hémolytique néonatale avec mort in utero.(6)

3.1. L'aspect génétique et biochimique

Le gène *KEL* est localisé sur le chromosome 7 en région q33. Il comporte 19 exons. La protéine Kell est une glycoprotéine de 732 acides aminés dont le poids moléculaire est de 93 kDa, Elle possède un large domaine extracellulaire de 665 acides aminés, un domaine transmembranaire de 20 acides aminés et un domaine intracellulaire de 47 acides aminés. Le domaine extracellulaire comporte cinq ou six sites N-glycosylés et 15 résidus cystéinés qui génèrent le repliement de la molécule par la création de ponts disulfures intrachânes. Cela explique que les antigènes Kell soient inactivés lorsque les hématies sont traitées par des agents réducteurs, tels que le dithiothréitol (DTT) ou de l'aminoéthyl-isothio-uroniumbromide (AET), qui détruisent les ponts disulfures. La molécule Kell est associée à la molécule Kx par un pont disulfure entre la Cys72 de Kell et la Cys347 de Kx.

Les antigènes Kell apparaissent dès la dixième semaine de gestation et sont bien développés à la naissance, leur expression apparaît à des stades précoces de l'érythropoïèse. La glycoprotéine Kell est absente des autres cellules sanguines. (16)

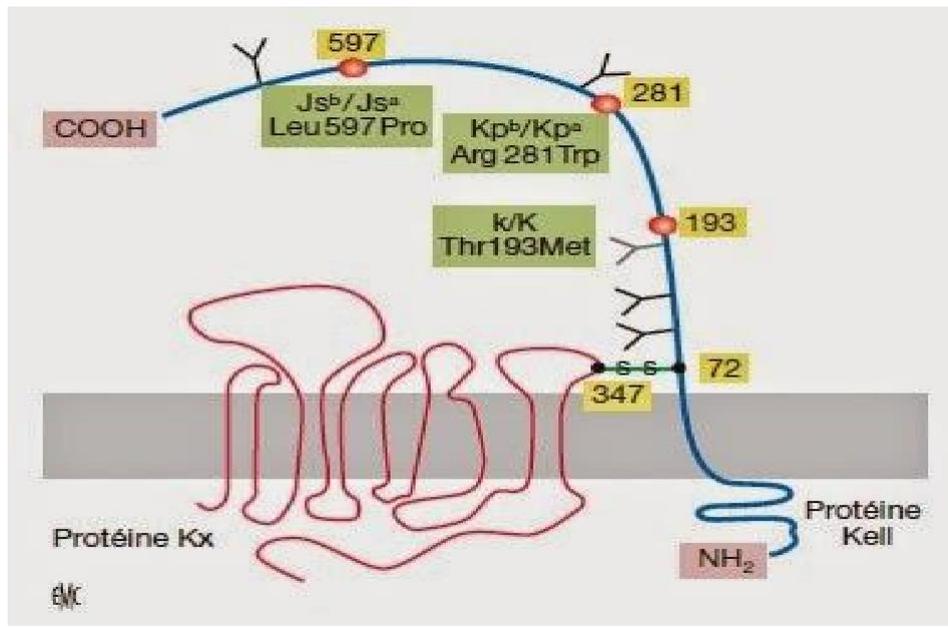


Figure 8 : biosynthèse du système Kell.

3.2. Les Antigènes du système Kell

Le système Kell est caractérisé par sa complexité : 36 antigènes ont été décrits dont 10 forment 7 couples d'antigènes antithétiques : KEL1 et KEL2, KEL3 et KEL4, KEL6 et KEL7, KEL11 et KEL17, KEL14 et KEL24, KEL25 et KEL28, KEL31 et KEL38. (6)

- K (KEL1) et k (KEL2) : ces deux antigènes sont antithétiques. L'antigène Kell est peu présent sur les globules rouges : 2 à 6000 sites, ce qui conduit à des réactions qui peuvent être faibles avec les anticorps monoclonaux.
- Kp^a (KEL3) et Kp^b (KEL4) : ces deux antigènes sont antithétiques.
- Ku (KEL5) : antigène public absent seulement chez les K₀.
- Js^a (KEL6) et Js^b (KEL7) : ces deux antigènes sont antithétiques.
- K11 (KEL11) et K17 (KEL17) : ces deux antigènes sont antithétiques.
- K14 et K24 : ces deux antigènes sont antithétiques.
- K25 et K28
- K31 et K38

18 Ag de hautes fréquences et 2 Ag de faibles fréquences.

Les antigènes du système Kell ne sont pas exclusivement présents sur les globules rouges, ils sont également présents dans la moelle osseuse, le foie fœtal, les testicules, le cerveau, le cœur, la rate, les amygdales, les tissus lymphoïdes et les muscles squelettiques.

Ils se développent sur les globules rouges dès la 10^{ème} semaine chez le fœtus pour le Kell et dès la 7^{ème} semaine pour le cellano. Ils sont donc très bien développés à la naissance. Ces antigènes sont résistants aux traitements à la papaïne ou la trypsine; par contre, ils sont détruits par le DTT. (17)

3.3. Les phénotypes

3.3.1. Le Phénotype KEL

- Les deux antigènes principaux et antithétiques sont KEL1 et KEL2.
- Les trois phénotypes essentiels sont KEL : (-1,2), KEL : (1,2), KEL : (1,-2)
- La fréquence du phénotype KEL1 en France est de 9%, elle est 2 fois moindre en Finlande et d'environ 2,5% chez les noirs.(6)

Tableau 4 : Principaux phénotypes des antigènes KEL1 et KEL2 et leurs fréquences.(6)

Réactions		Phénotype	Génotype	Fréquences
Anti KEL1	Anti KEL2			
+	+	KEL : (1,2)	KEL1 KEL2	8,8%
+	-	KEL : (1,-2)	KEL1 KEL1	0,2%
-	+	KEL : (-1,2)	KEL2 KEL2	91%

3.3.2. Phénotype K_p

Tableau 5 : principaux phénotype de l'antigène K_p et sa fréquence.(17)

Phénotypes	KEL : (3,-4)	KEL : (-3,4)	KEL : (3,4)
Caucasiens	Rare	97,7%	2,3%
Noirs	0%	100%	Rare

3.3.3. Phénotype J_s**Tableau 6** : principaux phénotypes de l'antigène J_s et sa fréquence.(17)

Phénotype	KEL : 6 ; -7	KEL : -6 ; 7	KEL : 6 ; 7
Caucasiens	0%	100%	Rare
Noirs	1%	80%	19%

3.3.4. Phénotype K₀ (Kell nul)

Certains individus ne possèdent aucuns antigènes du système Kell. On les appelle K₀. Ce phénotype est dû à la présence d'un gène silencieux en double dose, suite à une mutation génétique. Il a été décrit chez une cinquantaine d'individus dans le monde. On observe chez ces individus une augmentation de l'expression des antigènes du système Kx et la présence d'un anti-Ku (souvent associé avec d'autres anticorps du système Kell) qui réagit avec tous les individus sauf les K₀. Cet anticorps est cliniquement significatif en cas de transfusion sanguine ou de grossesse.(17)

3.3.5. Phénotype K_{mod}

Le phénotype K_{mod} est un terme générique utilisé pour décrire divers phénotypes caractérisés par un affaiblissement des antigènes du système Kell et une augmentation des antigènes du système Kx. Ce phénotype est la conséquence de diverses mutations génétiques aboutissant à la substitution de divers acides aminés.(17)

3.3.6. Phénotype Mac Leod et le système Kx**➤ Phénotype Mac Leod**

Chez de très rare individu on a observé que les AgK du GR étaient absentes. Leurs hématies sont atteintes d'anomalies morphologiques telles que l'acantocytose associé à une anémie hémolytique.

Les sujets Mac Leod pose un problème transfusionnel, car toute transfusion peut provoquer la formation d'anticorps anti K.(18)

➤ **Le système Kx**

Il produit l'AgKx longtemps considéré comme le substrat de l'AgK mais une découverte récente montre que l'AgKx est associé à l'AgK par l'intermédiaire d'un ou plusieurs ponts disulfures, ce qui pourrait masquer la réactivité antigénique Kx, le phénotype de ces sujets est appelé K₀.(18)

3.4. Les anticorps du système Kell

Ce sont des anticorps immuns, nécessitant donc une stimulation soit par grossesse ou transfusion.

Le plus fréquent et le plus problématique est l'anti K, l'origine transfusionnelle de cet anticorps tend à diminuer. Par contre il peut se développer après grossesse chez une femme K- enceinte d'un enfant K+.

Ce sont comme les anti-Rh, des anticorps immuns, de classe IgG, chaud, pouvant donner des hémolyses intra tissulaires et être responsable d'accidents hémolytiques de transfusion. Ils peuvent aussi être à l'origine d'une incompatibilité foeto-maternelle grave, par effet toxique sur les cellules progénitures érythroïdes. (2)

3.4.1. Anti-KEL1 et anti-KEL2

Ces anticorps proviennent d'une immunisation à la suite d'une transfusion sanguine ou d'une grossesse. L'anti-KEL1 est le deuxième anticorps le plus observé après l'anti-RH1, ce qui traduit une forte immunogénicité; alors que l'anti-k est très peu immunogène.

L'anti-KEL1 et l'anti-KEL2 sont plus fréquemment de classe IgG qu'IgM. Ces anticorps peuvent activer la fixation du complément jusqu'à la fraction C3.

L'anti-KEL1 apparaît quelques fois de façon naturelle, à la suite d'une infection bactérienne (*Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli*). (17)

3.4.2. Anti-KEL3 et anti-KEL4

Ces anticorps apparaissent à la suite d'une transfusion sanguine. L'anti-KEL3 est exclusivement de classe IgG et l'apparition de cet anticorps est peu fréquente. il se trouve

quelques fois de façon naturelle, à la suite d'une Infection bactérienne (*Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli*).

L'anti-KEL4 est tout aussi rare, mais du fait de la faible prévalence du phénotype KEL:-4. Cet anticorps est de classe IgG et rarement de classe IgM.

3.4.3. Anti- KEL5 (anti-Ku)

Par transfusion ou grossesse, les Ko développent un anti-KEL5 (anti-« KEL-total », anti-Ku) qui réagit avec tous les antigènes KEL connus.

3.4.4. Anti-KEL6 et anti-KEL7

Ces anticorps sont essentiellement observés chez les patients d'origine afro-antillaise. L'anti-KEL6 est le plus souvent de classe IgG (quelques cas de classe IgM ont été décrits), alors que l'anti-KEL7 est exclusivement de type IgG. Un cas d'auto anti-KEL6 a été décrit chez une femme japonaise.(17)

4. Autres systèmes

4.1. Le système Duffy (Fy) (ISBT 008)

C'est un système immunogène qui comporte cinq antigènes (FY1, FY2, FY3, FY5, FY6 et FYX) exprimés sur la glycoprotéine DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines) codée par le gène FY, localisé sur le chromosome 1.

D'un point de vue fonctionnel, cette molécule possède des fonctions de récepteur et permet la pénétration du *Plasmodium vivax* dans l'érythrocyte, elle est dotée également d'une haute affinité aux chimiokines (IL 8) leur conférant ainsi un rôle régulateur dans la réponse inflammatoire.

Chez les caucasiens, ce système est défini par 2 antigènes antithétiques principaux : Fya (FY1) et Fyb (FY2), définissant 3 phénotypes :

- Fy (a+b-) 17%
- Fy (a-b+) 34%
- Fy (a+b+) 49%
- Et exceptionnellement Fy (a-, b-) dans les populations Noires qui proviennent de la transmission en double dose de 2 gènes FY «silencieux».(19)

Leur polymorphisme repose sur la substitution d'un acide aminé (Gly42Asp) localisé sur le domaine EC de la molécule Fy (Fig. 09)

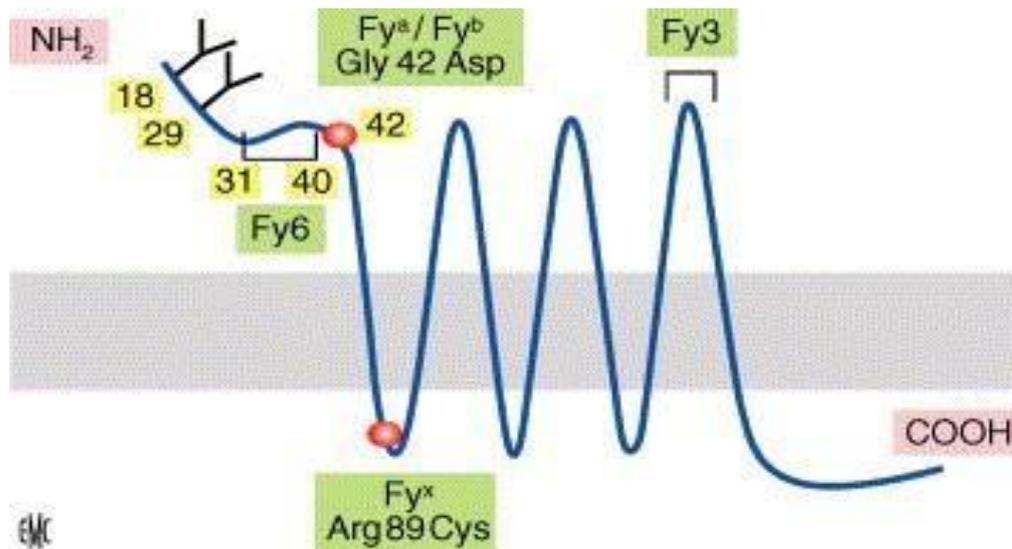


Figure 9 : Glycoprotéine Duffy.

Ce système est important en pathologie humaine car l'antigène FY1, très immunogène peut être responsable d'accident hémolytiques post- transfusionnels et d'incompatibilité fœto-maternelle.

Les antigènes Fy peuvent être détectés à 6 ou 7 semaines de gestation et sont très bien développés à la naissance. En ce qui concerne leur expression au cours de l'érythropoïèse, ceux-ci apparaissent aux derniers stades.(1)

La majorité des anticorps de ce système sont nés d'allo-immunisation transfusionnelle. Ils sont majoritairement de :

- classe IgG
 - sous-classe IgG1
 - très rarement de classe IgM.
- L'anti-FY1 est un anticorps, fréquent chez les Blancs et rare chez les Noirs (environ 3% des anticorps immuns isolés).
 - L'anti-FY2 est plus rare et souvent associé à d'autres anticorps.
 - L'anti-Fy3 est synthétisé par les individus Fy(a-b-) essentiellement d'origine européenne, les sujets d'origine africaine s'immunisant plus rarement. Cet anticorps de classe IgG est hémolysant (1,6)

- L'anti FY5 est observé chez des patients d'origine africaine, le plus souvent polytransfusés, associé à d'autres anticorps. Cet anticorps de type IgG réagit avec les hématies de femmes caucasiennes Fy(a-,b-) et Fy3-. Par contre, il ne réagit pas avec les hématies Rh_{null}. Il semblerait que la structure de l'antigène Fy5 résulte d'une interaction entre les gènes Duffy et Rh.

4.2. Le système Kidd (ISBT 009)

Le système Kidd comporte un antigène de grande fréquence (Jk3) et deux antigènes antithétiques Jka (JK1) et Jkb (JK2) qui déterminent 3 phénotypes :

- Jk (a+ b-) 28%
- Jk (a-b+) 22%
- Jk (a+ b+) 50%

Il existe chez les populations asiatiques et polynésiennes un phénotype silencieux d'une grande rareté Jk (a-, b-) du à l'existence en double dose du gène allèle silencieux Jk.

Ces antigènes sont exprimés sur la glycoprotéine Jk qui est codée par le gène SLC4A1 (Solute Carrier family 4, Anion Exchanger 1) localisé sur le chromosome 18. Cette molécule est impliquée dans les phénomènes de transport TM de molécules d'urée.

Les anticorps anti-Jk sont des anticorps irréguliers, souvent associés à d'autres anticorps.

- L'anti-JK1 est l'anticorps le plus fréquent, de nature IgG, active le complément et initie une hémolyse aiguë, il est dit « perfide et dangereux » en raison de son agressivité en situation d'incompatibilité transfusionnelle associée à sa difficulté classique de détection, il est responsable d'accident hémolytique sévère de transfusion et de maladie hémolytique néonatale.

- L'anti-JK2, plus rare et souvent associé à d'autres anticorps.
- L'anti-JK3 est synthétisé par les individus Jk (a-b-) de type « récessif » Il est donc impératif en cas de présence d'un anticorps du système Kidd (Jk3 inclus) de sélectionner des hématies dépourvues de l'antigène correspondant. (1,6)

4.3. Le système MNS (ISBT 002)

Le système MNS comporte 49 antigènes exprimés sur deux glycoprotéines membranaires, les glycophorines A (GPA) (portent les antigènes M/N) et B (GPB) (portent les antigènes S/s), codées respectivement par deux gènes homologues, GYPA et GYPB, localisés et étroitement liés sur le chromosome 4. Ces derniers sont liés à un troisième gène homologue, le gène GYPE, qui, bien que ne s'exprimant pas au niveau érythrocytaire, participe à des réarrangements géniques qui aboutissent à l'apparition de certains variants du système MNS (ERIK/MNS37).

Parmi les antigènes du système MNS on distingue, deux paires d'antigènes antithétiques M/N (MNS1/MNS2) et S/s (MNS3/MNS4) qui se groupent pour former quatre haplotypes : MS, Ms, NS, Ns.

L'antigène U(MNS5) se trouve sur les globules rouges des Caucasiens et de 99% des populations noires. Les individus U-négatifs (S-/s-) marquent une absence ou une altération de GPB. (1,6)

La majorité des anti-MNS1 et des anti-MNS2 sont des anticorps naturels, de type IgM actifs à basse température et de faible titre mais peuvent être également immuns. Ils sont en général sans importance transfusionnelle et ne traversent pas la barrière placentaire.

Les anti-MNS3 et anti-MNS4 sont généralement des anticorps irréguliers allo-immuns de type IgG et sont capables d'entraîner des accidents transfusionnels et MHNN. (2)

4.4. Le système Lewis (ISBT 007)

Le système Lewis n'est pas un système de groupe sanguin au sens strict du terme, mais un système de sécrétion, voire un système tissulaire. La transférase Lewis produit essentiellement des substances de groupe solubles sous formes de glycoprotéines dans la salive et de glycosphingolipides dans le plasma qui sont adsorbées secondairement sur la membrane des hématies.

Les antigènes du système Lewis sont des substances solubles : Le^a (LE1) et Le^b (LE2) définissent, trois phénotypes courants qui résultent de l'action combinée des gènes Se / se et Le / le :

- Le (a+b-)
- Le (a-b+)
- Le (a-b-)
- Le phénotype Le (a+/b+) très rare est retrouvé dans les populations asiatiques et océaniques.

Tous les nouveau-nés sont de phénotype : Le (a-b-) car la synthèse des Ag Lewis ne commence qu'au 10^{ème} jour de vie.

Les Anticorps anti Lewis (anti-Le^a et anti-Le^b) sont généralement des Ac naturels irréguliers de type IgM, sans importance en transfusion et non impliqués dans la maladie hémolytique du nouveau-né. Cependant, certains anti-Le^a peuvent être à l'origine d'accidents hémolytiques quand ils sont actifs à 37°C et de nature hémolysant. (2)

L'anti-Le^a est fréquent, élaboré par les sujets Le (a-b-) sécréteurs.

L'anti-Le^b, plus rare, développé par les sujets Le (a-b-) non sécréteurs. (1,8)

4.5. Les systèmes P1PK et GLOB (P) (ISBT 003)

Le système P renommé P1PK en 2010, est considéré comme un système complexe qui comporte trois Ag : P, P1 et Pk définissant 4 phénotypes P1, P2, Pk1, Pk2.

Les individus n'exprimant aucun des trois antigènes, définissent le phénotype nul « p » et peuvent développer un anticorps anti-PP1Pk ou anti-Tja naturel régulier.

A ce jour l'antigène P est le seul antigène à appartenir au système GLOB.(2)

4.6. Autres systèmes

Il existe d'autres systèmes de groupes sanguins dont l'intérêt transfusionnel est plus restreint ou dont les anticorps sont plus rares et donc moins souvent rencontrés en pratique quotidienne :

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| 1) Le système LU (Lutheran) | 4) Le système CO(Colton) |
| 2) Le système DI (Diego) | 5) Le système SC(Scianna) |
| 3) Le système YT (Cartwright) | 6) le système DO (Dombrock) |

Chapitre II

ALLO-IMMUNISATION FOETO- MATERNELLE ANTI-ERYTHROCYTAIRE

1. Définition de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire

L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME) est due à la synthèse d'allo-anticorps en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Ces anticorps maternels traversent le placenta vers la circulation fœtale, la cible antigénique étant les antigènes de groupes sanguins.

Les complexes immuns formés entraînent une hémolyse érythrocytaire dont les conséquences vont dépendre du type d'antigène concerné, de l'importance de l'immunisation et de l'âge gestationnel.(20)

Les antigènes les plus concernés sont de fréquence moyenne (10 à 90 %) au sein des systèmes ABO, Rhésus (Rh), Kell (K), Duffy (Fy), Kidd (Jk) et MNSs

La manifestation clinique en période néonatale est dominée par un ictère souvent modéré mais parfois sévère pouvant exposer au risque d'encéphalopathie hyperbilirubinémique et de séquelles neurologiques.(9,16)

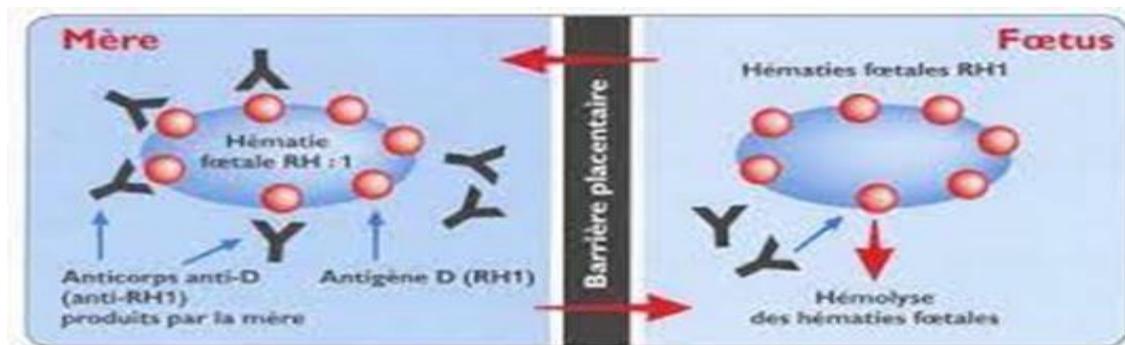


Figure 10 : Allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire.

2. Les Types des allo-immunisation fœto-maternelles anti-érythrocytaire

Le dépistage de l'allo-immunisation est effectué selon les recommandations de l'HAS par une recherche systématique chez toute patiente au cours de la première visite prénatale et au sixième mois.

La prise en charge d'une patiente allo-immunisée dans un système à risque autre que D, C'est-à-dire essentiellement Kell, c et E, présente des points communs avec le suivi habituel

d'une allo-immunisation D avec cependant certaines particularités propres à chaque système antigénique.

2.1. Allo-immunisation RH-D

L'allo-immunisation Rh-D fœto-maternelle survient chez la femme Rhésus négatif par la synthèse d'allo-anticorps anti-D, en réponse immunitaire au passage transplacentaire, vers la circulation maternelle, d'hématies fœtales portant l'antigène D.

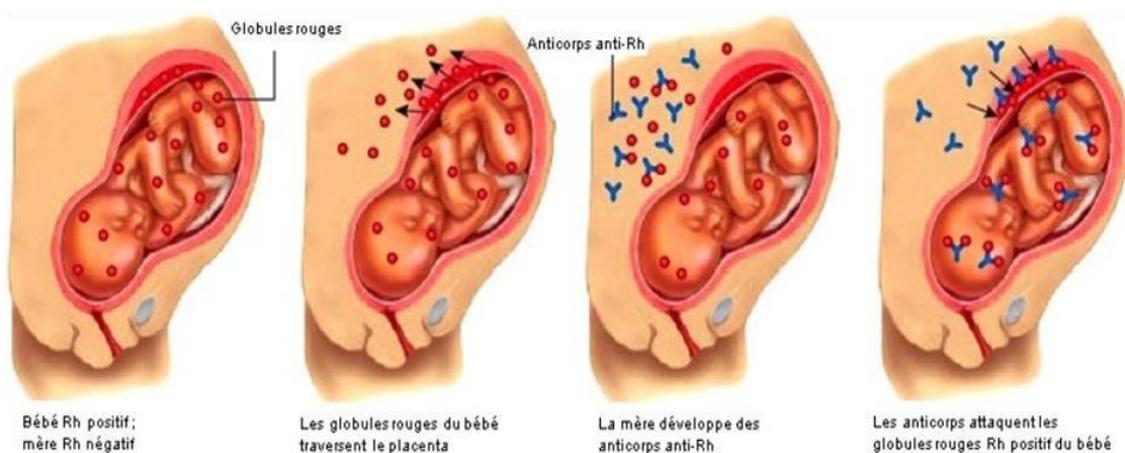


Figure 11 : Mécanisme d'action et conséquences de l'allo-immunisation RHD.

La possibilité pour une mère RH-1 de rencontrer l'antigène RH1 est soit suite à la transfusion de sang RH1 incompatible, ce qui est exceptionnel, ou lors de la grossesse avec passage d'hématies fœtales à travers le placenta ou plus rarement toxicomanies, greffe ou auto-hémothérapie, hétéro-immunisation telle que par :

Vaccination, sérothérapie, ou par certaines préparations pharmaceutiques contenant des substances de groupes sanguins.

La capacité à développer des anticorps anti-Rh1 est très variable selon les femmes, Certaines s'immunisent très facilement (une immunisation peut survenir même après une hémorragie fœto-maternelle très faible de l'ordre de 0,1 ml), alors que d'autres ne s'immunisent quasiment jamais (Même en cas de transfusion incompatible, 20 % des femmes ne développent pas d'anticorps).

Il n'y a pas, le plus souvent, d'immunisation décelable au cours de la gestation du premier enfant RH1 car le volume de l'hémorragie fœto-maternelle est généralement faible (< 0,25 ml). Une immunisation vis-à-vis de l'antigène RH1 est observée chez 1 % des primipares, mais elle est habituellement extrêmement faible et tardive. Au moment de l'accouchement en l'absence de prévention, le pourcentage de femmes immunisées atteint 20 % dès la deuxième grossesse incompatible.(21)

2.2. Allo-immunisation anti-Kell

Les anticorps anti-Kell sont des immunoglobulines de type IgG (anticorps immuns et incomplets) capables de traverser le placenta. L'incompatibilité devient réelle quand le fœtus porte l'antigène cible des anticorps maternels.

L'allo-immunisation Kell est la plus fréquente après l'immunisation Rhésus D, sa fréquence est de l'ordre de 1 à 3%. L'évolution de la maladie anti-Kell est beaucoup plus variable que celle de la maladie anti-D, la gravité est appréciée différemment selon les auteurs :

- Pour certains, l'immunisation anti-Kell n'entraîne aucune perte fœtale liée à l'immunisation et aucun décès néonatal.
- Pour d'autres, le mode de sensibilisation est important pour l'issue de la grossesse, le mode gravidique serait, pour eux, plus délétère.

Parmi tous les fœtus atteints, toutes les sensibilisations se sont faites lors d'une grossesse antérieure ou par association des modes transfusionnel et gravidique. Le risque d'anémie fœtale est lié à la fois à l'hémolyse et à la suppression de l'érythropoïèse par les anticorps anti-Kell, l'antigène Kell étant exprimé par les progéniteursérythroïdes.(21,22)

2.3. Allo-immunisation c et E

Parallèlement à la diminution de la fréquence de l'allo-immunisation anti-RH1 grâce à la généralisation de la prévention anti-RH1, les allo-immunisations aux antigènes nonRH1 voient leur fréquence augmenter de manière relative et absolue. Cependant la fréquence absolue des allo-immunisations aux antigènes non-RH1 est difficile à évaluer.

En effet, elle varie en fonction des ethnies, et donc des pays, ainsi qu'en fonction du système de dépistage mis en place.

Peu d'études épidémiologiques ont concerné la présence d'agglutinines irrégulières autres qu'anti-RH1 chez les femmes enceintes et il était difficile de connaître le devenir des nouveau-nés issus de ces grossesses. Dans les cas où deux anticorps de spécificité différents étaient identifiés, seul a été retenu l'anticorps estimé le plus à risque d'induire une maladie hémolytique grave ; il n'y a donc pas de données spécifiques concernant l'évolution des enfants nés dans un contexte de double immunisation anti-RH3.(23)

2.4. Allo-immunisation C et e

-L'allo-immunisation anti-C est le plus souvent associée à l'immunisation anti-D.

-Les allo-immunisations anti-e sont rares et le dosage des anticorps est impossible.

Les mêmes traitements s'imposent, à part le traitement prophylactique par sérum qui est impossible, remplacé par l'utilisation de produits sanguins phénotypés lors d'une transfusion pour éviter l'immunisation.

2.5. Allo-immunisation multiples

En cas d'allo-immunisations multiples, la présence de l'anti-D est le facteur dominant le pronostic. La sévérité de l'anémie fœtale et le nombre de transfusions nécessaires sont cependant plus importants en cas d'existence de multiples allo-anticorps par rapport à la présence du seul anti-D.(21)

3. Les mécanismes physiopathologiques de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire

L'acquisition des anticorps maternels survient à la suite de l'introduction d'érythrocytes étrangers chez la patiente dans différentes circonstances : Transfusion, Grossesse, Toxicomanie (plus rarement), Hétéro-hémothérapie. Le système immunitaire de la mère peut être activé, entraînant une réaction primaire puis secondaire. Les anticorps anti-érythrocytaires sont alors produits et comme il s'agit d'IgG ils traversent facilement la barrière placentaire. Les anticorps nouvellement synthétisés vont alors arriver dans la circulation fœtale, agglutiner les hématies porteuses de l'antigène et engendrer leur lyse.(9)

3.1. Les propriétés des anticorps

Les allo-anticorps résultent soit d'une allo-immunisation par transfusion ou hémorragie fœto-maternelle (Par exemple anti-Rh D, anti-Rh c, anti-Kell ...etc

Ils doivent être :

- De nature IgG
- Avoir une concentration élevée,
- Une affinité suffisante pour l'Ag
- Etre aptes à activer les récepteurs Fc des macrophages.(25,26)

3.2. Les circonstances d'apparition des allo-anticorps

Pendant la grossesse, un certain nombre de circonstances peuvent favoriser le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, risquant ainsi d'induire une immunisation. Cette situation peut survenir à chaque trimestre de la grossesse et lors de l'accouchement mais sa fréquence de survenue dépend de l'âge gestationnel : 12% au premier trimestre, 45% au deuxième et troisième trimestre, 60% à l'accouchement.

Ces circonstances constituent les indications de l'immunoprophylaxie :

- Au cours du premier trimestre de la grossesse : lors de biopsie de trophoblaste, de métrorragie, de fausse couche, de grossesse extra-utérine, d'interruption volontaire de grossesse, d'amniocentèse ou de cerclage.
- Au cours du deuxième trimestre de la grossesse : lors d'amniocentèse, de cordocentèse, de réduction embryonnaire, de fausse couche, d'interruption médicale de grossesse ou de toute intervention pelvienne.
- Au cours du troisième trimestre : en cas de placenta prævia, de mort in utero, d'amniocentèse ou cordocentèse, de version.
- A l'accouchement.(9)

Il existe par ailleurs d'autres circonstances non obstétricales de survenue d'une immunisation :

- Erreur transfusionnelle (risque élevé).
- Greffe d'organe.
- Toxicomanie intraveineuse.
- Hétéro-hémothérapie.(21)

3.3. Le délai d'apparition des allo-anticorps

A. Réponse immunitaire primaire :

Elle survient après le premier contact avec l'antigène. Les premiers anticorps synthétisés sont des immunoglobulines de type IgM progressivement remplacés par des IgG après une période de latence de huit à neuf semaines et quelquefois jusqu'à six mois. Les IgG apparaissent à un taux faible mais persistent plus longtemps.

Cette chronologie explique qu'une allo-immunisation primaire au cours d'une grossesse ne sera pas très délétère pour le fœtus (passage tardif des anticorps IgG). (21,27)(28)

B. Réponse immunitaire secondaire:

Elle a lieu lors d'une nouvelle exposition antigénique, les anticorps apparaissent 24 à 48h après l'exposition avec augmentation rapide du taux d'anticorps (temps de latence plus court) et pic sérique plus élevé que celui observé lors de la réponse primaire.

Elle se manifeste par une production d'anticorps de type IgG.

La répétition de ces expositions augmente à chaque fois la rapidité de la réponse immunitaire.(21,28)(27,29)

Remarque

La réponse immunitaire secondaire a lieu souvent lors de la grossesse suivante cependant même au cours d'une première grossesse, ce phénomène peut survenir, du fait de la répétition des HFM.(27,28)

3.4. La cinétique des allo-anticorps anti-érythrocytaire

La cinétique des réponses primaires et secondaires (apparition et disparition des anticorps) dépend de la structure de l'antigène et de son élimination. La réponse primaire IgM peut être très brève (quelques jours) ou bien prolongée de plusieurs semaines. Elle tend à décroître rapidement. La synthèse d'IgG atteint son maximum plus tardivement. Lors d'une réponse secondaire, les taux d'IgG décroissent classiquement lentement, après un pic rapide et massif, en effet:

- ❖ Après une réponse secondaire, l'Ac anti-RH1 (D) de type IgG peut persister très longtemps, jusqu'à 38 ans, après stimulation. Les Ac anti-RH3 (E) et anti-RH4(c) persistent jusqu'à 5 ans avec une nette diminution de leurs fréquences au-delà de la cinquième année.
- ❖ La fréquence de l'Ac anti-KEL1 augmente progressivement un mois après transfusion jusqu'à la cinquième année.
- ❖ D'autres anticorps tels que les Ac anti-JK1 (Jka) et anti-JK2 (Jkb) sont plus détectables dans les trois premiers mois après stimulation.
- ❖ L'anticorps anti-FY1 (Fya) apparaît après plusieurs mois à un an après transfusion.(29)

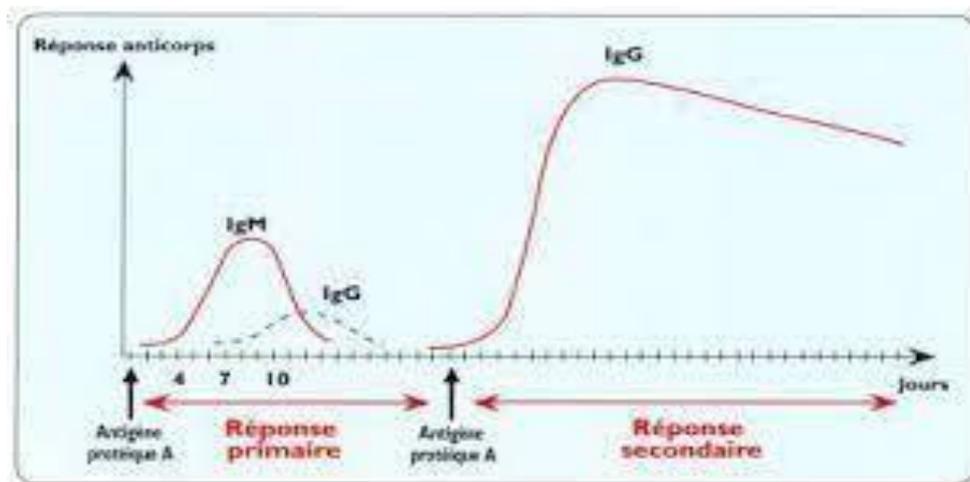


Figure 12 : cinétique des allo-anticorps anti-érythrocytaire.

3.5. Le Mode d'action des allo-anticorps

Les anticorps nouvellement synthétisés arrivent alors dans la circulation fœtale, comme il s'agit d'IgG, ils vont traverser facilement la barrière placentaire et vont agglutiner les hématies porteuses de l'antigène et engendreront leur lyse.

Le débit d'anticorps vers le fœtus dépend de deux éléments principaux :

- ❖ La concentration maternelle en anticorps pathogènes qui peut entraîner, si elle est élevée, une anémie importante chez le fœtus.
- ❖ La cinétique du transfert transplacentaire de ces anticorps : la concentration en IgG augmente en cours de grossesse ; faible avant 4 mois, elle dépassera le taux maternel en fin de grossesse, ce qui confirme le caractère actif.(9,27)

Tout d'abord, les Ac maternels vont se fixer sur les Ag spécifiques de la surface des hématies fœtales. Le nombre des complexes ainsi formés dépend du nombre de sites antigéniques des hématies fœtales et de la constante d'affinité (K) des Ac. Ces deux processus expliquent la variabilité des atteintes pour un même taux d'anticorps.

Ce sont les macrophages de la rate et du foie qui se charge de l'hémolyse érythrocytaire ; Ces cellules effectrices captent les globules rouges par l'intermédiaire de la partie Fc des anticorps fixés. En effet, le degré d'activation macrophagique est lié à l'appartenance de l'anticorps à l'une des sous-classes d'IgG (IgG1, Par exemple, est plus pathogène pour les antigènes D). La concentration des quatre sous-classes d'IgG à terme est toujours supérieure dans le sang de cordon que le sang maternel. Les IgG1 traversent le placenta de façon massive dès la 20e SA tandis que les IgG3 atteignent le taux de celui du sang maternel vers la 28–32e SA.

Les anti-RH provoquant la maladie hémolytique périnatale sont uniquement des IgG1 et des IgG3. Les cas dus aux IgG1 sont réputés pour entraîner une anémie plus sévère que ceux dus aux IgG3 ; mais quand l'enfant est né, l'augmentation de la bilirubine est souvent plus élevée en présence d'IgG3 que d'IgG1. En cas d'anémie profonde, la mort de l'enfant peut survenir in utero durant le dernier trimestre, voir même dans les cas extrêmes avant la fin du 4e mois de la grossesse.(9,27)(26)

La pathogénicité des Ac dépend de plusieurs facteurs comme :

- la quantité d'Ac et son avidité pour son Ag spécifique.
- la distribution des Ag sur le globule rouge ainsi que leurs nombre.
- le transfert actif des Ac à travers le placenta.
- la maturité fonctionnelle de la rate fœtale à phagocyter les hématies sensibilisées et la présence d'Ac anti HLA bloquant la phagocytose splénique, ainsi que la structure de fragment Fc de l'immunoglobuline fixée.

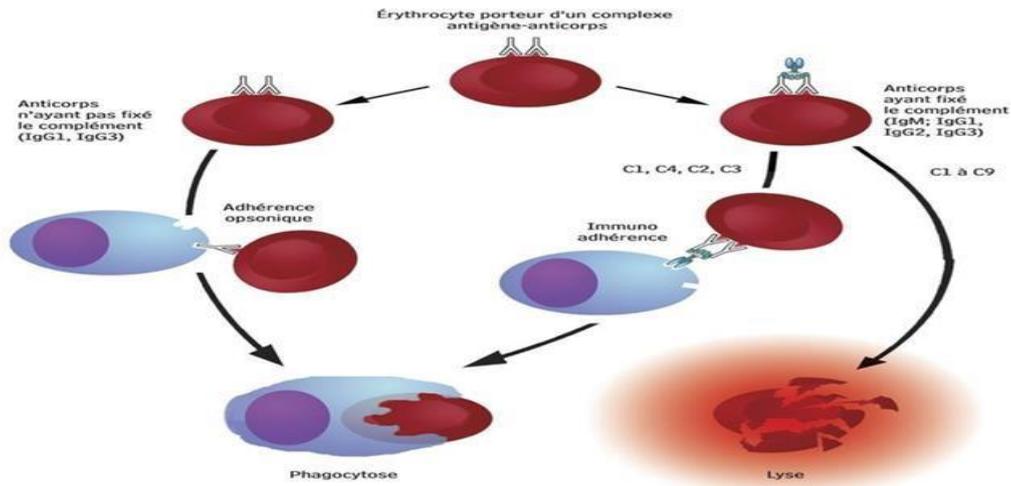


Figure 13 : mécanisme d'action des anticorps anti-érythrocytaire

3.6. Les Facteurs influençant l'apparition des allo-anticorps

La réponse immunitaire vis-à-vis d'un même antigène est variable d'un individu à l'autre. La majorité des réponses immunitaires implique une coopération entre lymphocytes T et lymphocytes B. Bien qu'il existe deux types de réponses, réponse cellulaire et réponse humorale ; seule la réponse humorale a fait l'objet de nombreuses publications en termes de groupes sanguins.

Les facteurs influant sur la survenue d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire et sur son « Étendue » sont de trois types:

- Les facteurs immunologiques classiques (facteurs génétiques, voie d'immunisation...etc.)
- Les autres facteurs (immunisation anti-érythrocytaire et maladies, âge, influence de l'incompatibilité ABO sur l'immunisation anti-érythrocytaire).

3.6.1. Les facteurs immunologiques classiques

Les facteurs génétiques influant sur la réponse immunitaire comprennent des gènes liés ou non au CMH (appelé système HLA chez l'homme).

3.6.1.1. *Le contrôle génétique*

La réponse immunitaire est génétiquement contrôlée. L'immunisation ou non d'un sujet contre un antigène résulte du déterminisme génétique de la réponse immunitaire. En effet, il existe un gène de réponse immune (Ir) situé dans la région D du système HLA (HLA-D) pouvant coder pour des molécules de classe II, ces molécules présentes sur les macrophages, les LB et les LT helper activés ; sont indispensables à la coopération cellulaire en vue de la synthèse d'anticorps. Le gène dominant (Ir) confère ainsi au sujet le caractère de répondeur (R) et son allèle récessif, le caractère de non répondeur (NR).(30)

3.6.1.2. *L'immunogénicité des antigènes du donneur*

Elle exprime la capacité d'un antigène à induire une réponse immunitaire. L'immunisation résulte donc de l'expressivité de l'antigène et du pouvoir antigénique.

Les Ag du groupes sanguins les plus immunogènes sont dans l'ordre d'immunogénicité : D > K1 > E > c > Fya > Jka > e > C > S > s.

3.6.1.3. *Le Phénotypes de la femme enceinte*

De toute évidence, l'allo immunisation ne peut se faire contre les antigènes présents chez la patiente. Cependant, les patientes de phénotype partiellement ou totalement silencieux, et celles n'ayant pas d'antigènes publics représentent une situation particulièrement redoutable. (31)

3.6.1.4. *La voie d'immunisation*

Le risque d'allo-immunisation diffère selon que l'introduction d'antigènes érythrocytaires extérieurs à l'organisme se fait par le biais de la transfusion ou d'une grossesse.

❖ En cas de transfusion, l'allo-immunisation est définie comme étant pluridirectionnelle, de nombreux antigènes érythrocytaires entrant en jeu.

❖ Le cas de la grossesse est un cas particulier ; l'allo-immunisation fœto-maternelle est, au contraire ici unidirectionnelle puisqu'elle implique (uniquement) les antigènes érythrocytaires codés par les haplotypes du père. Le risque particulier de l'allo-immunisation fœto-maternelle est lié au possible contact répété avec un même antigène, alors que l'allo

immunisation transfusionnelle dépend de la fréquence de l'antigène dans la population de donneurs de sang.

De façon générale, le risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire d'une femme enceinte contre un antigène « incompatible » présent à la surface des hématies du fœtus est moins important que le risque encouru par cette femme entrant en contact avec le même antigène « Incompatible », mais apporté par le biais des unités de sang. Une des raisons évoquées pour expliquer cette différence serait que le volume de sang fœtal serait insuffisant, par rapport à une transfusion, pour stimuler une réponse immunitaire primaire. Il a été montré que le risque d'allo-immunisation fœto-maternelle était étroitement corrélé à la quantité d'hématies fœtales présentes lors de l'accouchement dans le sang de la mère.(29)

3.6.1.5. La dose antigénique

La dose antigénique est un facteur classique intervenant dans l'induction d'une réponse immunitaire. Dans ce sens, les études portant sur l'allo-immunisation anti-RH, montrant un pourcentage d'immunisation d'environ 85 % des individus RH : -1 ayant reçu du sang RH : 1 ont été réalisées après transfusion d'une quantité importante d'hématies RH : 1 (200 ml ou plus). La réponse anti-RH1 serait, en revanche, inférieure à 50 % en cas d'injection d'une dose unique de 0,5 à 1 ml d'hématies RH : 1.

3.6.1.6. La fréquence de l'immunisation

Il existerait un lien entre l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et le nombre d'expositions à l'antigène. Le risque augmente avec l'augmentation de nombre d'expositions.

3.6.1.7. L'allo-immunisation multiple

Compte tenu de l'importance du polymorphisme des systèmes de groupe sanguin, du nombre d'épitope définissant un antigène érythrocytaire, il est licite de penser que le risque induit par la transfusion de multiples unités de sang pourrait correspondre à la somme de l'immunisation vis-à-vis d'un certain nombre de systèmes de groupe sanguin. Il apparaît qu'une fois qu'un patient présente une immunisation anti-érythrocytaire, le risque de développer un nouvel anticorps serait multiplié par 3,5.

3.6.2. Autres facteurs

3.6.2.1. Immunisation anti-érythrocytaire et maladies

De façon générale, le risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire est diminué chez les patients hypogammaglobulinémiques ou lorsque les patients présentent une immunodépression acquise consécutive à une chimiothérapie. À l'inverse, de nombreuses études ont montré que le risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire était important chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Enfin, les données concernant un risque accru d'allo-immunisation anti-érythrocytaire dans le cadre de certaines maladies, telles que la cirrhose, la leucémie aiguë myéloblastique, sont contradictoires.(29)

Des données récentes ont montré que le diabète, les néoplasies, étaient des facteurs de risque d'allo-immunisation, alors que les maladies lymphoprolifératives et l'athérosclérose étaient des facteurs protecteurs.(29)

3.6.2.2. Age

Les résultats des études comparant la fréquence d'allo-immunisation en fonction de l'âge sont contradictoires.(29)

4. Les conséquences pathologiques de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire

4.1. Pour le fœtus et le nouveau-né

AIFME peut être responsable in utero d'une anémie fœtale pouvant entraîner dans sa forme majeure une anasarque fœto-placentaire puis une mort in utero.

À la naissance, le nouveau-né est exposé à une anémie ainsi qu'à une hyperbilirubinémie.(32)

4.1.1. Anémie hémolytique

Le mécanisme de l'anémie fœtale dans les IFME est une immuno hémolyse, sauf dans les immunisations KEL1 pour lesquelles une inhibition de l'érythropoïèse est sans doute Prédominante. Ce sont essentiellement les anti-RH1, les anti-KEL1, et les anti-RH4 et anti-RH3, qui peuvent induire des anémies fœtales.

Dans les IFME RH1, les manifestations anémiques peuvent être observées dès le second trimestre de grossesse.

Les manifestations anténatales sont plus rares dans les immunisations RH4 et RH3. Pour ce qui est des antigènes de groupe ABO, ils sont de développement ontogénique retardé pendant la grossesse, expliquant une expression de l'IFME exclusivement néonatale.(33)

L'anémie hémolytique commence parfois très tôt dans la vie intra-utérine. Chez le fœtus, normalement le taux moyen d'hémoglobine croît de 9 g/dl à 20 SA jusqu'à 16 g/dl à la naissance. Au-dessous d'une valeur proche de 7 g/dl au cours du deuxième trimestre de la grossesse et de 9 g/dl au troisième trimestre, apparaît un accroissement du débit cardiaque qui s'accompagne d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Si l'anémie n'est pas corrigée, un tableau d'anasarque fœto-placentaire sera constitué.(34)

❖ L'anasarque fœto-placentaire

Dans les incompatibilités les plus graves, l'anémie est très importante et un syndrome de rétention hydrique généralisé se manifeste accompagné d'hydroprotidémie, d'hypoprotidémie et d'hypervolémie. On appelle ce syndrome l'anasarque fœto-placentaire.

Au stade précoce, l'enfant souffre d'insuffisance cardiaque fonctionnelle, ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque et de la pression hydrostatique responsable en partie du syndrome œdémato-ascitique. Au stade tardif, il y a hypertrophie hépatique et une insuffisance hépatique qui concourt à la majoration du syndrome œdémateux.

Ce syndrome est souvent associé à une naissance prématurée de l'enfant, à des œdèmes, à une pâleur, et un subictère, une dyspnée, une hépato-splénomégalie, une ascite, une insuffisance cardiaque, et à des signes hémorragiques. Le pronostic vital est sombre même si le traitement est bien conduit.(35)

4.1.2. Hyperbilirubinémie

Après l'accouchement, l'enfant devra toujours faire face à l'anémie, mais aussi à l'autre conséquence de l'hémolyse : l'ictère. En effet, la destruction des GR de l'enfant par l'allo-Ac libère de grandes quantités de bilirubine libre (non conjuguée) qui était jusqu'alors filtrée par le placenta maternel. Mais après l'accouchement, ce filtre n'existant plus, et le foie fœtal étant immature et incapable de conjuguer la bilirubine, celle-ci s'accumule. Cette accumulation de bilirubine non conjuguée peut conduire à de graves conséquences neurologiques par toxicité pour les noyaux gris centraux de l'encéphale (perméabilité de la

barrière hémato-encéphalique) chez le prématuré. Ce risque, qui persiste tant que les Ac maternels sont présents chez l'enfant, dépend donc directement de la demi-vie de l'Ac.(36)

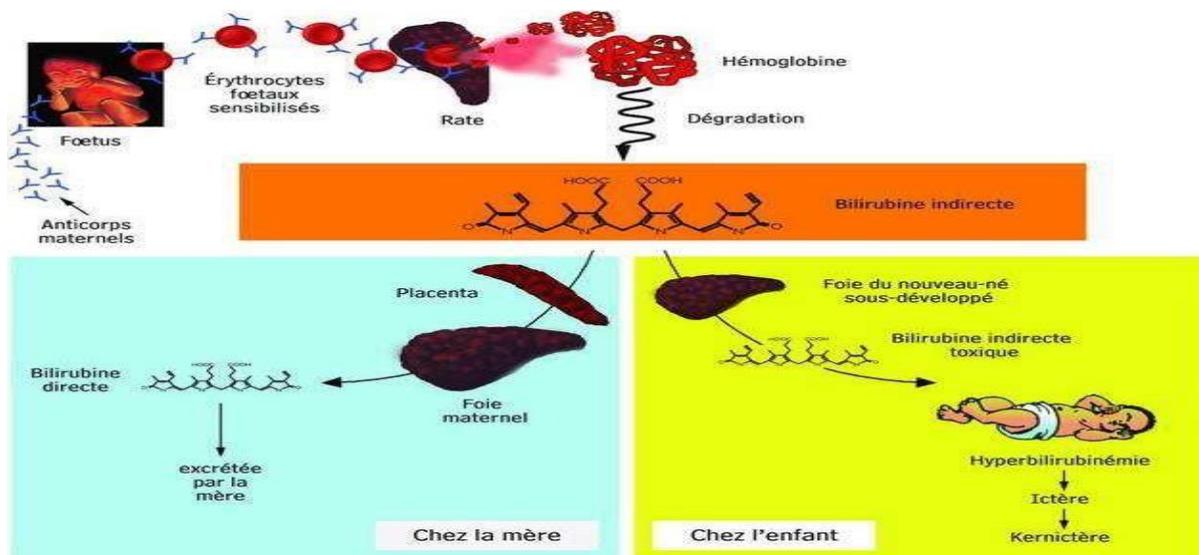


Figure 14 : métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né.

4.2. Pour la mère

Le développement d'un allo-Ac expose la mère à un risque transfusionnel en cas de nécessité de transfusion sanguine future. C'est pour cette raison, qu'il est particulièrement important de réaliser une RAI en post-partum (1 mois après l'accouchement) dans le but de détecter tout Allo-Ac de développement tardif, afin de le faire figurer sur la carte de groupe sanguin de la mère. (36)

Chapitre III

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DE L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI- ERYTHROCYTAIRE ET MODALITE DE PREVENTION

1. Diagnostic de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire pendant la grossesse

L'identification des allo-immunisations anti-érythrocytaire doit être faite pendant la grossesse et non en urgence devant les complications anémiques ou hyperbilirubinémiques postnatales, de ce fait le diagnostic d'IFM est purement biologique.

Le suivi biologique des patientes allo-immunisées doit être bien conduit en respectant pendant la grossesse le calendrier de surveillance des agglutinines irrégulières et en effectuant, en cas de positivité, des titrages et dosages pondéraux réguliers de ces anticorps anti-érythrocytaires. En fonction du type d'anticorps, de la concentration ou de son titre et du terme de la grossesse, un schéma de suivi biologique avec, au-delà d'un certain seuil, mise en place d'une surveillance clinique va pouvoir être organisé afin d'anticiper les moyens médico-techniques de prise en charge de la mère et de son enfant. Par ailleurs, les progrès en biologie moléculaire ont permis d'améliorer le diagnostic de ces IFM avec notamment la mise en place du diagnostic non invasif des incompatibilités grâce au génotypage des groupes sanguins du fœtus sur sang maternel pour les gènes *RHD* et *KEL1*.(37)

1.1. Anamnèse

Le mode d'immunisation influe sur le pronostic; une allo-immunisation due à une transfusion incompatible est souvent plus grave qu'une immunisation uniquement transplacentaire.

La connaissance des antécédents obstétricaux est essentielle dans la prise en charge d'une IFM ; il faut préciser le terme de survenue des premiers symptômes et la sévérité de l'atteinte lors de la grossesse antérieure. L'IFM pour la grossesse actuelle survient en général au même terme et de façon au moins aussi sévère. Les explorations fœtales doivent être débutées dans une période de 4 à 6 semaines avant la date d'apparition des premiers symptômes lors de la grossesse précédente ou dès 18–20 SA en cas d'atteinte sévère.(26)

1.2. Le dépistage de l'allo-immunisation

1.2.1. Détermination du phénotype érythrocytaire : ABO-RH-KELL

Une première détermination du phénotype ABO-RH-KELL chez la mère doit obligatoirement être réalisée au cours du premier trimestre ; elle sera confirmée si besoin par une deuxième détermination lors du 8ème ou du 9ème mois.(8)

1.2.2. Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Le diagnostic des IFM repose avant tout sur la recherche d'anticorps anti-érythrocytaire ou agglutinines irrégulières (RAI), c'est une technique immuno-hématologique qui a pour objectif la mise en évidence et l'identification des anticorps anti-érythrocytaire hors système ABO en mettant en présence le sérum (ou plasma à étudier) avec une gamme d'hématies O phénotypées dans la plupart des systèmes de groupes sanguins. La présence d'anticorps se traduit classiquement par une réaction d'agglutination.

Les deux principales techniques utilisées sont :

- Le test de Coombs indirect.
- La technique enzymatique.

La technique du Coombs Indirect consiste à augmenter la sensibilité de la réaction Ag-Ac en ajoutant de l'antiglobuline polyvalente (IgG + complément), tandis que la méthode enzymatique utilise des enzymes protéolytiques (papaine, broméline ou fiscine) qui augmentent la réactivité de certains Ag (Rhésus, Kidd, Lewis et P).(6)

Remarque :

- Les Ag détruits par la Papaine : MNS, Duffy et Xj.
- Les Ag effet de dose : représentés par les antigènes homozygotes : Mns, Duffy, Xj et Kidd.

❖ Principe

Cette recherche s'effectue en deux temps :

- Premier temps : Une étape de dépistage.
- Deuxième temps : Une étape d'identification de l'Ac trouvé (quand le dépistage est Positif), associé au phénotypage érythrocytaire correspondant, afin de prouver qu'il ne s'agit pas d'un auto-Ac.

A. Le dépistage

Cette étape consiste à rechercher la présence d'un éventuel anticorps dans le sérum ou le plasma d'un individu. Elle s'effectue sur un support de gel filtration par TIA contenant trois puits imprégnés d'anti-IgG, associé à l'utilisation d'un panel d'au moins trois hématies test de groupe O (pour s'affranchir de l'interférence des Ac anti-A et anti-B) et de phénotypes connus, couvrant la majeure partie des Ag de groupes sanguins d'intérêt (RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, KEL1, KEL2, KEL4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, P1, LU2)

- Si des réactions négatives sont obtenues avec ces trois hématies « panel de dépistage », la RAI est dite négative.
- Si une ou plusieurs hématies sont positives, la RAI est dites positives indiquant la présence d'un ou de plusieurs anticorps à identifier.(2,8)

B. L'identification

Elle repose exactement sur le même principe que le dépistage mais à partir d'un panel d'hématies beaucoup plus large (au moins 10 hématies tests), afin de pouvoir identifier exactement l'Ac en cause, qui n'agglutinera que les hématies possédant à leur surface l'Ag correspondant. Les hématies doivent couvrir les Ag suivant : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, RH6, RH8, KEL1, KEL2, KEL3, KEL4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, P1, LU1, LU2.

L'identification est une sorte de « jeu de logique » permettant d'attribuer une spécificité grâce à la présence d'un antigène déterminé sur la membrane de toutes les hématies agglutinées. Par exemple, si toutes les hématies agglutinées sont porteuse de l'antigène E

et toutes les hématies négatives sont dépourvues de cet antigène, on pourra en déduire que l'anticorps en cause est un anti-E.

Afin de confirmer le ou les anticorps suspectés, il est nécessaire d'avoir au moins 3 hématies agglutinées porteuses de l'antigène considéré (règle des "3+/3-"). Le nombre minimal de 3 hématies positives ou négatives ne s'applique pas en cas d'association d'anticorps anti-RH. L'absence de l'antigène correspondant à chaque allo-anticorps identifié sur les hématies du patient (p

hénotypage), permettra la validation d'allo-anticorps.(2,8)

Le respect du calendrier des RAI au cours de la grossesse est primordial. Cette recherche est systématique lors des situations listées dans le tableau 07.

Tableau 7 : Calendrier de la RAI chez la femme enceinte.(54)

Femme RH1(+) primigeste sans ATCD transfusionnel	<ul style="list-style-type: none"> • Avant la fin du 3^{ème} mois • Au cours des 8^{ème} ou 9^{ème} mois, de préférence au 9^{ème} mois si la recherche était négative au 1^{er} examen prénatal
Femme RH1(+) primigeste avec ATCD transfusionnel	<ul style="list-style-type: none"> • Avant la fin du 3^{ème} mois de grossesse • 6^{ème} mois de grossesse • 8^{ème} mois de grossesse • 9^{ème} mois de grossesse
Femme RH-1(-)	<ul style="list-style-type: none"> • Avant la fin du 3^{ème} mois de grossesse • 6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois de grossesse • Avant l'injection de l'anti-D • 8^{ème} semaine après l'accouchement
Toute femme enceinte allo-immunisée	<ul style="list-style-type: none"> • Si besoin de TS • RAI régulièrement avec titrage et dosage de l'anti RH

En cas de présence d'AC susceptibles d'entraîner des IFM, la RAI avec identification et titrage (et dosage pondéral pour les anti-RH) doit être effectuée à des périodes rapprochées de 3 à 4 semaines jusqu'à la 20^{ème} SA. Au-delà, un contrôle tous les 15 jours est à envisager. Dans certains cas d'immunisation sévère, un contrôle fréquent est nécessaire, même avant la 20^{ème} SA, et d'autant plus en fin de grossesse où le rythme de contrôle peut être hebdomadaire.(6,26)

Il est impératif de déterminer la spécificité de l'anticorps puisque le risque de développement d'une maladie hémolytique du nouveau-né dépend de la spécificité de cet anticorps. On distingue 4 grands groupes d'anticorps en fonction du risque d'atteinte fœtale et/ou néonatale :

- Le premier groupe comprend les 3 anticorps les plus dangereux en anténatal : les anti-RH1, les anti-KEL1 et les anti-RH4.
- Le deuxième groupe contient les anti-RH3 dont il faut également se méfier à taux élevés.
- Les anticorps du troisième groupe n'ont été que de manière exceptionnelle et à très forts taux décrits comme pouvant être responsables du développement d'une anémie fœtale sévère.
- Enfin le quatrième groupe comprend des anticorps dont le risque est quasi exclusivement en postnatal.(37)

Tableau 8 : allo-anticorps courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né.(37)

	Spécifié (Nomenclature traditionnelle)	Spécifié (Nomenclature numérique)	Risque d'anémie foetale	Maladie hémolytique néonatale
Groupe 1	Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
	Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
	Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Groupe 2	Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 ^e trimestre)	OUI
Groupe 3	Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
	Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
	Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
	Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
	Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Groupe 4	Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
	Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
	Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
	Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
	Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
	Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
	Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

1.2.3. Autres examens complémentaires

❖ Témoins "réglementaires"

Ces témoins sont appelés ainsi car ils sont devenus obligatoires par la réglementation. Ils doivent être réalisés lors de toute anomalie de groupages sanguins. Ces témoins sont au nombre de 3 : le témoin Allo, **le témoin Auto** et le témoin SAB. Ces témoins doivent être utilisés lors de l'anomalie d'un groupage sanguin dans les mêmes conditions que les techniques de groupes. (40)

- **Le témoin auto** : consiste à mettre en contact le plasma du patient avec ses propres globules rouges dilués. Une agglutination montre la présence d'un auto-anticorps. (40)

La présence d'un Auto-Ac de classe Ig-M perturbe aussi bien l'épreuve globulaire que l'épreuve sérique.

Toutes les réactions sont fortement positives et le test d'auto-agglutination est positif.

Pour surmonter la difficulté au niveau de :

- L'épreuve globulaire : en général, 2 ou 3 lavages en eau physiologique à 37°C permettent d'éluier les auto-anticorps. Si ces lavages restent insuffisants pour éluer la totalité des anticorps, on pratiquera une élution à 56°C pendant 10 mn. L'épreuve globulaire est validée par le témoin AB négatif.
- L'épreuve sérique : la difficulté est surmontée par une ou plusieurs adsorptions du sérum du malade sur des hématies de GS O à + 4°C. L'épreuve sérique est validée par le témoin allo négatif. (47)

❖ **Test de coombs direct**

▪ **Principe :**

Test de Coombs direct (TCD) ou test direct à l'anti globuline est une épreuve globulaire Permet, grâce à un sérum d'anti globuline humaine, de révéler la présence d'anticorps fixés sur l'antigène correspondant, à la surface de l'hématie in vivo et susceptible d'entraîner leur destruction (hémolyse). (45)

▪ **Technique :**

On utilise des anti-globulines humaine polyvalente (anti-IgG+ Anti-C3d)

L'anti-globuline Anti-IgG est composée d'immunoglobulines dirigées contre le fragment Fc de l'IgG. Celle-ci peut donc mettre en évidence des anticorps de type IgG fixés sur les globules rouges testés tandis que l'anti globuline de type anti-complément est essentiellement composée d'anti-C3d. Le C3d est présent en grande quantité et de façon relativement stable à la surface des globules rouges sensibilisés in vivo à la suite de l'activation du complément par certains complexes immuns anticorps-antigène. (45)

Le TDA classique repose sur une technique d'agglutination en tube vis-à-vis d'hématies lavées. Il est aujourd'hui souvent remplacé par des techniques d'agglutination avec filtration en gel ou sur microbilles de verre. Celles-ci peuvent être automatisables et permettent d'éviter l'étape de lavage pouvant entraîner l'élution de certains anticorps fixés et être à l'origine d'un TCD faussement négatif. Elles sont également plus sensibles puisque, pour les IgG, le seuil de détection est de 150 molécules par cellule. Il a été établi que les hématies de sujets normaux portent environ 50 molécules d'IgG par cellule. (15)

Si réaction positive, recommencer le test avec les réactifs mono-spécifiques (anti-IgG) et(anti-C3d).

Le Test Direct à l'Antiglobuline (TDA) est essentiellement utilisé lors de la recherche de :

- anticorps anti-érythrocytaires maternels chez le nouveau-né incompatible (maladie hémolytique du nouveau-né) ;
- auto-anticorps anti-érythrocytaires fixés sur les hématies (anémies hémolytiques auto-immunes ou AHAI) ;
- allo-anticorps d'origine post-transfusionnelle.
- adsorption non spécifique d'anticorps (hypergammaglobulinémie, myélome) ;
- anticorps immunoallergiques (anticorps ou complexes immuns induits par des médicaments). (15)

2. Surveillance et prise en charge de l'AIFM avérée

2.1. Bilan de gravité

Il oriente en début de grossesse le schéma de prise en charge, Il prend en compte :

- la détermination du phénotype paternel,
- Les antécédents : Le mode d'immunisation doit être recherché (absence ou insuffisance de prévention lors d'une grossesse ou fausse couche antérieure, transfusion), La sévérité et la chronologie d'une atteinte hémolytique néonatale ou fœtale antérieure doivent être précisées (ictère, anasarque, mort in utero) ; elles orientent la surveillance et la fréquence des examens biologiques et échographiques.

- Le mode d'immunisation : il oriente la surveillance et la fréquence des examens biologiques et échographiques.
- La concentration sérique initiale de l'anticorps : En référence éventuelle à un dosage effectué lors d'une grossesse antérieure.(9,38)

2.2. Surveillance et suivi biologique

2.2.1. Le dosage pondéral des anticorps

Il est le seul à pouvoir évaluer la gravité de l'immunisation et, en conséquence, le risque d'anémie fœtale qui évolue avec l'âge gestationnel. Il permet d'éviter des explorations invasives inutiles et potentiellement dangereuses. (38)

La technique permet d'exprimer la concentration en $\mu\text{g/ml}$ des IgG anti-RH et donc permet une approche de la concentration réelle en IgG anti-RH dans le sérum maternel. Il peut être réalisé pour tous les anticorps du système RH : anti-RH1(D), anti-RH2(C), anti-RH3(E), anti-RH4(c), anti-RH5(e). (26,37)

- **Principe**

Il s'agit d'une technique semi-quantitative d'agglutination automatisée et donc reproductible, où la constante d'affinité intervient peu. La technique de référence est une technique d'hémagglutination automatisée en flux continu (Autoanalyser®).

Des hématies tests de phénotype RH:1, 2, 3, 4, 5 traitées par la broméline, en milieu macromoléculaire, sont mises en présence du sérum des patientes. (26,37)

Le flux continu et la présence de spires d'incubation permet à la réaction antigène-anticorps de se réaliser. Après élimination des agglutinats et lyse des hématies restantes non agglutinées, l'auto analyseur réalise une mesure photo-colorimétrique de l'hémolysat, inversement proportionnelle à la concentration en anticorps. La comparaison des mesures d'absorbance avec une gamme étalon d'anticorps de concentration connue permet de déduire la concentration pondérale apparente de l'anticorps testé.

C'est une technique lourde avec un coefficient de variation élevé de 5 à 20 %, c'est pourquoi une augmentation du taux en anticorps n'est considérée comme significative que pour des variations au-delà de 30 %

- ❖ Les variantes de cette technique, intéressant le mode de bromélation des hématies tests (1 temps, 2 temps) :
 - La variante 2 temps : utilise des hématies prétraitées par la broméline ce qui facilite la fixation des anticorps sur les hématies et permet un dosage global de toutes les fractions d'immunoglobulines (toutes les sous-classes d'IgG et IgM).
 - La variante 1 temps : la broméline est introduite directement dans le circuit, les anticorps IgG3 sont en grande partie détruits ce qui permet le dosage des anticorps de moyenne ou de haute affinité, essentiellement des IgG1.

Le résultat du dosage pondéral des anti-RH1 s'exprime en :

- ✓ $\mu\text{g/mL}$;
- ✓ Unités internationales (IU/mL) ;
- ✓ Unités locales (unités CHP/mL) avec la correspondance suivante :

$$1 \mu\text{gd'IgG anti-RH1/mL} = 50 \text{ UI} = 250 \text{ UCHP}$$

Pour les autres anticorps du système RH, le résultat s'exprime uniquement en unité locale.

Le dosage pondéral a permis de déterminer des taux critiques au-delà desquels on observe un risque d'anémie fœtale sévère définis en fonction de l'âge gestationnel. Le seuil dangereux est de $1\mu\text{g/ml}$. Ces taux permettent d'alerter le clinicien pour qu'un suivi spécifique du fœtus soit mis en place (échographie fœtale et surtout mesure du pic systolique de vélocité au niveau de l'artère cérébrale moyenne). Ce suivi spécifique est destiné à identifier des signes d'anémie commandant une intervention thérapeutique (transfusion fœtale, déclenchement de l'accouchement...).(26,37)(38)

2.2.2. Le titrage des anticorps

Pour les anticorps du système RH et également les autres anticorps, la technique de titrage peut être réalisée.

La technique de référence fait appel au test indirect à l'antiglobuline (TIA ou test de Coombs indirect) en tube sur hématies-test normales en force ionique physiologique à 37°C.

- **Principe**

Le sérum à étudier est mis en présence d'hématies tests possédant l'antigène cible. Après incubation, les hématies tests sur lesquels les anticorps présents dans le sérum maternel se sont fixés, lavées et centrifugées au contact d'une anti globuline anti-IgG humaine. Après remise du culot en suspension, la lecture des agglutinats est macroscopique.

Le titre en anticorps correspond à l'inverse de la plus grande dilution géométrique du sérum pour laquelle on observe une agglutination visible à l'œil nu. Une première lecture directe, avant l'ajout de l'anti-IgG, permet de voir si une composante IgM (anticorps ne passant pas la barrière placentaire) est présente. Le titre va dépendre en partie de la concentration en anticorps mais surtout de son affinité vis-à-vis de l'antigène cible. Il en découle qu'un anticorps de haute affinité peut avoir un titre très supérieur à un anticorps de faible affinité en dépit d'une concentration beaucoup plus faible.(37,38)

Tableau 9 : Les valeurs seuils critique d'alerte des principaux anticorps à risque fœtal..(37)

Anti-RH1	Dosage pondérale (titre au moins égale au 1/16 ^e)	4ug/ml (10000 UCHP)	3ug/ml (750 UCHP)	2ug/ml (500 UCHP)	1ug/ml (250 UCHP)	0,7ug/ml (175 UCHP)
Anti-KEL1	Titre	>1/128	1/128	1/64	1/8 ; 1/32	1/16
Anti-RH4 Anti-RH3	Dosage pondérale (titre anti-c 1/4) (titre anti-e 1/8)	3000 U CHP/ml	1500 U CHP/ml	1000 U CHP/ml	750 U CHP/ml	500 U CHP/ml
Semaine d'aménorrhée		18	24	28	32	36
<p>En situation d'incompatibilité, le risque d'anémie fœtale sévère dépend du taux de l'anticorps et de l'âge gestationnel, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ un anti-RH1 dosant 1 µg/mL expose un fœtus Rh positif à un risque d'anémie sévère seulement à partir de 7 mois de grossesse (32 SA). ✦ pour un taux de 4 µg/mL le risque apparaît dès 18 semaines 						

Remarque :

- Il faut noter que dans les situations d'allo-immunisation anti-KEL1, dont la physiopathologie est un peu différente puisque les anticorps s'attaquent aux progéniteurs précoces de l'érythropoïèse, le titrage des anticorps est peu prédictif de l'atteinte fœtale. La surveillance devra essentiellement se porter sur l'état clinique du fœtus.
- L'association dosage pondéral et titrage des AC, à condition que ces examens soient effectués par le même laboratoire, permet une meilleure appréciation du risque d'hémolyse in utero car l'activité fonctionnelle d'un AC dépend de sa concentration et de son affinité, permet aussi de limiter les gestes invasifs que représentent les amniocentèses et cordocentèses, de mieux préciser le moment où il faudra les pratiquer et de détecter les réactivations qui se produisent 1 fois sur 2 et de façon imprévisible (moment et intensité). C'est pourquoi ces examens doivent être réalisés dès le début de

la grossesse et reprogrammés régulièrement tous les mois jusqu'à la 20^{ème} SA puis tous les 15 jours au-delà, voire toutes les semaines en cas d'immunisation sévère.(26,39)

2.2.3. La technique de microtitrage des anti-RH1

L'injection prénatale d'immunoglobines anti-RH1 (IgRH) peut rendre difficile le diagnostic d'immunisation anti-RH1 chez les femmes enceintes RH1 négatif.

- **Principe :**

Le microtitrage est une technique simple d'hémagglutination en support gel. L'intensité de l'hémagglutination de différentes dilutions de l'échantillon contenant un anti-RH1 est comparée avec celle d'une gamme d'un standard anti-RH1 (même principe de réaction qu'une recherche et identification d'agglutinines irrégulières).

La concentration de l'anti-RH1 présent dans l'échantillon est égale à l'inverse de la dernière dilution réactive de l'échantillon multiplié par la concentration de la dilution du standard anti-RH1 avec la même intensité d'agglutination.

La concentration mesurée est exprimée en ng/mL. Elle est comparée à la concentration attendue dont le calcul est établi en fonction du délai d'administration de l'Ig Rh et de sa posologie.

❖ **Interprétation des résultats**

- ✓ Si [C] trouvée < [C] attendue ou très proche : la positivité de la RAI est due aux Ig Résiduelle de l'injection d'anti-RH1 passifs.
- ✓ Si [C] trouvée >> [C] attendue : début d'Allo-immunisation probable, à confirmer par un contrôle du taux d'IgG à 3 semaines (contrôle de l'évolution avec l'échantillon précédent) :
 - Si le taux est stable : possible retard à la disparition des anti-RH1 passifs.
 - Si le taux augmente : Allo-Immunisation avérée.

La technique de microtitrage est donc la seule qui puisse répondre de manière précise à l'absence ou non d'une allo-immunisation anti-RH1.(8,37)

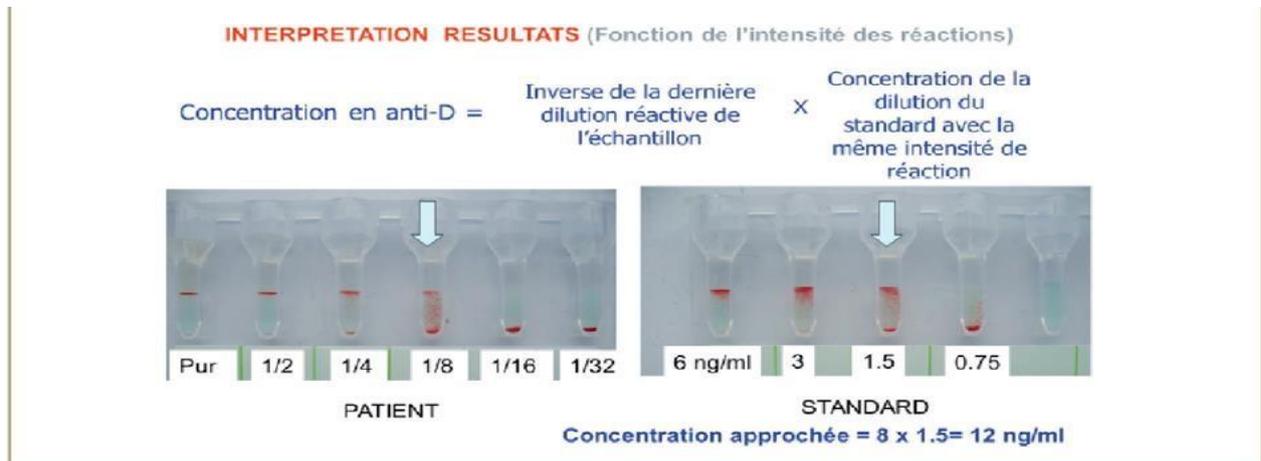


Figure 15 : Présentation de la technique de microtitrage.

2.2.4. Détermination du phénotype érythrocytaire paternel

La connaissance du phénotype paternel pour les antigènes correspondant aux anticorps maternels et l'appréciation de leur expression homozygote ou hétérozygote permet d'estimer le risque d'incompatibilité foeto-maternelle. Une allo-immunisation maternelle est sans risque, même si l'AC est puissant, si le fœtus est compatible c'est-à-dire si le fœtus ne présente pas l'antigène correspondant.

Pour toute RAI positive avec un anticorps à risque fœtal ou néonatal (après identification), le phénotype paternel est à réaliser sur prescription le plus rapidement possible après le diagnostic d'immunisation de la mère. Cependant, l'absence de situation d'IFME ne peut être affirmée que si l'on dispose d'un groupe sanguin du père avec phénotype concerné confirmant l'homozygotie négative. En cas d'hétérozygotie phénotypique paternelle ou de phénotype paternel RH1, le fœtus est à considérer, pour l'organisation du suivi de la grossesse, comme « présumé incompatible ».

Pour les anti-KEL1, la demande spécifique de phénotype KEL1- KEL2 (Kell-cellano) est indispensable chez le père. En effet, il peut être Kell positif (KEL1) et être hétérozygote KEL (1;2), ce qui donne une chance d'avoir un fœtus KEL1 négatif.

Seul le génotypage du groupe sanguin fœtal permet le diagnostic de certitude d'IFME.(26,39)

2.2.5. Détermination du génotype fœtal

Dans les allo-immunisations avérées, RH1, KEL1 et RH4, la connaissance du génotype fœtal permet de faire le diagnostic d'incompatibilité fœto-maternelle et de justifier une surveillance fœtale lourde et contraignante.

Deux modalités de détermination du groupe sanguin du fœtus sont disponibles actuellement. Elles permettent un diagnostic de certitude pour le fœtus avec groupe sanguin incompatible pour le groupe sanguin érythrocytaire concerné si le phénotype paternel est « non déterminé » ou « hétérozygote ».(37,40)

2.2.5.1. Génotypage de groupe sanguin fœtal non invasif (Dans le plasma maternel)

Cette technique peut être proposée aux femmes RH:-1 présentant des anticorps anti-RH1 dès la 12^{ème} SA. Elle est basée sur la découverte par Lo et al de la présence d'ADN fœtal libre dans le plasma maternel, Cet ADN fœtal libre est présent dès le début de la grossesse, sa quantité augmente progressivement au cours de la grossesse et il disparaît quelques minutes après l'accouchement.

La recherche du gène *RHD* est réalisée par technique de PCR en temps réel, basée sur l'amplification de fragments d'exons spécifiques du gène *RHD* choisis pour permettre d'identifier également les variants géniques silencieux. Actuellement sont aussi validés le génotypage fœtal non invasif KEL1 (réalisable à partir de 13 SA) et en cours de validation celui du gène RH4.

Un résultat négatif devra être confirmé sur un second prélèvement maternel réalisé après 15 SA. La grossesse peut être surveillée de manière habituelle et ne nécessite pas de prise en charge spécialisée (ni biologique, ni obstétricale).

Un résultat positif impliquera l'instauration d'une surveillance accentuée de la grossesse et de l'état fœtal du fait du risque d'anémie fœtale avec ce type d'anticorps, dès le second trimestre, accessible maintenant à une prise en charge réglée. C'est ainsi la seule façon d'éviter les dangers que représentent les IFME découvertes au stade décompensé d'anasarque par anémie fœtale.(40,41)

2.2.5.2. Génotypage invasif sur biopsie de trophoblaste ou liquide amniotique

Technique validée depuis de nombreuses années pour le RHD, le RH4, le RH3 et le KEL1. Cette méthode s'appuie sur un geste invasif d'amniocentèse, qui comporte un risque de pertes fœtales et un risque d'hémorragie fœto-maternelle qui pourrait réactiver une immunisation et/ou favoriser l'apparition de nouveaux anticorps. même si ce dernier est en pratique assez modéré. Pourtant, à ce jour, et tant que les méthodes non invasives de génotypage fœtal de groupe sanguin sont en développement pour les autres groupes sanguins que le RH1, le rapport bénéfice/risque de ces déterminations invasives reste en leur faveur et il doit être proposé le plus tôt possible dans la grossesse. (37,40)

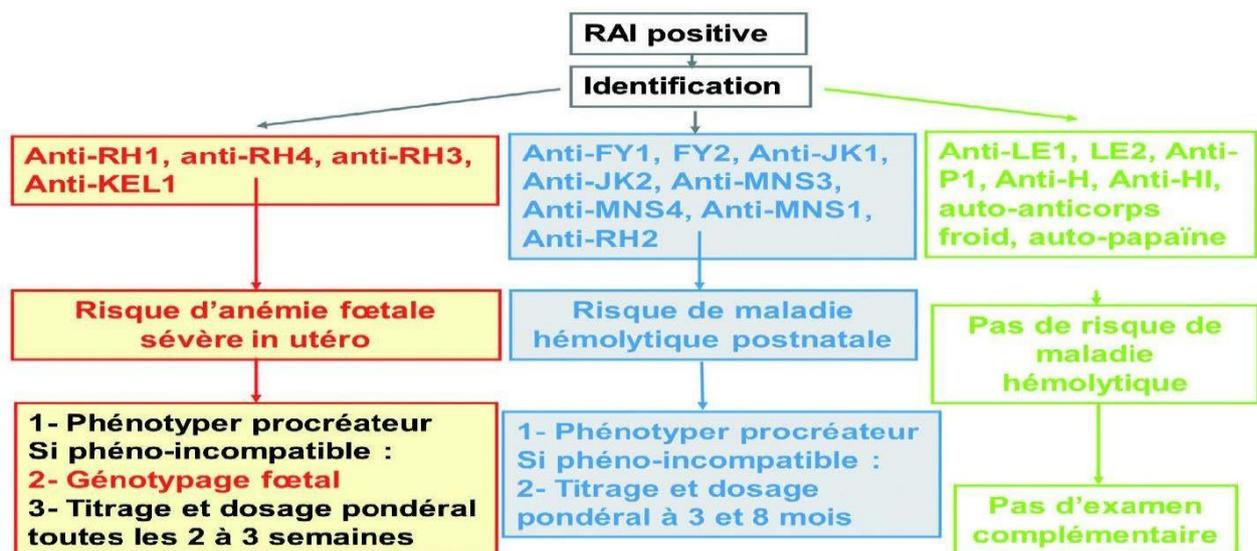


Figure 16 : Dépistage et surveillance des incompatibilités fœto-maternelle au cours de la grossesse.

2.3. Surveillance clinique

Il faut avec rigueur rechercher une diminution de la vitalité fœtal, un début de décompensation anémique, polyhydramnions, syndrome toxémique.(9,38)

2.4. Surveillance par ultrason (méthodes non invasives)

2.4.1. L'échographie

Elle précise le terme et dépiste des signes évoquant l'anémie fœtale. L'examen est répété tous les 15 jours, voire chaque semaine en cas de haut risque.

On définit schématiquement trois stades échographiques ayant une correspondance physiopathologique :

- ✓ **Stade 0** : L'absence de signe de décompensation ne permet pas d'exclure l'anémie fœtale. Car cette dernière peut être bien tolérée par le fœtus qui essaye par une érythropoïèse compensatrice de corriger seul l'hémolyse dont il est victime. Ce sont les autres éléments de surveillance qui permettront d'orienter le diagnostic.
- ✓ **Stade I** : anasarque débutant, correspond généralement à l'anasarque fonctionnelle.
- ✓ **Stade II** : anasarque confirmé, se manifeste par une aggravation de ces signes.

Lors d'une grossesse compliquée par une allo-immunisation, la surveillance échographique doit être systématique.

Tableau 10 : Stade échographiques de l'anasarque foeto-placentaire..(9,38)

Stade anasarque	State I	Stade II
Fœtus	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatomégalie modérée • Epanchement • Péricardique • Petite lame d'ascite • Œdème cutané • Vitalité diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatomégalie ++ • Ascite importante • Œdème cutané majeur • Majoration de l'immobilisme
Liquide amniotique	Leger excès	Hydramnios
Placenta	Epaisseur augmenté	Echostructure hétérogène « chair à saucisse »



Figure 17 : Signes échographique : anasarque foetale.

2.4.2. Le doppler ombilical

Dans les formes sévères, les résistances placentaires sont diminuées et le débit sanguin dans la veine ombilicale est accru, témoignant de l'augmentation du travail myocardique, source de défaillance cardiaque in utero et néonatale.

La mesure de la vitesse de ces flux sanguins dans les artères cérébrales fœtales semble beaucoup plus prometteuse.(38)

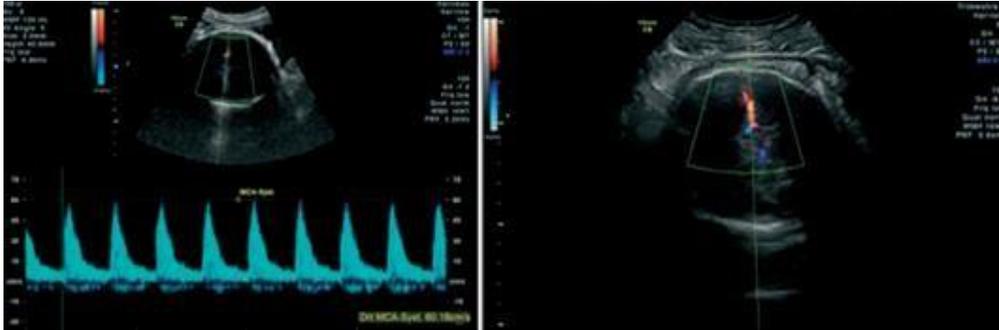


Figure 18 : Mesure du pic systolique de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne.

2.4.3. La cardiotocographie (CTG)

Le tracé sinusoïdal est le signe le plus spécifique d'anémie fœtale, nécessitant une prise en charge rapide.



Figure 19 : Rythme cardiaque fœtal sinusoïdale (cliché de l'université médicale virtuelle francophone d'obstétrique)

2.5. Surveillance par des méthodes invasives

2.5.1. L'amniocentèse

Elle permet :

A. La détermination du phénotype érythrocytaire du fœtus

Deux techniques sont disponibles :

- ✓ La technique de coloration Immuno-Or-Argent sur biopsie de trophoblaste permet de déterminer le phénotype Rh et Kell.
- ✓ La PCR spécifique (appliquée aux gènes Rh D, c, E, et Kell), Peut s'effectuer sur des cellules du liquide amniotique ou du trophoblaste.

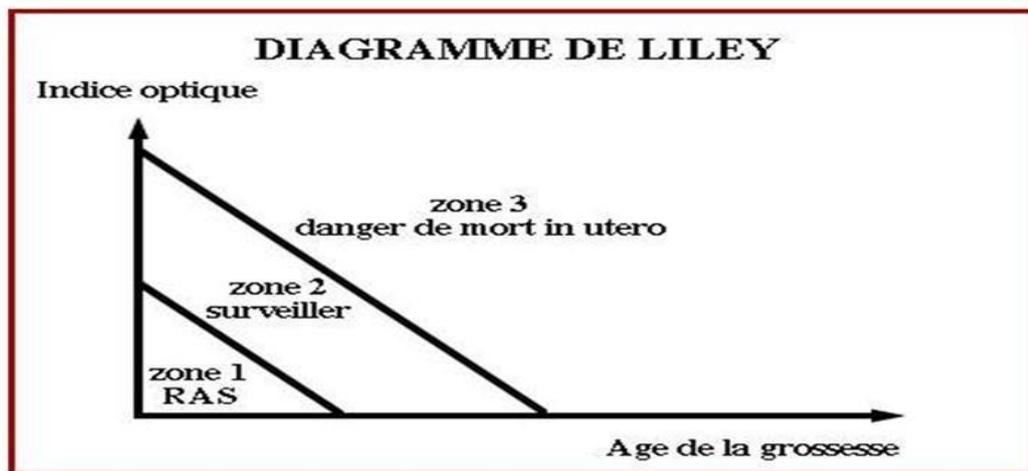


Figure 20 : Diagramme de LILEY.

B. La mesure de l'indice optique du liquide amniotique

La détermination de la bilirubinémie est un témoin indirect de l'intensité de l'hémolyse. La présence de bilirubine dans le liquide amniotique se traduit par une augmentation de la densité optique lorsque l'examen est pratiqué à la longueur d'onde de 450nm.

Cette mesure rapportée au diagramme de Liley n'est plus utilisée aujourd'hui ; elle est peu fiable car elle met en évidence une augmentation de la bilirubine, mais n'est pas le reflet

direct de l'anémie fœtale ; de plus, le geste invasif peut être une source de réactivation de l'allo-immunisation.(20,38)

2.5.2. La cordocentèse

Elle permet de mesurer immédiatement le taux d'Hb du fœtus, mais expose au risque d'aggraver l'immunisation dans plus de 50% des cas. Son indication doit être posée en cas de forte suspension d'anémie fœtale. Un traitement transfusionnel immédiat sera, alors, possible en cas de nécessité.(9)

2.6. Les possibilités thérapeutiques

2.6.1. Pour le fœtus

2.6.1.1. La transfusion in-utero (TIU)

➤ **La transfusion intra-péritonéale**

Consiste à injecter des hématies dans la cavité péritonéale fœtale. Elle est moins utilisée depuis les progrès de l'abord vasculaire fœtal, car elle avait comme inconvénient de ne pas être efficace en cas d'anasarque et de devoir être répétée chaque semaine, multipliant les risques de rupture prématurée des membranes et d'accouchement avant terme.

Son intérêt subsiste en cas d'abord vasculaire difficile : terme trop précoce (< 16 SA), position du fœtus et du placenta.

➤ **Transfusion intravasculaire**

Consiste à injecter au niveau de la veine ombilicale du sang phénotypé O RH :- 1. Cette technique est la plus pratiquée mais expose le fœtus à un risque de surcharge volémique du fait de l'absence d'épuration des hématies fœtales. Elle est techniquement faisable à partir de 18 à 20 SA.

➤ **L'exsanguino-transfusion in-utero**

La technique est identique aux transfusions dans la veine ombilicale, mais le sang est alternativement soustrait (sang fœtal) et remplacé. Elle vise à normaliser rapidement la masse globulaire en minimisant le risque de surcharge ou le retentissement hémodynamique.

Le seul critère de surveillance est le taux d'Hb qui doit atteindre en fin d'exsanguino transfusion in utero 14 g/dl en cas d'anasarque, ou de 16 g/dl si le fœtus n'est pas hydropique.

Les avantages de l'exsanguino-transfusion du fœtus sont :

- ✓ L'élimination des hématies fœtales, particulièrement intéressante en début de prise en charge.
- ✓ L'appréciation simple et immédiate de l'efficacité, par la correction progressive du taux d'hémoglobine.
- ✓ Son indication de choix dans les cas d'anasarque avec anémie majeure et myocarde fragile dont la surcharge doit être évitée ; plus de 80 % des cas d'hydrops fonctionnel régressent in utero en 48 heures après le premier échange.(9,42)

2.6.1.2. La maturation pulmonaire et césarienne

En cas d'échec des transfusions in-utero (inefficacité ou réalisation impossible) et donc une évolution défavorable de l'état du fœtus, une césarienne peut être réalisée pour extraire le fœtus en urgence après maturation pulmonaire par injection de corticoïdes.

2.6.2. Pour le nouveau-né

2.6.2.1. Prise en charge de l'anémie

➤ **Transfusion**

L'indication de la transfusion de CGR dépend de :

- L'existence de signes cliniques d'intolérance de l'anémie.
- Contexte pathologique et des facteurs de risques associés.
- L'importance de l'écart entre la concentration en Hb et les valeurs de référence pour l'âge postnatal.
- La rapidité de survenue de l'anémie.
- Possibilités de régénération médullaire (taux de réticulocytes).

➤ **Exsanguino-transfusion**

Les buts de l'exsanguino-transfusion sont :

- Epurer les Allo-Ac dirigés contre les Ag du nouveau-né.
- Epurer la bilirubine libre.
- Corriger l'anémie.

➤ **L'érythropoïétine (EPO)**

L'EPO permet (si le taux résiduel d'Ac est assez faible chez l'enfant) de réduire la fréquence et le volume des transfusions du prématuré si son poids est inférieur à 1 kg, ou en cas de naissance avant 34 SA. Elle n'est utilisable que pour maintenir le taux d'hémoglobine obtenu après transfusion, et en l'absence d'un taux trop élevé d'allo-Ac, car elle stimule uniquement la propre production de GR de l'enfant (GRF qui sont la cible de ces allo-Ac), d'où une inefficacité thérapeutique.

2.6.2.2. Prise en charge du taux de l'hyperbilirubinémie

➤ **L'exsanguino-transfusion (EST)**

En plus de traiter l'anémie, l'EST permet après l'accouchement d'épurer le sang fœtal en bilirubine libre.

➤ **La photothérapie (PT)**

La PT utilise comme principe actif, la portion d'énergie radiante qu'émet une lumière dans L'amplitude thermique de longueur d'onde variant entre 400 et 500nm. Celle-ci provoque L'isomérisation de la BNC, ce qui a pour effet de la rendre plus hydrophile et directement Éliminable dans la bile ; on parle alors de photo-bilirubine.(36)

3. La Prévention de l'AIFM

Elle permet de limiter l'immunisation de la mère par les AC du fœtus et ainsi d'éviter les risques de complications comme l'ictère néonatal ou l'anasarque.

Depuis 2005, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a fait des recommandations pour la pratique clinique de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti- RH1, en effet la prévention est possible uniquement pour le système Rhésus D par le biais de l'immunoprophylaxie IgRh (anti-RH1) et des différents moyens biologiques. Par contre La prévention de l'AIFM autres que l'anti-D (allo-immunisation anti-RH2, RH3, RH4, RH5 et l'anti-KEL1) repose exclusivement sur les recommandations des

sélections des produits à transfuser chez les femmes en âge de procréer et n'existe pas d'immunoprophylaxie spécifique. (14,50)

3.1. Prévention de l'AIFM anti-RH1

En plus de l'immunoprophylaxie on distingue des tests biologiques permettent de mieux cibler la prévention.

3.1.1. Moyen biologique de la prévention

3.1.1.1. Test de Kleihauer (TK)

C'est un test cytologique qui recherche la présence d'hématies fœtales dans le sang maternel en utilisant la propriété de résistance à la dénaturation acide de l'hémoglobine fœtale (HbF). Il permet une quantification du passage sanguin fœto-maternel et du volume d'hémorragie fœtale et l'adaptation de la posologie des immunoglobulines anti- RH1 passif. (39)

Il est indiqué de façon systématique chez les femmes RH:-1 après l'accouchement d'un enfant RH:1 et en cours de grossesse lors d'évènements potentiellement immunisants. Ce test reste cependant de lecture délicate et d'interprétation parfois subjective en particulier si la femme présente une pathologie de l'hémoglobine. (8,14)

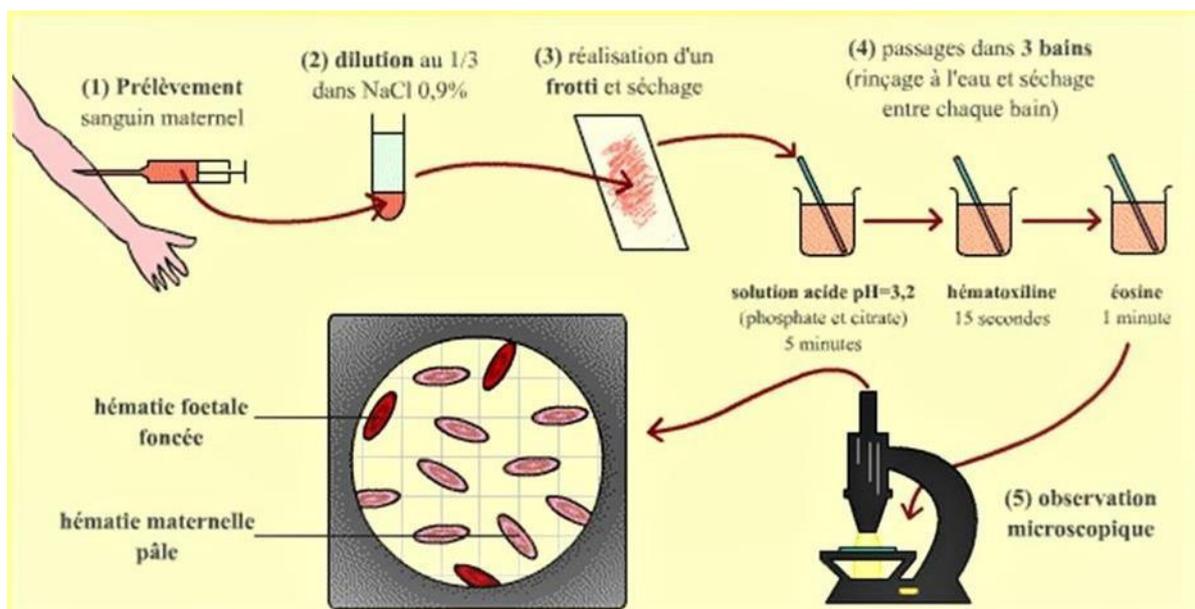


Figure 21 : Principe du test de Kleihauer.

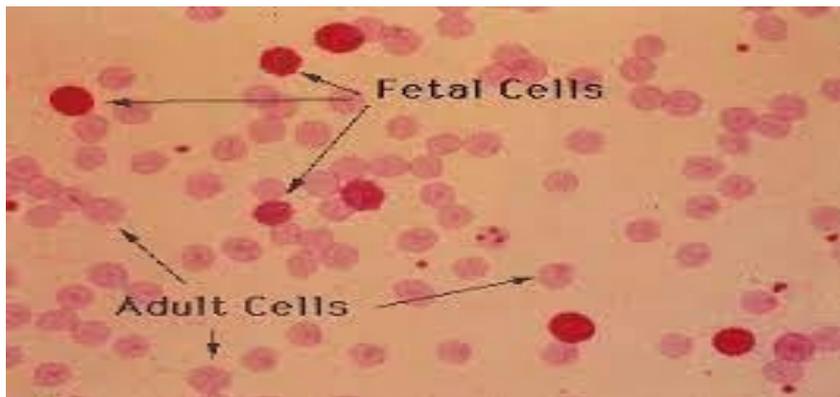


Figure 22 : Observation microscopique des résultats du test de Kleihauer.

Les hématies fœtales, après coloration par l'éosine, apparaissent rouges au microscope au milieu d'un tapis rose-pâle d'hématies « fantômes », correspondant aux hématies de la mère vidées de leur contenu en hémoglobine.

Des variantes utilisant des techniques de cytométrie en flux sont proposées pour contourner les difficultés opérationnelles du test de Kleihauer classique :

➤ **Cytométrie anti-RH1**

Le marquage est réalisé par des anticorps anti-RH1 marqués par un fluorochrome. Ce test permet d'identifier des hématies RH:1 dans le sang maternel RH:-1, notamment en cas de passage fœto-maternel important en cours de grossesse, pour apprécier l'opportunité d'une injection ciblée d'immunoglobulines anti-RH1. (14)

➤ **Cytométrie anti-HbF**

Elle utilise un marquage intracellulaire par anticorps anti-HbF marqués par un fluorochrome. Le double marquage de l'anhydrase carbonique présente spécifiquement dans les hématies adultes permet de distinguer plus précisément les hématies authentiquement fœtales des hématies adultes contenant une quantité augmentée d'HbF. (14)

Outre son intérêt dans la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1, ce test TK trouve son application dans le diagnostic de toutes les hémorragies fœto-maternelles quel que soit le phénotype RH1 de la femme.

3.1.1.2. Autres tests

- ❖ RAI
- ❖ Détermination du génotypage fœtal
- ❖ Microtitration

Ces tests déjà décrit dans le diagnostic et la surveillance des femmes allo-immunisées, interviennent également comme outil de prévention.

3.1.2. Prévention proprement dite : Immunoprophylaxie

Depuis le dépôt de son brevet en 1968, l'immunoprophylaxie anti-RhD a permis de réduire considérablement la fréquence de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

La prophylaxie anti-D repose sur l'injection par voie intra-musculaire (IM) ou intraveineuse (IV) de doses adaptées d'immunoglobulines plasmatique d'origine humaine IgG anti-RH1, dans les 72 h suivant l'accouchement chez toute femme RH :-1 son enfant RH:1 et pendant la grossesse lors des situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle. L'efficacité est contrôlée par un dosage (positif) des anticorps résiduels réalisé 24 à 48 heures après l'administration. On distingue deux types d'indication de l'immunoprophylaxie par IgRh :

✓ Immunoprophylaxie ciblée

Elle a été mise en place dans le but de prévenir les immunisations anti-D résultantes d'hémorragies fœto-maternelles induites durant les trois trimestres de grossesse chez les femmes Rh-1 Malgré cette politique de prévention ciblée, un certain nombre d'allo-immunisations résiduelles est observé. Plusieurs facteurs peuvent en rendre compte : les mauvaises mises en œuvre de la prophylaxie et les échecs d'une prophylaxie bien conduite.

✓ Immunoprophylaxie systématique

Elle a pour but de prévenir les immunisations anti-RH1 résultantes d'HFM spontanées du troisième trimestre de la grossesse. Effectuée à la 28ème SA chez toute femme enceinte RhD négative non immunisées. Cette pratique dispenserait de reprogrammer de nouvelles RAI jusqu'à l'accouchement à condition que le calendrier légiféré des RAI soit révisé. (14,49)

Les IgG anti-D injectées vont se lier aux antigènes D présents à la surface des GR fœtaux qui se trouvent dans la circulation maternelle. La formation du complexe Ag-Ig anti-D va provoquer la destruction des GR fœtaux et ainsi éviter l'immunisation, en effet ces Ig Rh

peuvent empêcher la réponse immune primaire, mais pas la réponse anamnestic secondaire. (14,39)

L'efficacité de cette prévention dépend de la posologie d'Ig anti-D injectée et de la durée entre l'événement potentiellement immunisant et l'immunoprophylaxie.

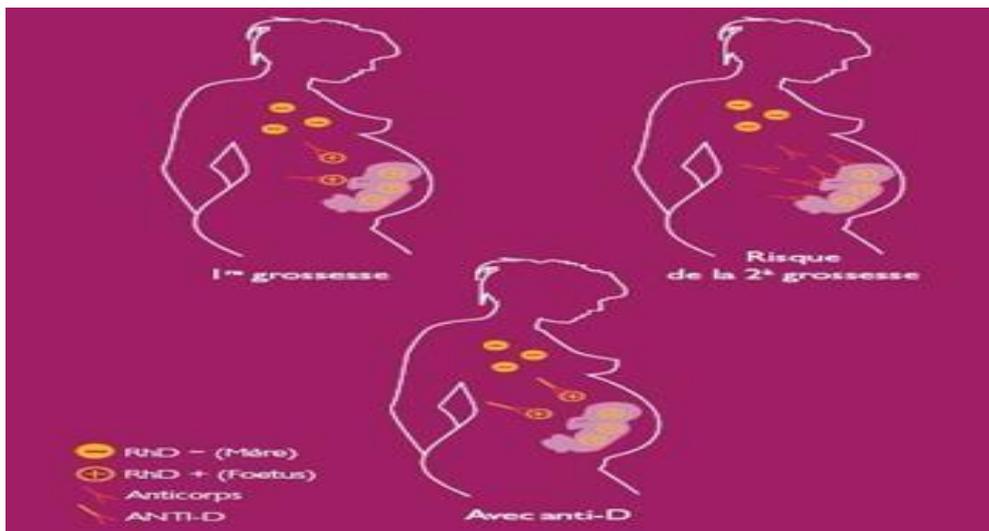


Figure 23 : Mécanisme d'action de la prophylaxie Anti-D.

En 2005, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a publié les recommandations pour la pratique de la prévention de l'allo-immunisation anti-D (anti-RH1) foeto-maternelle. Nous présentons ci-dessous ces recommandations.

3.1.2.1. *Pendant la grossesse*

➤ **Au 1^{er} Trimestre**

Une injection de 200µg d'Ig anti-D par voie IM ou IV sans nécessité de réaliser un test de kleihauer ou une RAI auparavant, sera envisagée dans les Situations à risque modéré de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle listées dans le tableau 11. (14,54)

➤ **Aux 2^{ème} Trimestre**

Il est recommandé de rechercher la présence d'hématies fœtales dans la circulation maternelle (TK) en cas de facteurs de risque listés dans le tableau 11.

La quantité d'Ig injectée sera en fonction du résultat obtenu au test de Kleihauer (en général 200µg), en ce qui concerne la voie d'administration, la voie IV sera toujours préférée en cas de prophylaxie post-exposition. (14)

➤ **Au 3^{ème} Trimestre**

A partir de la 27^{ème} SA, une RAI est nécessaire pour déterminer la démarche à suivre. Si la RAI ne met pas en évidence d'anticorps anti-D, une injection systématique d'Ig anti-D sera réalisée à la dose de 300 µg par voie IV ou IM à la 28^{ème} +/- 1 SA. Cette injection confèrera une protection à la mère pendant 12 semaines soit jusqu'à la fin de la grossesse.

- ✓ En cas de facteur de risque précédemment cité, il convient d'effectuer le test de Kleihauer et selon les résultats obtenus, d'injecter une dose complémentaire d'Ig anti-D.
- ✓ Si la patiente n'a pas reçu d'injection à la 28^{ème} SA, il faudra réaliser une RAI pendant le 8^{ème} mois et adapter la prophylaxie comme au second trimestre de grossesse. (14)

3.1.2.2. Lors de l'accouchement

C'est La prévention systématique dans le post-partum ; Celle-ci ne concerne que les femmes Rh :-1 non immunisées qui ont accouché d'un enfant Rh1.

Ceci nécessite au préalable d'effectuer :

- ✓ La double détermination du groupe ABO-RhD et phénotype Rhésus-Kell du nouveau-né (deux fois si possible)
- ✓ Un test de Coombs direct sur les hématies du nouveau-né
- ✓ Une RAI sur le sérum maternel au moment de l'accouchement
- ✓ Un test de Kleihauer sur le sang maternel prélevé au moins une heure après la délivrance. (28,

L'injection de 200µg d'Ig anti-Rhésus en IV sera effectuée dans les 72 heures au plus tard suivant l'accouchement, même si le test de Kleihauer est négatif,

✓ Dans les 24 heures suivant l'injection d'Ig anti-Rhésus, on réalise une recherche D'agglutinines résiduelles et un test de Kleihauer de contrôle si le premier est positif.

✓ Dans le cas particulier des patientes ayant reçu une ou plusieurs injections d'immunoglobulines en anténatal et ayant un nouveau-né Rh1, l'abstention est envisageable si les conditions citées dans le tableau 11 sont réunies. (14)

Remarque :

Le calcul de la dose d'IgRh à administrer est nécessaire dans le cadre d'une prophylaxie ciblée ainsi que pour la prophylaxie systématique du post-partum

3.1.2.3. Six mois après l'accouchement

On recherche l'apparition éventuelle d'anticorps anti érythrocytaires par une RAI de contrôle.(53)

1 ^{er} Trimestre <15 SA	2 ^{ème} Trimestre 15 à 27 SA		27 à 29SA	3 ^{ème} Trimestre 29SA à l'accouchement	Accouchement
Prévention ciblée			Prévention systématique	Prévention ciblées	
Risque modéré de passage d'hématies fœtales	Risque modéré de passage d'hématies fœtales	Risque important de passage d'hématies fœtales			
-Toute FCS ou menace de FCS -Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), -GM, GEU -Métrorragies -Choriocentèse (biopsie de villosités chorales) -Amniocentèse -Réduction embryonnaire -Traumatisme abdominal -Cerclage cervical	-Métrorragies -Cerclage du colutérin -MAP	-Interruption médicale de grossesse -FCS tardive -MFIU (VME) -Traumatisme abdominal ou pelvien -Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse) -Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse -Accouchement quelle que soit la voie		Abstention si : Inj 300µg à la 28 ^{ème} SA sauf si : Risque élevé d'HFM : -version -MIU traumatisme abdomino pelvien	Si nouveau-né RhD positif: Injection d'IgRh Abstention si : -Inj 200µg IgRh < 3 semaines -Test de Kleihauer négatif après l'accouchement Concentration d'anti-D passifs > 6ng/ml.
Kleihauer: non	Kleihauer : oui si HFM 77		Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM 77	Kleihauer: oui
Rhophylac 200 IV dans les 72h	Rhophylac 200 IV dans les 72h		Rhophylac 300IM ou IV	Rhophylac 200 IV dans les 72h	Rhophylac 200 IV dans les 72h
Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation. Après toute injection d'IgRh s'assurer la traçabilité (dossier patiente ET pharmacie; 2 étiquettes dans la boîte).					
Calendrier des RAI: <ul style="list-style-type: none"> - Premier trimestre avec groupe sanguin sinon fait - 6^{ème} mois peut correspondre à la RAI avant injection systématique 28SA. - 8^{ème} mois seulement si Rhophylac 300µg non fait à 28SA - 4 dernières semaines: sécurité transfusionnels 					
FCS : fausse couche spontanée; IVG : interruption volontaire de grossesse; GEU : grossesse extra utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; HFM : hémorragie fœto-maternelle; ↑ HFM : risque élevé d'HFM; MIU : mort in utéro					

Tableau 11 : Récapitulatif de la prévention de l'allo-immunisation anti-RHD selon les recommandations CNGOF. (38)

3.2. Prévention de l'AIFM autres qu'anti-D

La prévention des immunisations foeto-maternelles non RhD serait impossible à assurer pour l'ensemble des antigènes de groupe par une méthode prophylactique comparable à la prévention RhD en utilisant des immunoglobulines spécifique. Par contre Le risque d'immunisation post-transfusionnelle chez le receveur de sexe féminin pourrait être considérablement diminué en utilisant du sang phénotype, même en se limitant aux seuls antigènes K, E et c. (48)

L'économie transfusionnelle, la détermination du phénotype CcEe et kell et la sélection de sang phéno-compatible Rh Kell, désormais indispensable pour les fillettes et femmes en âge de procréer, De telles mesures de prophylaxie transfusionnelle ainsi appliquée pourraient diminuer la plupart des immunisations transfusionnelles, kell, Rh E et Rh c.(38,48)

Les immunisations naturelles (anti-A et anti-B les plus fréquentes, mais aussi anti-M, anti-Cw, anti-E...) sont hors de portée préventive, ainsi que les allo-immunisations non anti-D d'origine gravidique. (38)



PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel et méthodes**1. Cadre d'étude****1.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude multicentrique transversale descriptive à visée analytique portée sur la recherche d'agglutinines irrégulières chez les femmes enceintes.

1.2. Lieu d'étude

Ces femmes ont été suivies au niveau de « EHS SBIHI » et « Clinique NAIT KACI »

1.3. Durée de l'étude

L'étude s'est étalée sur une période de 03 mois de mars 2021 à juin 2021.

1.4. Taille de l'échantillon

230 patientes au niveau de « EHS SBIHI » et « Clinique NAIT KACI » confondues.

1.5. Population d'étude**1.5.1. Choix de l'échantillon**

Les femmes enceintes qui se sont présentées au niveau de « EHS SBIHI » et « Clinique NAIT KACI » pendant la période d'étude en 2021.

1.5.2. Critères d'inclusion

Ont été incluses dans notre étude les femmes enceintes multipares et primipares quel que soit le rhésus.

1.5.3. Critères d'exclusion

Les femmes enceintes chez qui les dossiers et les fiches médicales n'ont pas été retrouvés.

2. Matériels et méthodes**2.1. Phase pré-analytique****2.1.1. Collecte de données**

Notre étude a été menée à l'aide d'une fiche de renseignements préétablie à partir des objectifs fixés, et qui comporte 3 volets : (voir annexe 1)

- ✓ **Un volet épidémiologique** : Age de la patiente, âge de grossesse, grossesse en cours ou post-partum, (primipare, nombre de grossesse, nombre de parité, nombre d'avortement)
- ✓ **Un volet biologique** : groupe sanguin, phénotype Rhésus et Kell, ATCD transfusionnels, prophylaxie anti D
- ✓ **Un volet clinique** : ATCD médicaux-chirurgicaux, complications du nouveau-né (ictère néonatale, anémie hémolytique), pathologies en cours de grossesses.

2.1.2. Prélèvements

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau des établissements « EHS SBIHI » et « clinique NAIT KACI » par des infirmières et techniciennes sur sang veineux, recueillis dans des tubes à EDTA, en respectant le volume de remplissage du tube : 09 volumes de sang pour 01 volume d'anticoagulant.

2.1.3. Circuit des échantillons :

- Après prélèvement, l'identité de chaque patiente est enregistrée et le tube est étiqueté en attendant qu'il soit récupéré par le quadri-nome chargé d'effectuer l'étude et ainsi il est transmis au laboratoire d'hémobiologie du CHU Tizi-Ouzou.
- A la réception, les tubes seront centrifugés pour recueillir les sérums qui seront analysés immédiatement ou conservés pendant 24/48 h à +4°C.
- A côté, les renseignements cliniques des patientes sont recueillis soit suite à un interrogatoire direct de la patiente ou à partir de leurs dossiers.

2.2. Phase analytique

2.2.1. Groupage ABO et Rhésus

➤ Principe

Les groupes sanguins ABO sont définis par l'absence, la présence ou la combinaison de 2 antigènes A et B dans la membrane érythrocytaire, et de 2 anticorps naturels Anti A et Anti B dans le sérum. La détermination consiste à rechercher simultanément les antigènes globulaires et l'anticorps sérique naturel, celle-ci se fait par 2 méthodes : BETH VINCENT et SIMONIN.

Le groupage Rhésus consiste à mettre en évidence la présence de l'Ag RH1 sur les hématies en utilisant un sérum test contenant des Ac anti-RH1. Elle est effectuée uniquement par technique globulaire et le résultat est souvent associé au groupe ABO.

Un témoin appelé Rhésus contrôle est utilisé pour valider les résultats.

➤ **Technique en microplaque**

Le groupage doit être effectué en double détermination par deux personnes différentes et deux séries de réactifs différentes. Concernant la technique de groupage ABO Chaque détermination doit comporter aussi bien l'épreuve globulaire que l'épreuve sérique (Beth -Vincent et Simonin-Michon).

❖ **Epreuve globulaire (Beth-Vincent)**

Elle consiste à rechercher la présence d'antigènes A, B ou AB et D sur les globules rouges du patient en les mettant en contact avec des sérums anti-A, anti-B , anti-AB et anti-D on a procédé comme suit :

- Centrifuger le tube de sang à tester pour séparer les hématies du plasma à 4000tr/min pendant 3 min.
- préparer en microplaque, une suspension à 5% d'hématies du patient en mélangeant 190 ul d'eau physiologique dans le puits destiné à la dilution et 10 ul de culot globulaire.
- Disposer verticalement la microplaque, déposer dans les cupules 5, 6, 7 et 9 respectivement, 50ul de sérum test (anti A, anti B, anti AB et anti-D) et ajouter 25ul d'hématies préalablement diluées.
- Dans la 10^{ème} cupule on mélange 50ul de contrôle RH1 et 25ul de la suspension d'hématies à tester
- Agiter doucement et laisser la plaque inclinée pendant 5 min.
- Tapoter la microplaque pour décoller le culot et Procéder à la lecture.

❖ **Epreuve plasmatique (Simonin-Michon)**

Consiste à chercher la présence d'Ac naturels Anti-A et Anti-B dans le sérum du patient en le mettant en contact avec les hématies-test suivant : B ; A1, A2, et O, on a procédé comme suit :

- Préparer les hématies-tests :
 - Centrifuger les échantillons de sang de groupe A1, A2, B et O et séparer les hématies du plasma,
 - Effectuer trois lavages des globules rouges jusqu'à obtention d'un surnageant limpide.
 - Préparer une suspension à 5% d'hématies lavées en mélangeant 950ul d'eau physiologique et 50 ul de culot globulaire.
- Déposer 25ul de suspension d'hématies-test B dans la 1^{ère} cupule, d'hématies test A1 dans la 2^{ème} cupule, hématies test A2 dans la 3^{ème} cupule et hématies test O dans la 4^{ème} cupule.
 - Ajouter 50ul de plasma à tester pour chaque cupule.
 - Mélanger doucement en agitant la plaque.
 - Laisser reposer 5min à température ambiante.
 - Tapoter pour décoller les culots et procéder à la lecture.
 - La 1^{ère} lecture est faite par le quadrinôme du mémoire, confirmé par un résident.

❖ **Les témoins**

Témoin Allo : dans la 4^{ème} cupule, mélanger 25ul de suspension d'hématies tests O et 50ul de plasma.

Témoin Auto : Dans l'avant dernière cupule, on met 25ul d'hématies de la patiente diluées avec 50ul de son propre sérum.

Témoin AB : dans la 8^{ème} cupule, mélanger 25ul de suspension d'hématies à tester avec du sérum AB.



Figure 24 : Groupage sanguin par technique en microplaque.

➤ **Interprétation des résultats**

-Règles permettant de valider le groupage ABO : Règle 4 X 2 (2 épreuves, 2 techniciens, 2 lots de réactifs et 2 déterminations).

-La présence d'agglutinats indique des réactions positives, l'absence d'agglutinats indique une réaction négative.

-La concordance des résultats entre les 2 épreuves est impérative.

-Il ne faut jamais conclure en cas de discordance.

-Le témoin allo négatif garantit l'épreuve plasmatique. Le témoin AB négatif garantit l'épreuve globulaire. Le témoin auto négatif garantit les deux épreuves.

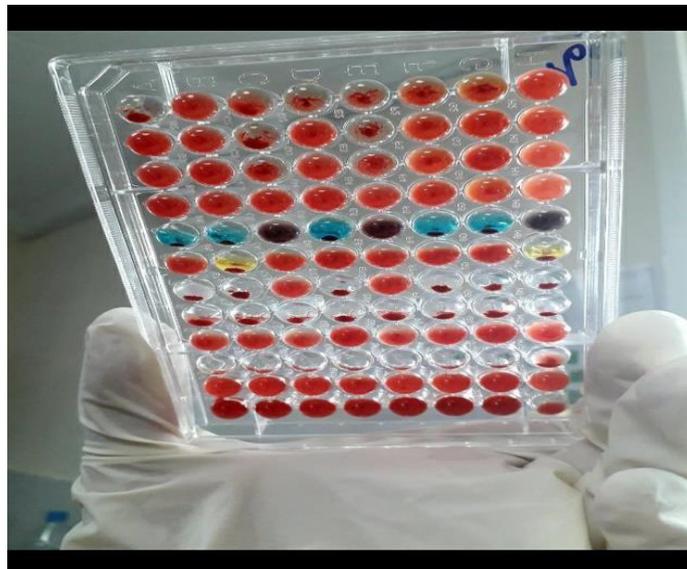


Figure 25 : Résultats de l'épreuve sérique et globulaire du groupage sanguin ABO/RH1

Tableau 12 : Résultats d'un groupage sanguin ABO/RH1

Résultats	Epreuve plasmatique				Epreuve globulaire			
	B	A1	A2	O	Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Anti-D
A⁺	+	-	-	-	+	-	+	+
B⁻	-	+	+	-	-	+	+	-
AB⁻	-	-	-	-	+	+	+	-
O⁺	+	+	+	-	-	-	-	+

Remarque

Le groupage sanguin de chaque patiente est collecté à partir de l'interrogatoire ou de son dossier médical, mais on a préféré le refaire afin de confirmer les résultats.

2.2.2. Détermination du phénotype Rhésus (C/c,E/e) et kell**➤ Principe**

Consiste à rechercher les antigènes des systèmes RH et K exprimés sur la membrane du globule rouge, au moyen d'anticorps de spécificité connue par technique d'agglutination direct. Il comprend l'étude conjointe de seulement 4 antigènes du système de groupe sanguin Rhésus (RH), les Ag RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) et RH5 (e), et Ag Kell.

Pour que les résultats de ce phénotypage soient valides, il doit comporter deux déterminations comme pour le groupage ABO et RH1.

➤ Technique sur carte gel

- Préparer une suspension d'hématies de 5%, en ID-Diluent 1, comme suit :
 - distribuer 175µl d'ID-Diluent dans un tube à usage unique, identifié
 - Ajouter 25µl de culot globulaire puis mélanger.
- Identifier la carte par le numéro d'échantillon correspondant
- Distribuer 10µl de la suspension d'hématies dans la cupule de chaque micro tube de la carte.
- Centrifuger 10 minutes dans une centrifugeuse.
- Lecture des réactions.



Figure 26 : Carte gel phénotype BIO-RAD



Figure 27 : ID-Diluent 1 (BIO-RAD)

➤ **Résultats**

- Positif : Hématies agglutinées formant une ligne rouge à la surface du gel ou des agglutinats dispersés dans le gel indiquent la présence de l'Ag correspondant
- Négatif : Hématies en culot compact au fond du micro tube indiquent l'absence de l'Ag correspondant.



Figure 28 : Résultats du phénotype Rhésus et Kell.

2.2.3. Recherche d'agglutinines irrégulières

2.2.3.1. Principe de la technique sur carte gel BIO-RAD

On a opté pour la RAI sur gel, celle-ci étant plus sensible et plus rapide comparé aux RAI en tube à usage unique et en microplaque.

C'est une technique immuno-hématologique indispensable pour dépister et identifier les anticorps irréguliers dirigés contre les antigènes des groupes sanguins érythrocytaire autres que A et B chez un patient en faisant réagir son sérum vis-à-vis d'une gamme d'hématies-test de groupe « O » et de phénotype connue. La présence d'anticorps se traduit classiquement par une réaction d'agglutination avec les anti- IgG ou anti C3d contenu dans le gel, ainsi les hématies libres sédimentent et les hématies agglutinées vont être bloquées par les billes du gel en fonction de leurs tailles.

Elle a pour but la prévention des accidents transfusionnels hémolytiques ou la surveillance des femmes enceintes et le diagnostic des incompatibilités fœto-maternelle.

2.2.3.2. Mode opératoire

Les tests réalisés au cours de notre étude sont :

- **Le Test Indirect à l'Antiglobuline TIA** : utilise un gel imprégné du réactif antiglobuline humaine poly-spécifique (anti IgG) et d'une fraction anti C3D.

Sur ce gel on dépose un panel d'hématies test prêtes à l'emploi et le sérum à tester, après incubation puis centrifugation, on regarde si les hématies sont agglutinées ou non.

- **Le test à la papaine (BIO-RAD):** qui utilise un gel neutre.



Figure 29 : Carte gel BIO-RAD pour dépistage LISS/Coombs + Enzyme Test

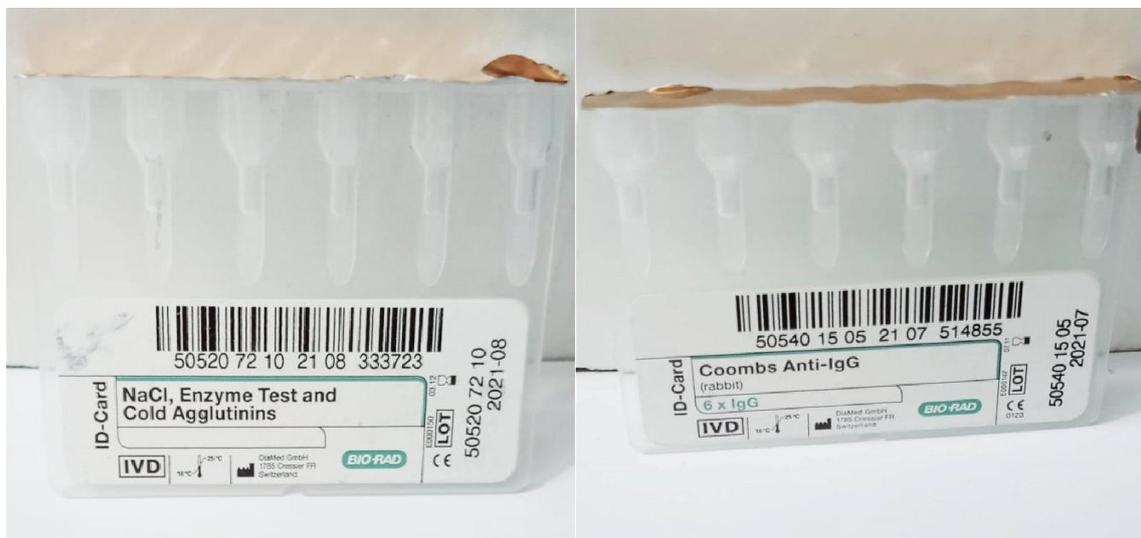


Figure 30 : Carte gel BIO-RAD pour identification Coombs/anti-IgG et NaCl, Enzyme test.

1) Utilisation des hématies-tests

La condition essentielle d'un dépistage correcte et d'une identification sérieuse est d'avoir un bon panel d'hématies.

Au cours de notre recherche on a utilisé deux types de panels d'hématies tests de groupe O associées à plusieurs antigènes immunogènes

Avant l'emploi il faut :

- ✓ S'assurer que les hématies-tests soient à température ambiante (18-25°C) lors de l'utilisation ;
- ✓ S'assurer que les hématies-tests ne soient pas hémolysées ;
- ✓ Eviter de contaminer les hématies-tests ;
- ✓ Fermer les flacons après utilisation et les placer au frais (+4°C) ;
- ✓ Le pipetage précis est important.

2) Test de dépistage

Cette recherche s'effectue sur 3 hématies de groupe O avec des caractéristiques particulières définies par la réglementation .Ce panel de dépistage doit permettre la détection des anticorps correspondants aux antigènes D, C, E, e, c, K, k, Kp^a, Fy^a ; Fy^b, Jk^a ; Jk^b, M, N, S, s, P₁, Le^a, Le^b, Lu^b.

Les phénotypes RH suivants doivent être obligatoirement représentés sur la gamme de dépistage :

- O⁻ ccee
- O⁺ ccEE
- O⁺ CCee



Figure 31 : Panel d'hématies test du dépistage.

On procède comme suit :

- Identifier chaque carte ou partie de carte (suivant le nombre de globules rouges test utilisés pour l'échantillon) par le numéro d'échantillon correspondant; identifier pour chaque microtube le globule rouge test à distribuer.
- Retirer la totalité de la languette aluminium des cartes.
- Remettre en suspension les globules rouges avant utilisation.
- Déposer 50 μ l de chaque suspension de globules rouges tests prêts à l'emploi dans la cupule des microtubes appropriés.
- Ajouter 25 μ l du plasma de la patiente dans la cupule des microtubes correspondant à l'échantillon testé. En aucun cas le délai entre la distribution des globules rouges et celle du plasma ne doit dépasser 10 minutes.
- Incuber les cartes 15 minutes à +37°C.



Figure 32 : Incubateur pour carte gel (BIO-RAD)

- Centrifuger pendant 10 minutes.



Figure 33 : Centrifugeuse pour carte gel (BIO-RAD)

- Lecture des résultats :
 - Négatif : formation d'un sédiment au fond des puits



Figure 34 : Résultats d'un test de dépistage négatif.

- Positif : formation d'agglutinats retenus dans la hauteur du gel en fonction de leurs tailles. Leur position dans le gel détermine l'intensité de la réaction, comme la montre la figure ci-dessous.



Figure 35 : Résultats d'un test de dépistage positif.

❖ Interprétation du dépistage

- Le dépistage ne permet en aucun cas de déterminer la spécificité de l'anticorps présent chez le patient. Il permet simplement de dire s'il y a présence ou absence d'anticorps.
- Un résultat négatif (absence d'agglutination et d'hémolyse) dans chacun des microtubes utilisés signifie que le sérum ou le plasma testé ne contient pas d'anticorps correspondant aux antigènes présents sur les globules rouges test, détectable dans la technique utilisée.
- Un résultat positif (agglutination et/ou hémolyse) dans un des microtubes utilisés prouve au contraire la présence d'un ou plusieurs anticorps dans le sérum ou le plasma.
- Une identification de ce (ces) anticorps doit être alors réalisée.

Si le test de dépistage est positif, une identification ultérieure sera effectuée.

3) Test d'identification

Elle repose exactement sur le même principe que le test de dépistage mais à partir d'un panel d'hématies beaucoup plus large (11 hématies tests), afin de pouvoir identifier exactement l'Ac en cause, qui n'agglutinera que les hématies possédant à leur surface l'Ag correspondant.

Les hématies doivent couvrir les Ag suivant : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, RH6, RH8, KEL1, KEL2, KEL3, KEL4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, P1, LU1, LU2.



Figure 36 : Panel d'hématies test pour identification.

❖ Interprétation d'une identification

Dans le cadre d'une identification, l'analyse comparée entre les réactions positives et les réactions négatives observées avec chacun des globules rouges test du panel utilisé, permet de caractériser, à l'aide de la fiche d'analyse jointe au panel, la ou les spécificité(s) des anticorps présents dans le sérum (ou plasma) testé.

Afin de valider un Ac, il faut s'assurer de plusieurs choses :

- ✓ La concordance exacte des résultats sur le panel :

Les Ag du panel d'identification spécifiques à l'Ac doivent être positifs sur toutes les hématies qui présentent l'Ag, et négatifs lorsque l'hématie est dépourvue de l'Ag. La discordance dans ces résultats ne permet pas de valider l'Ac suspecté.

- ✓ Au moins 3 hématies avec un résultat positif et 3 hématies avec un résultat négatif :
Le nombre de trois a été déterminé par des études statistiques permettant d'éviter une réaction Ag-Ac statistiquement aléatoire.
- ✓ Déterminer si c'est un allo ou auto-Ac :

Il faut savoir si l'individu possède l'Ag correspondant ; les auto-Ac ne sont pas dangereux en transfusion.

- ✓ S'assurer qu'il n'y a pas un autre Ac masqué :

Pour cela on peut utiliser plusieurs panels d'identification, ou des techniques qui éliminent du plasma l'Ac trouvé sans détériorer l'Ac éventuellement masqué.



Figure 37 : Résultats d'identification.

Remarque

- Les résultats sont valides uniquement si les contrôles positif et négatif donnent les résultats attendus.
- La présence d'agglutinats (en surface ou dispersés dans le gel) ou d'hémolyse dans un microtube correspond à un résultat positif.
- Un culot de globules rouges collectés au fond du microtube et l'absence d'hémolyse correspond à un résultat négatif.
- Si les réactions négatives montrent une légère trainée autour du bouton de GR, il faut augmenter le temps de centrifugation ;
- Si les réactions négatives montrent de nombreux GR non sédimentés, il faut augmenter la vitesse de centrifugation ;
- Si les réactions positives forment un anneau qui pénètre dans le gel, il faut diminuer le temps de centrifugation de 3 ou 4 min ;
- Si les réactions positives pénètrent franchement dans le gel, il faut diminuer la vitesse de centrifugation.

2.2.3.3. Difficultés d'interprétation

Deux circonstances principales rendent l'identification de l'Ac difficile :

A. Absence de correspondance exacte

Il arrive parfois que les résultats de l'identification ne correspondent pas spécifiquement à un anticorps. Alors il faut rechercher dans d'autres directions.

- **Anticorps ne réagissant qu'avec des hématies homozygotes**

Les hématies homozygotes possèdent une double dose d'antigènes, elles ont de ce fait plus de facilité à provoquer une réaction antigène-anticorps.

Dans certains cas, le faible taux d'anticorps dans le sérum ou le plasma ne permet pas de réagir avec toutes les hématies possédant les antigènes correspondants à l'anticorps. Les hématies agglutinant correspondent dans ce cas, aux hématies homozygotes. On arrive donc à déterminer l'anticorps présent en ne recherchant que la positivité des hématies homozygotes.

- **Des Anticorps dirigés contre des Antigènes composés**

Les anticorps composés ne peuvent être détectés par les panels d'identification actuels. Par exemple l'anti-ce ne réagit qu'avec les hématies possédant à leur surface les 2 antigènes.

- **Anticorps dirigés contre un antigène non déterminé sur le panel**

Les panels d'identification sont testés pour les systèmes les plus immunogènes (RH, KEL, FY, LE, MNS, P, LU) , mais d'autres antigènes des groupes sanguins existent regroupés dans d'autres systèmes. Pour identifier ces autres anticorps, il existe un autre panel appelé panel de référence ou panel du CNRGS (Centre national de référence pour le groupe sanguin)

- **Poly-immunisation**

Cette poly-immunisation conduit donc à des résultats particuliers sur les panels d'identification. Pour parvenir à trouver tous les anticorps dans le sérum ou le plasma, il faut faire une recherche par élimination. Il faudra ensuite valider chacun des anticorps comme lorsqu'on trouve un seul anticorps avec des autres techniques.

B. Pan agglutination

La pan-agglutination signifie qu'on a une réaction positive sur la totalité du panel d'identification. Dans ce cas, le témoin autologue permet de nous orienter.

- **Témoin positif**

Si le témoin autologue est positif avec une intensité égale ou supérieure à l'identification, Il s'agit probablement d'un auto-anticorps. Afin de confirmer cela, il faut réaliser un test direct à l'anti globuline (TDA).

- **Témoin négatif**

Le témoin autologue négatif exclut la présence d'un auto-anticorps, dans ce cas la pan-agglutination peut être due à :

- ✦ une poly-immunisation lorsqu'on a des intensités différentes sur les résultats du panel
- ✦ La présence d'un anticorps dirigé contre un antigène de haute fréquence, dans ce cas il faut rechercher l'absence de cet antigène chez ce patient.

2.3. Saisie et analyse des résultats

Pour le traitement statistique de notre échantillon on a travaillé avec le logiciel IBM SPSS version 26 ainsi que l'Excel version 2010 pour la réalisation des figures.

Afin de déterminer l'existence d'éventuelles relations significatives entre l'allo-immunisation et les différents paramètres étudiés, On a utilisé le test de khi 2 pour la comparaison des variables qualitatives et le test t de student pour la comparaison de deux moyennes. Le calcul du risque quantifiant l'association exposition à un facteur de risque défini/RAI⁺ a été fait par Odds Ratio (OR) et son intervalle de Confiance à 95%.

Le degré de signification P a été fixé à 5%

- **P** : Il s'agit de savoir s'il existe une différence significative entre les deux groupes de patients (RAI⁺ et RAI⁻) concernant les facteurs de risque de l'allo-immunisation.
 - Si $P > 0,05$: la différence n'est pas significative.
 - Si $P < 0,05$: elle est significative.

RESULTATS

II. Résultats

1. Description de la population d'étude

1.1. Répartition selon le lieu d'étude

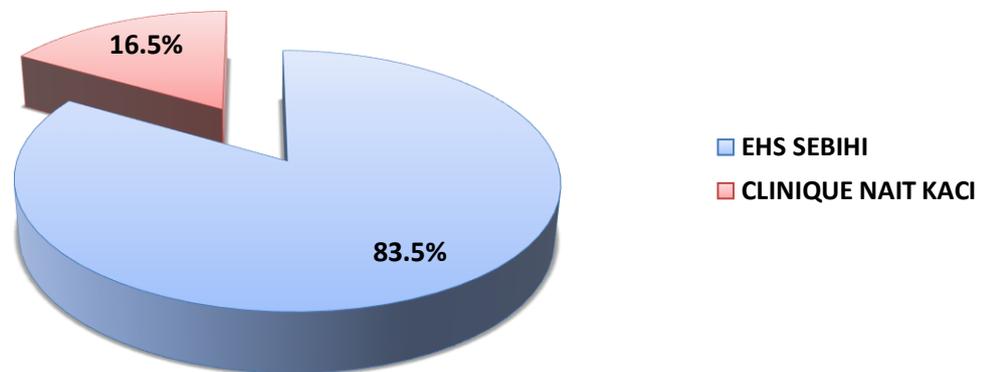


Figure 38 : Répartition des femmes enceintes selon le lieu d'étude.

Nous avons inclus dans notre étude 230 patientes dont 192(83.5%) ont été suivies au niveau de l'EHS SEBIHI et 38(16.5%) au niveau de la clinique NAIT KACI. (Figure 38)

1.2. Répartition selon l'âge

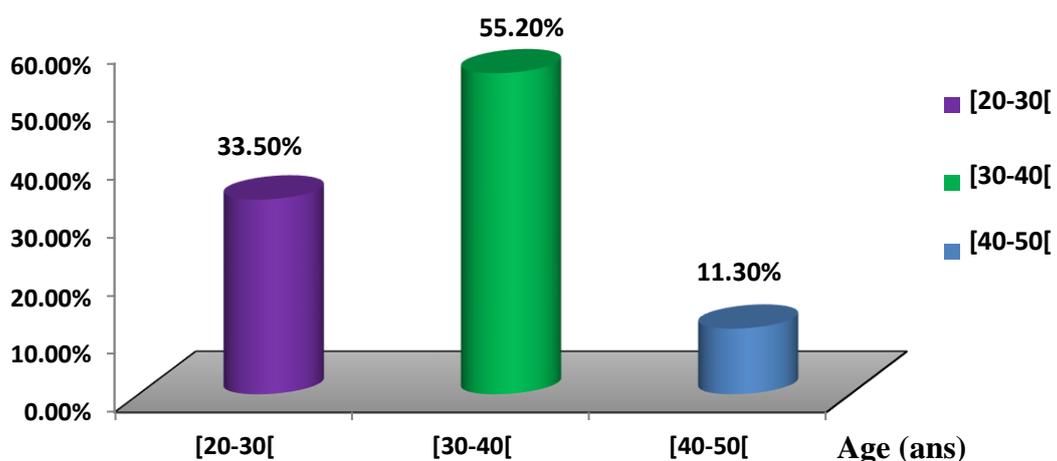


Figure 39 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge.

Pour notre population d'étude l'âge moyen était de 32 ans, avec un minimum de 20ans et un maximum de 48ans. 33.5% étaient âgées de 20 à 30 ans, Plus de la moitié (55.2%) des patientes étaient âgées entre 30 et 40ans, et uniquement 11.3% de la population avaient l'âge de 40 à 50ans. (Figure 39)

1.3. Répartition selon l'âge de grossesse

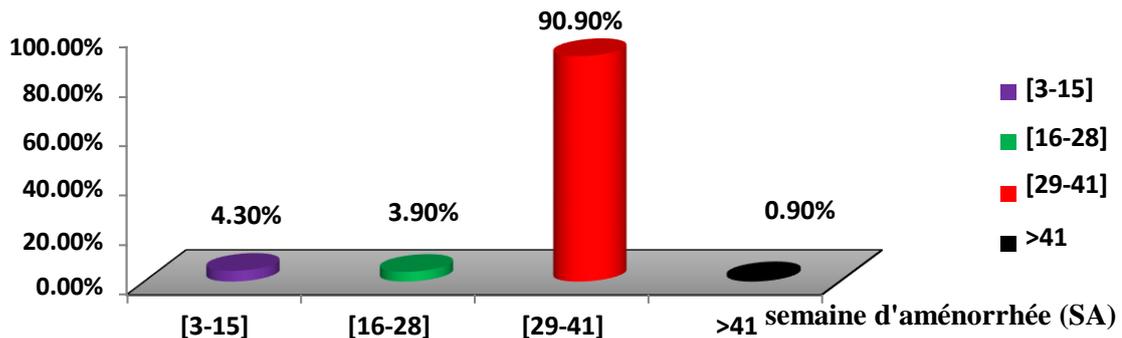


Figure 40 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge de grossesse.

La majorité (90.9%) des patientes étaient au 3^{ème} trimestre de leurs grossesses, contre 4.3% et 3.9% au 1^{er} et 2^{ème} trimestre respectivement.

0.9% (2 patientes) ont dépassé le terme. (Figure 40)

1.4. Répartition selon le nombre de grossesse

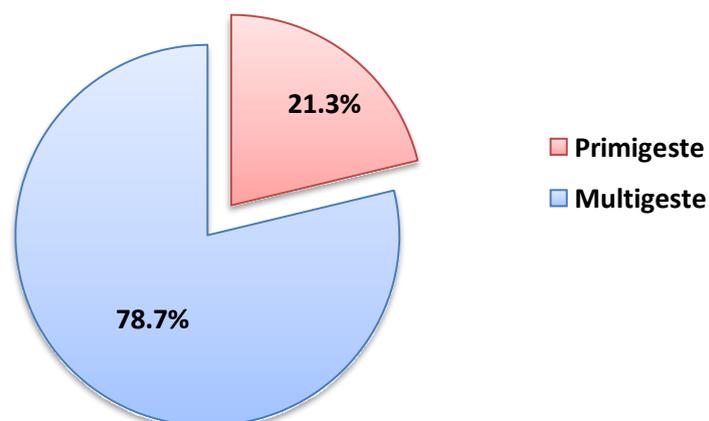


Figure 41 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse.

Plus de 50% des femmes enceintes sont multigestes

Uniquement 21.3% sont primigestes (figure 41)

1.5. Répartition selon le groupe sanguin

a. Système ABO

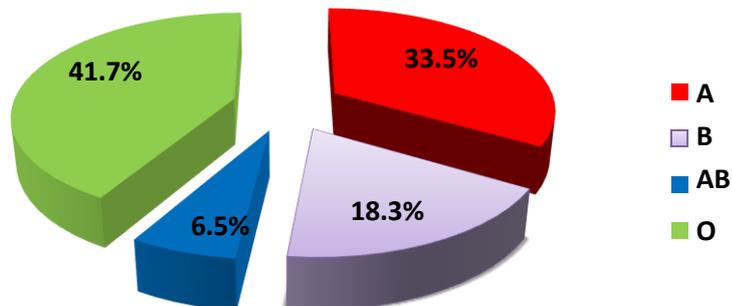


Figure 42 : Répartition des femmes enceintes selon le système ABO.

On constate une prédominance des groupe sanguin O et A avec une fréquence de 41.7% et 33.5% des patientes respectivement, suivis du groupe B avec 18.3% et seulement 6.5% étaient du groupe AB. (Figure 42)

b. Système Rhésus

b.1. système D

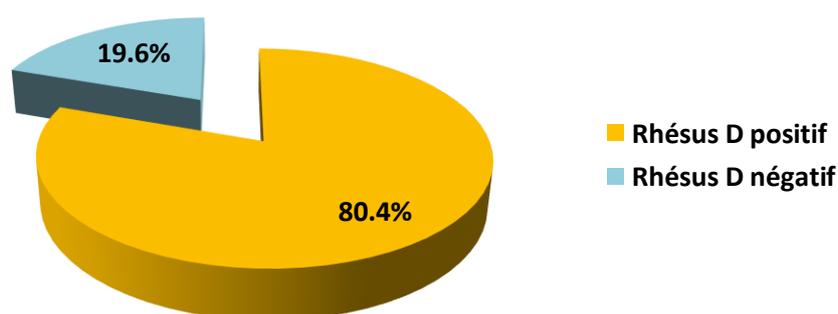


Figure 43 : Répartition des femmes enceintes selon le système Rhésus D.

On note une nette prédominance du rhésus D positif avec 80.4% par rapport aux sujets Rhésus négatif (19,6%) (Figure 43).

b.2. Phénotype CcEe

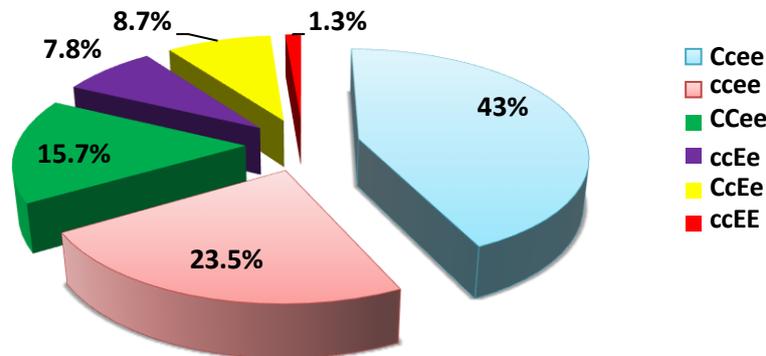


Figure 44 : Répartition des femmes enceintes selon le phénotype CcEe

La majorité des patientes présentent les phénotypes Ccee et ccee avec 43% et 23.5% respectivement, tandis que le phénotype ccEE est minoritaire (1.3%). (Figure 44)

b.3. Système D et phénotype CcEe réunis

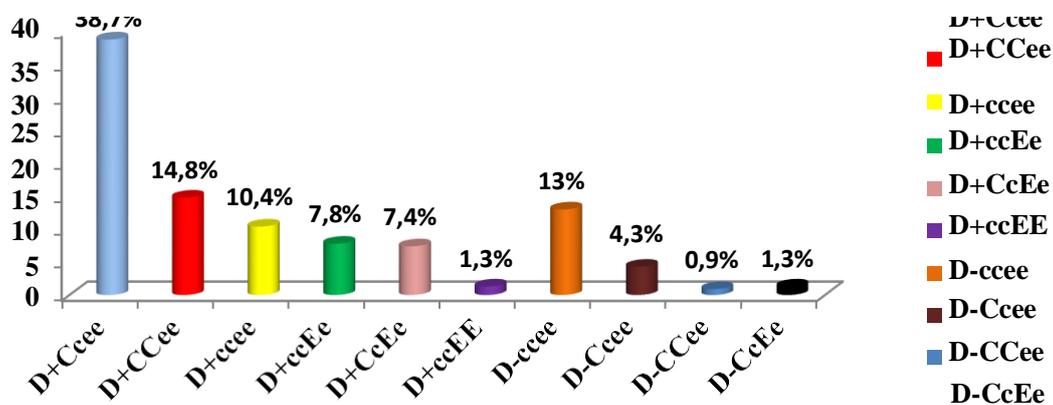


Figure 45 : Répartition des femmes enceintes selon le système D et phénotype CcEe réuni.

Dans la population rhésus D⁺, les phénotypes Ccee et CCee sont les plus fréquents, tandis que chez les patientes rhésus D⁻, le phénotype ccee est majoritaire. (Figure 45)

c. Système kell

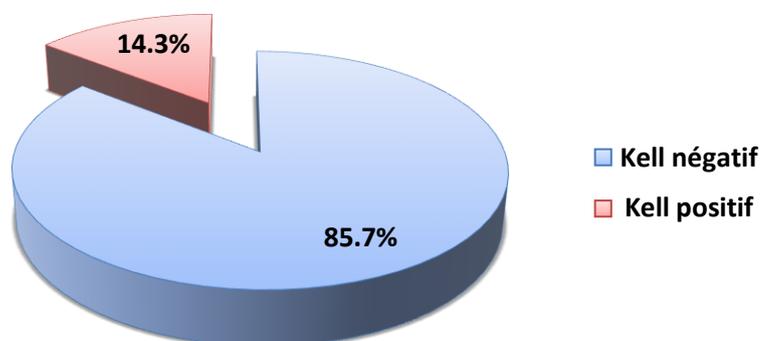


Figure 46 : Répartition des femmes enceintes selon le système Kell.

L'antigène kell n'est présent que chez 14.3% des patientes. (Figure 46)

1.6. Répartition selon les pathologies associées

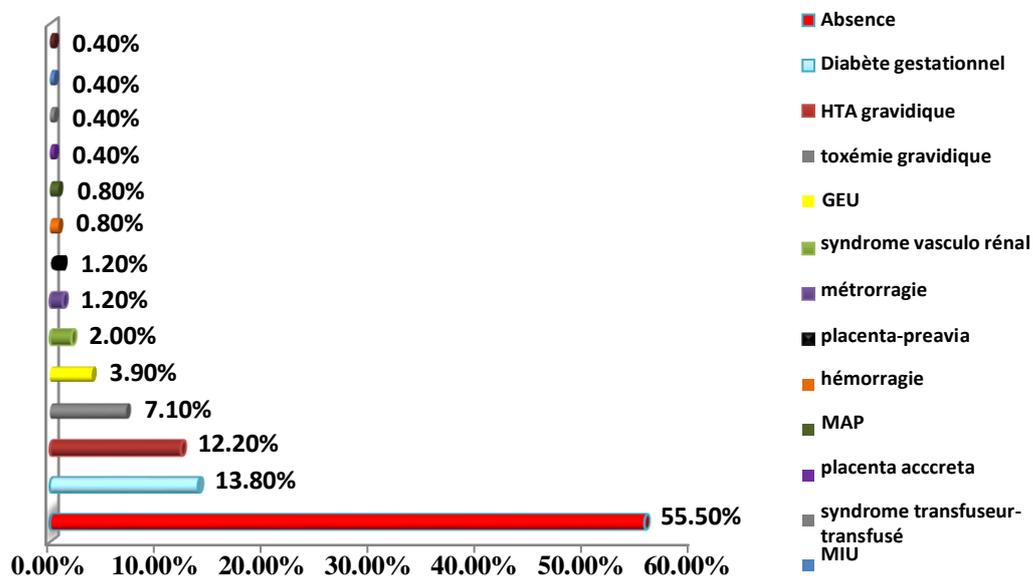


Figure 47 : Répartition des femmes enceintes selon les pathologies associées.

55.5% des patientes ne présentent aucune comorbidité

- La fréquence des patientes ayant présenté un diabète gestationnel et une HTA gravidique était de 13.8% et 12.8% respectivement, tandis que celles qui ont fait une toxémie gravidique et une grossesse extra-utérine représentent 7.10% et 3.90% de la population respectivement.

- On note un taux faible de femmes enceintes ayant un placenta prævia, un placenta accreta, des métrorragies, des hémorragies, des hématomes, un syndrome vasculo rénal, une menace d'accouchement prématuré(MAP) et une mort fœtal in utéro(MIU), (le pourcentage varies de 0.4% à 2%). (Figure 47)

1.7. Répartition selon les antécédents médicaux-chirurgicaux

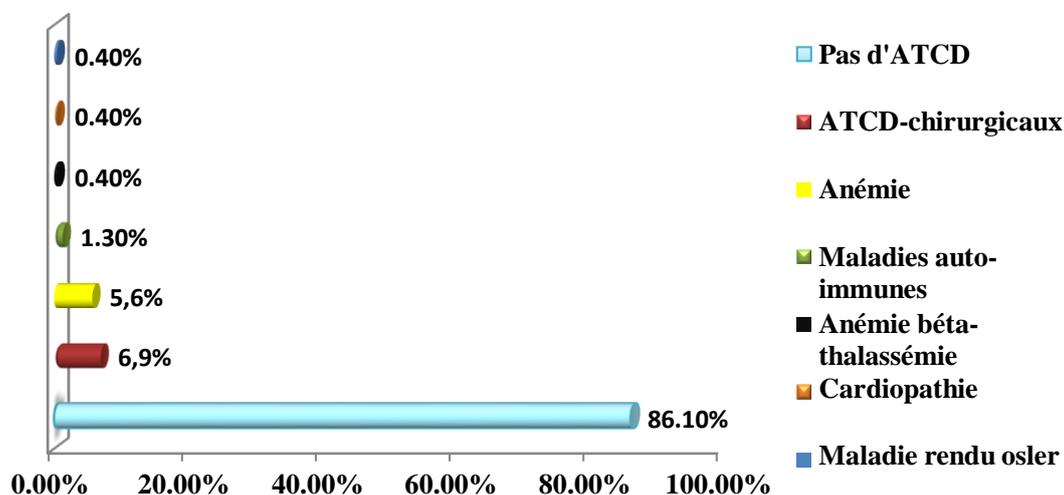


Figure 48 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents médicaux chirurgicaux.

-Dans notre population, 6.9% des femmes présentent des antécédents chirurgicaux, tandis que 5.6% et 1.3% respectivement sont atteintes d'anémie et de maladies auto-immunes.

-Seulement 0.4% des patientes portent des maladies génétiques à savoir une anémie bêta thalassémie et la maladie de rendu osler.

-Aucun antécédent pathologique particulier n'a été observé chez 85% des patientes (Figure 48)

1.8. Répartition selon les antécédents transfusionnels

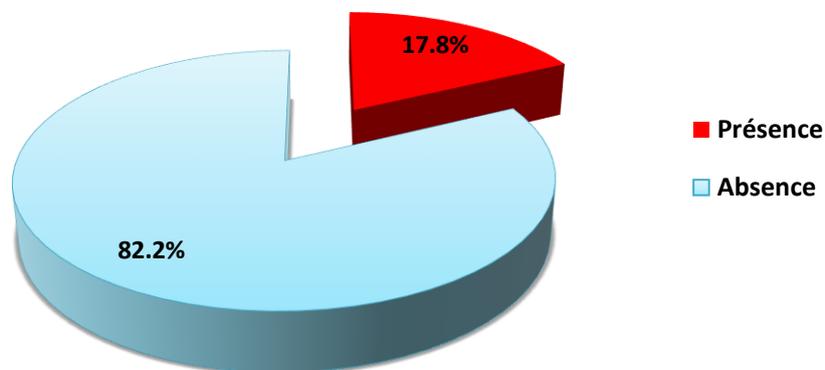


Figure 49 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents transfusionnels.

-Sur l'ensemble des patientes, uniquement 17.8% ont été déjà transfusés antérieurement. (Figure 49)

1.9. Répartition selon la présence ou pas d'avortement

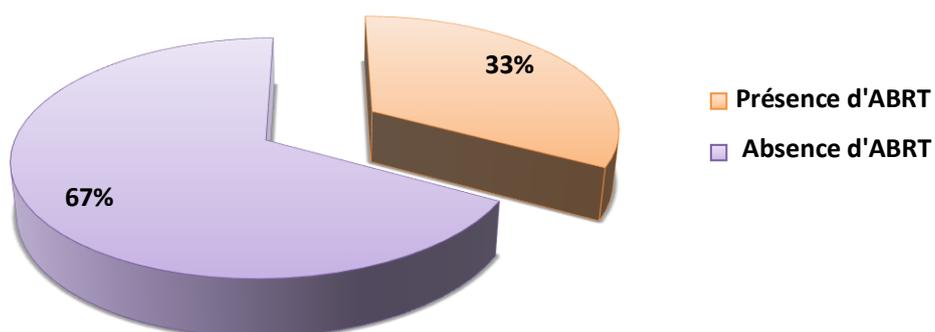


Figure 50 : Répartition des femmes enceintes selon la survenue d'un avortement.

-Parmi 230 patientes 33% ont eu un ou plusieurs avortements. (Figure 50)

2. Description de la population d'étude avec RAI positive

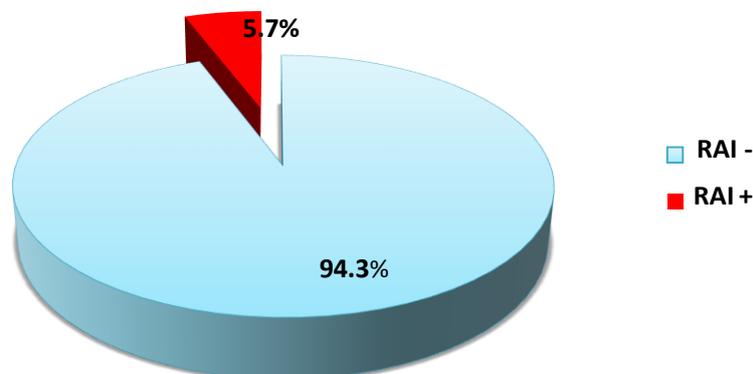


Figure 51 : Répartition des femmes enceintes selon la positivité de la RAI.

Parmi les 230 patientes chez lesquelles la recherche d'agglutinines irrégulières a été effectué, 13 sont revenues positives et ceci correspond à une fréquence de 5.7%. (Figure 51)

2.1. Répartition selon l'âge

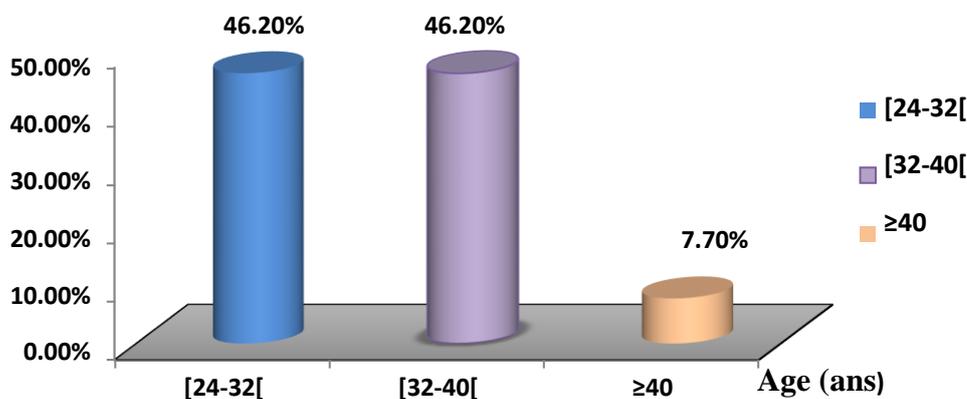


Figure 52 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge.

-La fréquence des femmes présentant une RAI⁺ était identique entre les 2 tranches d'âge [24-32[et [32-40[et a valu 46.2%, tandis qu'on a compté uniquement une fréquence de 7.7% pour les femmes d'âge supérieur à 40ans. (Figure 52)

2.2. Répartition selon l'âge de grossesse

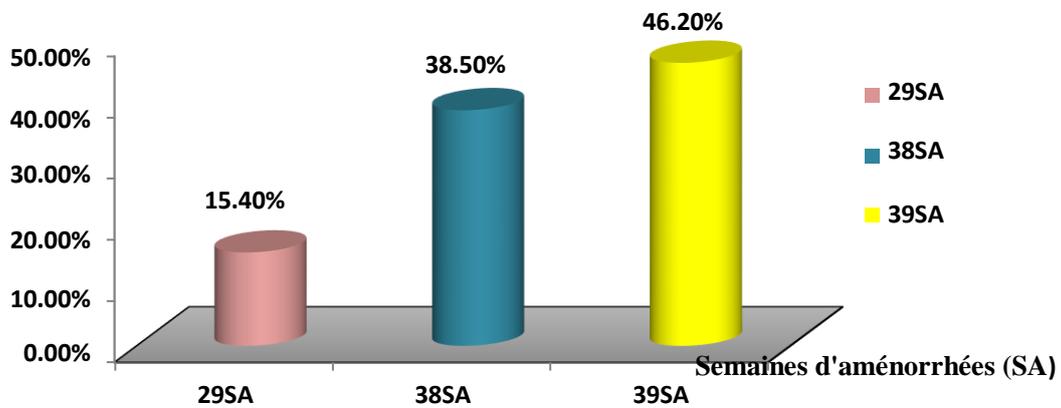


Figure 53 : Répartition des femmes enceintes selon l'âge de grossesse.

L'ensemble des patientes dont la RAI est positive étaient au 3ème trimestre de leur grossesse avec une prédominance à 38 et 39SA.(Figure 53)

2.3. Répartition selon la gestation

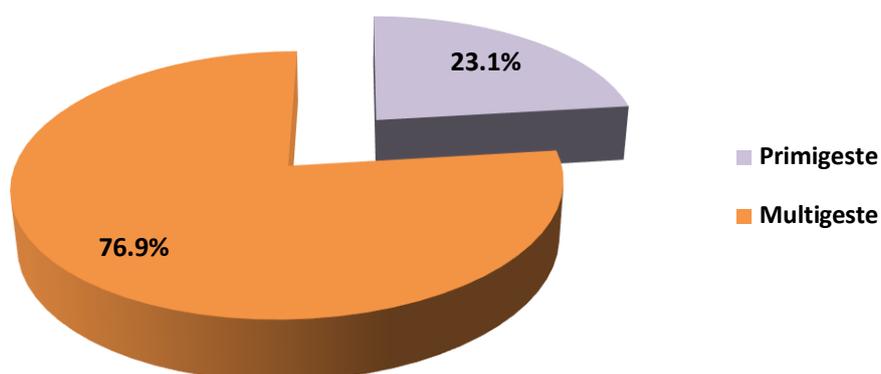


Figure 54 : Répartition des femmes enceintes selon la gestation.

La fréquence des multigestes (76,9%) est plus importante que celle des primigeste (23,1%). (Figure 54)

2.4. Répartition selon le nombre de grossesse

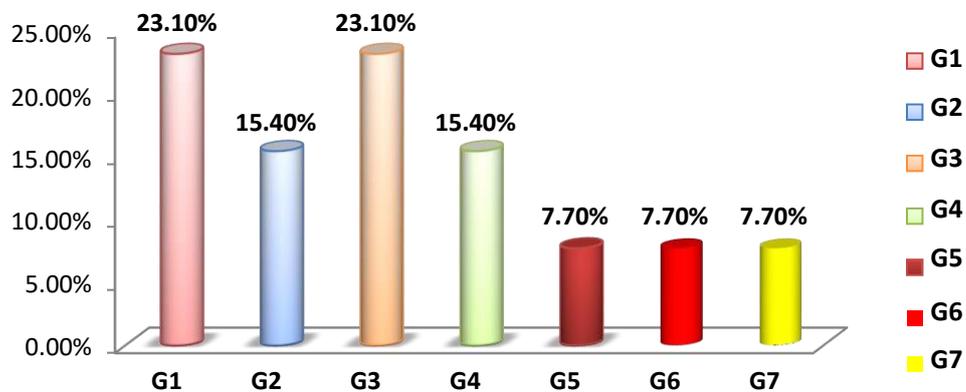


Figure 55 : Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse.

- Prédominance des femmes à G1 et G3 avec une fréquence identique de 23.10%, suivi de celles à G2 et G6 à 15.4%

- Uniquement 7.7% des femmes étaient à G5, G6 et G7.(Figure 55)

2.5. Répartition selon les pathologies associées

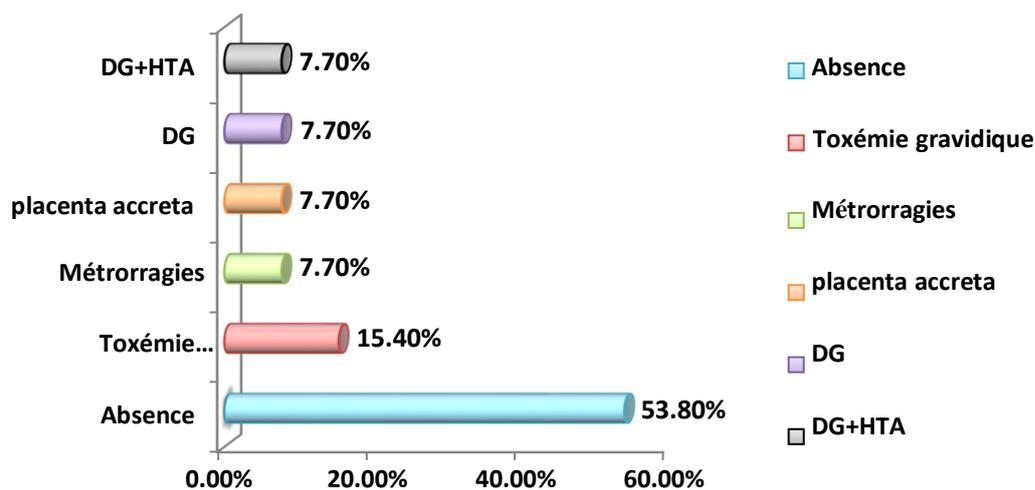


Figure 56 : Répartition des femmes enceintes selon les pathologies associées.

-On constate que les pathologies développées par la population dont la RAI est positives sont :

Une toxémie gravidique a un taux majoritaire de 15.7%, suivi de métrorragie, de placenta accreta et de diabète gestationnel isolé ou associé à l'HTA avec une fréquence identique de 7.7%.

-On note l'absence de pathologies associées chez 53.8% des femmes. (Figure 56)

2.6. Répartition selon les antécédents médicaux-chirurgicaux

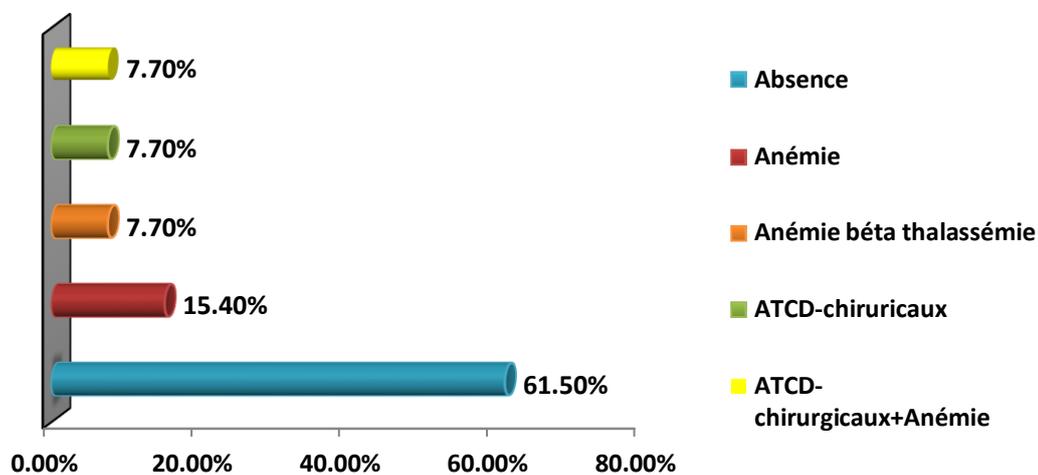


Figure 57 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents médicaux-chirurgicaux.

Plus de 50% des patientes ayant développés des allo-anticorps ne présentaient aucun antécédent pathologique particulier. Par ailleurs, 15.3% étaient atteintes d'anémie et 7.7% présentaient des antécédents chirurgicaux isolés ou associés à l'anémie ainsi qu'une maladie génétique de type hémoglobinopathies (bêta thalassémie) avec une fréquence identique. (Figure 57)

2.7. Répartition selon les antécédents transfusionnels

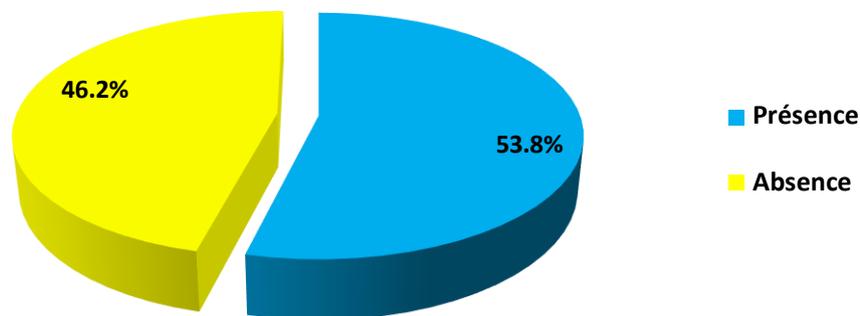


Figure 58 : Répartition des femmes enceintes selon les antécédents transfusionnels.

Plus de la moitié des femmes porteuses d'anticorps irréguliers ont déjà été transfusés contre 46.2% sans antécédents transfusionnels. (Figure 58)

2.8. Répartition selon le nombre d'avortement

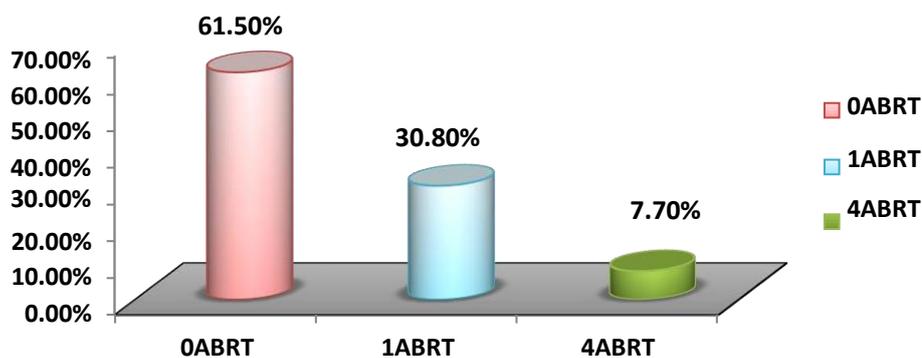


Figure 59 : Répartition des femmes enceinte selon le nombre d'avortement.

-La majorité des femmes n'ont eu aucun avortement antérieur.

7.7% ont déjà avorté 4 fois et 30.8% qu'une seule fois. (Figure 59)

2.9. Répartition selon le groupe sanguin ABO

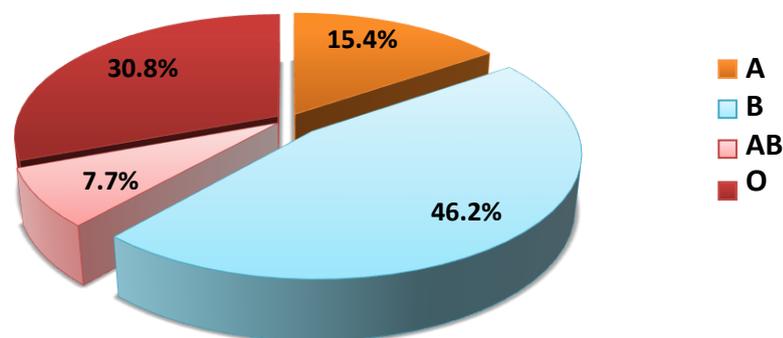


Figure 60 : Répartition des femmes enceintes selon le système ABO.

Les femmes à RAI⁺ sont majoritairement du groupe B à une fréquence de 46.2% suivi du groupe O et A respectivement (30.8% ; 15.4%)

Le groupe sanguin AB est minoritaire avec 7.7%. (Figure 60)

2.10. Répartition selon le phénotype CcEe

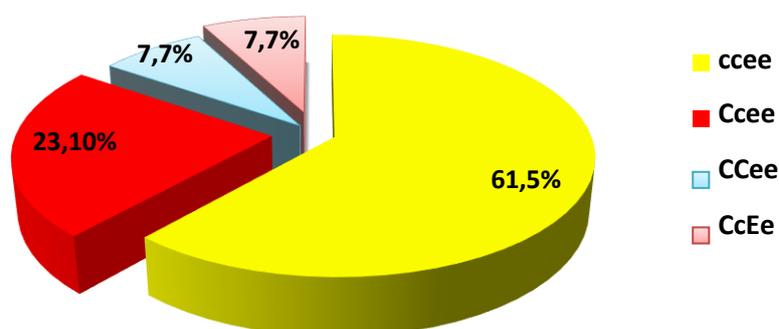


Figure 61 : Répartition des femmes enceintes selon le phénotype CcEe.

-Le phénotype ccee est le plus fréquent dans notre étude (61.5%), suivi du phénotype Ccee

-On note une fréquence égale pour les phénotypes CcEe et CCee.(Figure 61)

2.11. Répartition selon le système KELL

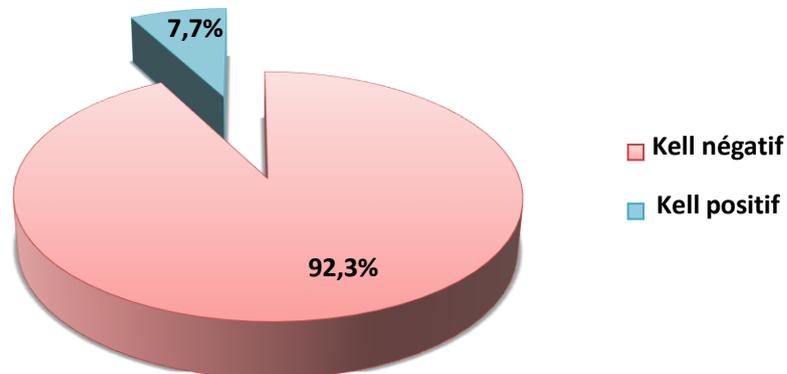


Figure 62 : Répartition des femmes enceintes selon le système kell.

La majorité des patientes à RAI⁺ sont Kell négatif (92.3%) (Figure 62)

2.12. Répartition selon la présence ou l'absence de l'antigène D

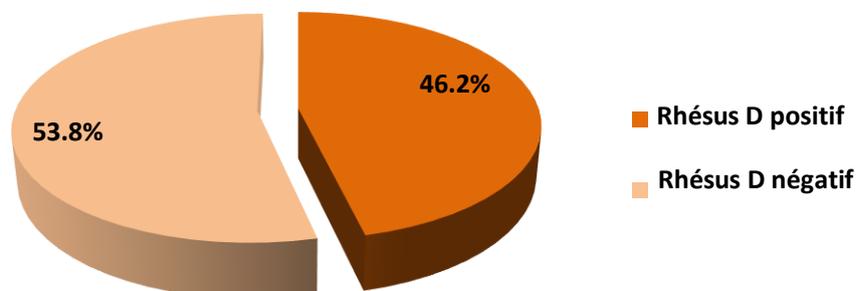


Figure 63 : Répartition des femmes enceintes selon la présence ou l'absence de l'antigène D.

Plus de 50% des femmes relèvent du rhésus D négatif. (Figure 63)

2.13. Répartition selon l'injection de l'anti-D chez les femmes rhésus négatif

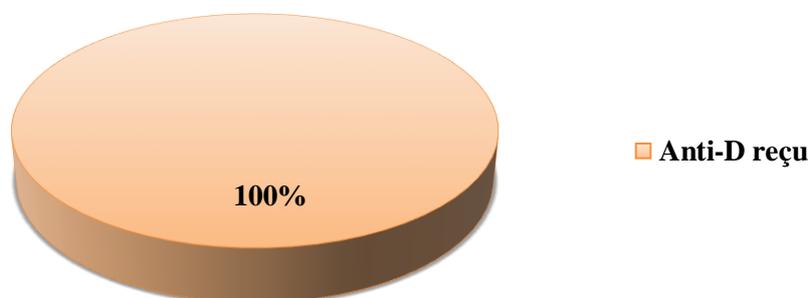


Figure 64 : Répartition des femmes enceintes selon l'injection de l'anti D.

La totalité de femmes rhésus négatif avaient reçu une injection de l'anti D. (Figure 64)

2.14. Répartition selon la spécificité d'anticorps

Tableau 13 : Répartition selon la spécificité des anticorps.

Spécificité des anticorps	Effectif	Fréquence %
Anti-D	7	53.8
Anti-E	1	7.7
Anti-E+Anti-D+Anti-K	1	7.7
Anti-Jka+Anti-E	1	7.7
Anti-c+Anti-E	1	7.7
Pan d'agglutination	2	15.4
TOTAL	13	100

La moitié des anticorps (53,8%) était de spécificité anti-D, contre 7,7% pour l'anti-E.

3 associations d'anticorps ont été observé, soit (anti-E + anti-D+ anti-K) (anti-jka + anti-E) (anti-c +anti-E) avec un pourcentage de 7.7% chacune.

15,4%, soit 2 cas ont constitué une pan d'agglutination. (Figure 65)

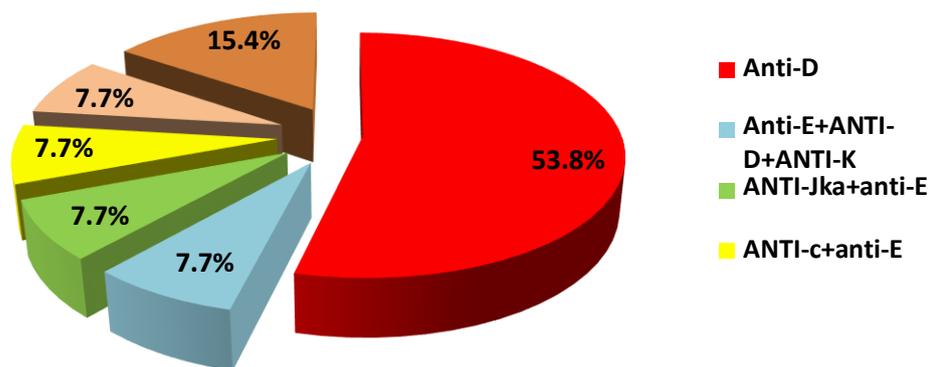


Figure 65 : Répartition des femmes enceintes selon la spécificité des anticorps.

2.15. Répartition des anticorps développés selon le phénotype Rhésus et Kell correspondant

Tableau 14 : Répartition des anticorps selon le phénotype Rhésus et KELL

Spécificité des anticorps	Phénotype Rhésus et Kell
Anti-D	D- cceek-
	D- Cceek+
Anti-E+Anti-D+Anti-K	D- cceek-
Anti-Jka+Anti-E	D+ cceek-
Anti-c +Anti-E	D+ CCeek-
Anti-E	D+ Cceek-
Difficulté d'interprétation	D+ CcEek-
	D+ Cceek-

-Les femmes enceintes ayant développé des AC anti-D étaient de phénotype D-cceek- et D-Cceek+,

- celles ayant présenté une association de trois anticorps anti-E+ANTI-D+anti-K et de deux anticorps anti-jka +anti-E étaient de phénotype D+cceek-. Par ailleurs, les patientes relevant du phénotype D+CCeek- ont développées l'anti-c+anti-E ,

- L'anti-E isolé, développé par celles ayant le phénotype D+Cceek-

Concernant les patientes chez qui l'interprétation n'était pas concluante les phénotypes étaient de D+CcEek- et D+Cceek-. (Tableau 14)

3. Evaluation des facteurs de risque d'apparition des allo-anticorps

3.1. Résultats de la RAI en fonction

➤ De l'âge

Tableau 15 : Relation entre l'âge des femmes enceintes et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

RAI	RAI+	RAI-	Total
Effectifs	13	217	230
Moyenne d'âge	33	32	32
Ecart-type	6.35	5.59	5.62
Variance	4.27	31.24	31.63
P	0.513		

$P > 0.05$, Il n'existe pas de relation statistique significative entre l'âge des patientes et l'apparition des allo-anticorps.

➤ De l'âge de grossesse

Tableau 16 : Relation entre l'âge de grossesse et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

RAI	RAI+	RAI-	Total
Effectifs	13	217	230
Moyenne d'âge	37	35	35
Ecart-type	3.62	6.07	5.96
Variance	13.08	36.87	35.54
P	0.449		

$P > 0.05$, pas de différence significative entre l'âge de grossesse et la survenue de l'allo-immunisation.

➤ De la gestation

Tableau 17 : Relation entre la gestation et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

RAI	RAI+	RAI-
Multigeste	10	171
Primigeste	3	46
Total	13	217
P	0.872	
OR	0.897 IC (0.237-3.393)	

P>0.05, pas de différence significative entre le nombre de grossesse et l'allo-immunisation.

➤ Corrélation entre le nombre de grossesse et la présence d'anticorps

Tableau 18 : Relation entre le nombre de grossesse et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

RAI	RAI+	RAI-	Total
Effectifs	13	217	230
Moyennes	3	2	2
Ecart-type	1.92	1.40	1.44
Variance	3.69	1.96	2.06
P	0.229		

P>0.05, il n'existe pas de relation statistique entre le nombre de grossesse et l'apparition des allo-anticorps.

➤ Des pathologies associées

Tableau 19 : Relation entre les pathologies associées et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
DG	1	23
HTA gravidique	0	19
Toxémie gravidique	2	16
GEU	0	7
Syndrome vasculo rénale	0	5
Métrorragie	1	2
Placenta praevia	0	3
Hémorragie	0	1
MAP	0	1
Placenta accreta	1	0
MIU	0	1
Hématome	0	1
Syndrome transfusé-transfuseur	0	1
Absence	7	134
Total	13	217
P	0	

$P < 0.05$, différence significative, il existe une relation entre les pathologies associées et l'apparition des allo-anticorps.

➤ Des antécédents médicaux-chirurgicaux

Tableau 20 : Relation entre les antécédents médicaux –chirurgicaux et l’allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
ATCD-chirurgicaux	1	13
Maladies auto-immune	0	2
Anémie	3	8
Anémie bêta thalassémie	1	0
Cardiopathie	0	1
ATCD-chirurgicaux+maladies auto-immune	0	1
ATCD-chirurgicaux+anémie	0	1
Anémie+ maladie rendu Osler	0	1
Absence	8	190
Total	13	217
P	0.001	

P<0.05, différence significative, les antécédents médicaux-chirurgicaux influence sur l’apparition des allo-anticorps.

➤ Des antécédents transfusionnels

Tableau 21 : Relation entre la transfusion et l’allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
Présence d’ATCD transfusionnel	7	34
Absence d’ATCD transfusionnels	6	183
Total	13	217
P	0	
OR	6.279 IC (1.988-19.836)	

P<0.05, différence significative donc il existe une relation entre la transfusion et l’allo-immunisation fœto-maternelle.

➤ De la survenue ou pas d'avortement

Tableau 22 : Relation entre l'avortement et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
ABRT+	5	71
ABRT-	8	146
Total	13	217
P	0.669	
OR	1.285 IC (0.406-4.070)	

P>0.05, pas de différence significative entre la survenue de l'avortement et l'allo-immunisation.

➤ Du nombre d'avortement

Tableau 23 : Relation entre le nombre d'avortement et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-	Total
Effectifs	13	217	230
Moyennes	0.62	0.50	0.51
Ecart-type	1.21	0.89	0.91
Variance	1.46	0.79	0.82
P	0.663		

P>0.05, pas de différence significative entre le nombre d'avortement et la survenue de l'allo-immunisation.

➤ De groupe sanguin ABO

Tableau 24 : Relation entre le groupe sanguin ABO et l'allo-immunisation foeto-maternelle.

		RAI+	RAI-
Groupe sanguin	A	2	75
	B	6	37
	AB	1	14
	O	4	91
Total		13	217
P		0.054	

$P > 0.05$, pas de différence significative entre le groupe sanguin ABO et l'allo-immunisation.

➤ Du phénotype CcEe

Tableau 25 : Relation entre le phénotype CcEe et l'allo-immunisation foeto-maternelle.

		RAI+	RAI-
Phénotype	Ccee	3	94
	Ccee	8	47
	CCee	1	36
	ccEe	0	18
	CcEe	1	19
	ccEE	0	3
Total		13	217
P		0.047	

$P < 0.05$, ceci indique l'existence d'une différence significative entre le phénotype des patientes et l'apparition des allo-anticorps.

➤ Du système kell

Tableau 26 : Relation entre le système kell et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
KEL+	1	32
KEL-	12	185
Total	13	217
P	0.481	

$P > 0.05$, pas de différence significative entre le système Kell et l'allo-immunisation fœto-maternelle

➤ Du système Rhésus D

Tableau 27 : Relation entre le système Rhésus et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
RH+	6	179
RH-	7	38
Total	13	217
P	0.001	
OR	0.182 IC (0.058-0.572)	

$P < 0.05$, il existe une relation significative entre le système Rhésus et l'allo-immunisation.

➤ De l'injection de l'anti-D chez les femmes Rhésus négatif

Tableau 28 : Relation entre l'injection de l'anti-D et l'allo-immunisation fœto-maternelle.

	RAI+	RAI-
Anti-D reçu	7	26
Anti-D non reçu	0	12
Total	7	38
P	0.083	
OR	0.788 IC (0.660-0.083)	

$P > 0.05$, Il n'existe pas de relation statistique significative entre l'injection de l'anti-D et l'apparition des allo-anticorps.

DISCUSSION

Notre étude portait sur la recherche des agglutinines irrégulières chez les femmes enceintes. L'objectif principal de cette dernière était d'estimer la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les femmes enceintes ainsi que les facteurs qui pouvaient en être impliqués. Une de nos hypothèses était que la fréquence des AIFM reste encore élevée et ce malgré les recommandations mises en place.

Cette étude a été réalisée auprès de 230 patientes et a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus global.

Parmi ces contraintes :

- Le manque de cartes gel et parfois l'absence totale des cartes spécifiques de la méthode enzymatique.
- L'interruption de l'étude à cause de l'indisponibilité des panels des hématies test
- la RAI était faite à raison de 2 fois par semaine seulement (la paillasse d'immunohématologie encombrée, autres candidates effectuant leurs recherches).
- un nombre important d'échantillons issus de clinique Nait Kaci a été éliminé de l'étude pour cause de manque d'informations concernant les patientes.
- la courte durée d'étude. (crise sanitaire)

Parmi les 230 patientes incluses dans notre étude, la majorité avait entre 24 et 40 ans, ceci correspond à l'âge de procréation des femmes, étaient multipares, ce caractère propre à notre société et à leur 3^{ème} trimestre de grossesse, car c'est à cette période de grossesse qu'elles sont généralement admises aux établissements de santé.

Notre population était principalement constituée de patientes ayant un rhésus positif et le groupe sanguin O. 17,8% d'entre elles avaient des antécédents transfusionnels et 33% se sont déjà faites avortées.

Au cours de la période de notre étude, nous avons analysé 230 recherches d'agglutinines irrégulières pratiquées chez les femmes enceintes de l'EHS SEBIHI et Clinique Nait KACI durant une période de 3 mois : de Mars 2021 à Juin 2021, ainsi la fréquence globale d'anticorps irréguliers trouvée était de 5,7% soit 13 cas sur 230 échantillons. Ces résultats sont presque identiques à ceux trouvés dans une étude faite chez les beninois effectuée à COTONOU où la fréquence des anticorps était égale à 4.75%

(pour un total de 800 femmes).(43) Par contre, la prévalence des anticorps irréguliers était de 3,69%, soit 198 cas sur un échantillon de 5369 femmes enceintes chez les tunisiens dans une étude réalisée en 2012.(44), celle-ci étant inférieure à celle enregistrée à notre niveau .Par ailleurs, nos résultats sont nettement inférieur à ceux trouvés par le CNGOF(Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) en 2012 dont la fréquence des anticorps anti-érythrocytaire retrouvée chez les femmes enceintes était très importante (entre 7,15% et 9,75%). (8)

Cette différence de fréquence peut être due à la taille des échantillons, au nombre de RAI positives par rapport à celles revenues négatives pour un même échantillon, ou alors par rapport au polymorphisme génétique des systèmes des groupes sanguins.(8) Toutefois, le suivi immuno-hématologique des femmes enceintes de notre pays reste toujours insuffisant, En effet, en l'absence de directive à l'échelle nationale précisant la périodicité de la réalisation de la recherche d'agglutinines irrégulières chez les femmes enceintes, la demande de cet examen est variable selon les médecins et les conditions obstétricales.

Une 1^{ère} détermination des groupes sanguins ainsi que des phénotypes érythrocytaires Rhésus et Kell de nos patientes a été réalisée au niveau des cliniques dont lesquelles elles sont suivies, puis a été confirmé à notre niveau.

Les groupes sanguins sont distribués de façon hétérogène, les plus fréquents sont les groupes O et A avec 41,7% et 33,5% respectivement, suivis du groupe B avec 18,3% et en dernier le groupe AB avec 6,5%, ceci est dû au fait que ces 2 groupes sanguins, à savoir O et A sont les plus fréquents dans la population algérienne en se référant à l'étude faite en Algérie par Professeur AIRECHE qui montre effectivement la prédominance du groupe O avec 44,3%,suivi du groupe A avec 32,6% et que les groupes B et AB sont minoritaires avec 18,2% et 4,8% respectivement. Ces résultats sont parfaitement similaires à la littérature qui démontre la prédominance du groupe O dans la population des femmes enceintes formant l'échantillon, ainsi qu'aux résultats apparus dans l'étude effectuée chez les Tunisiens en 2019 (46) où le pourcentage du groupe sanguin O a atteint 49% de la population. L'analyse des données n'a pas montré de relation significative entre le groupe sanguin de la femme enceinte et la survenue de l'AIFM (P= 0,054).

Par ailleurs, 80,4% des patientes relevaient du phénotype RH1 positif contre 19,6% de rhésus D négatif, ceci est dû à la rareté du rhésus D négatif en Kabylie. Ces fréquences sont en concordance avec celles trouvées en 2019 en Tunisie où ils ont enregistré une fréquence de 71% de femmes rhésus D positif contre 29% de rhésus D négatif (46) mais tout a fait contradictoires à celles trouvées dans l'étude effectuée en 2012 dans le même pays ; En effet, en cette année ils ont compté 56% de femmes de rhésus négatif et 44% de celles ayant un rhésus positif.

Nous avons trouvé une relation significative entre le système rhésus et le développement des Ac irréguliers chez les patientes. ($P=0,001$), tel que les femmes enceintes de rhésus négatif ont plus de risque de développer des anticorps irréguliers du type anti-RH1 du fait de l'absence de l'antigène D sur les globules rouges et ceci est identique aux résultats trouvés dans l'étude effectuée en Tunisie en 2012. Par contre ; la même étude indique qu'il n'y a pas de relation significative entre le Rhésus Rh1 de la femme et sa capacité de développer un anticorps autre que l'anti-Rh1 ($p = 0,907$) (44)

On a également constaté que la majorité des patientes suivies dans notre étude relèvent du phénotype Ccee et ccee avec 43% et 23,5% respectivement, suivies du CCee avec 15,7% ,7,8% pour le ccEe ,8,7% pour le CcEe et en dernier le phénotype ccEE avec une fréquence de 1,3%. Ainsi en ce qui concerne les patientes pour lesquelles la RAI est revenue positive, plus de la moitié d'entre elles (61,5%) relevaient du phénotype ccee, 23,1% du Ccee et 7,7% pour chacun des phénotypes CCee et CcEe.

En effet, il existe une relation significative ($P=0,0047$) entre le phénotype de chaque patiente et le risque de développer des AC irréguliers : chaque patiente présente le risque de développer des anticorps contre les antigènes absents à la surface de ses hématies.

En ce qui concerne le système Kell, nous avons enregistré une nette prédominance du KEL négatif avec une fréquence de 85,7% contre seulement 14,3% pour le KEL positif. Ces données sont conformes à la littérature qui indiquait que le KEL négatif est de loin le plus répandu dans la population. Par ailleurs, 92,3% des patientes ayant eu une RAI positive relevaient du Kell négatif.

Nous n'avons pas trouvé de relation entre la présence ou l'absence de l'antigène Kell et le risque que la patiente soit immunisée. ($p=0,481$) ; bien que les données de la théorie

affirme que les femmes kell négatif présentent plus de risque de développer des anticorps anti kell du fait de l'absence de l'antigène correspondant.

Au vu des résultats de l'étude de la spécificité des allo-anticorps, 15 ont été identifiés chez 13 patientes. Il s'agissait dans 61.5% des cas d'allo-anticorps isolés et dans 23.1% d'association d'anticorps. Concernant les anticorps isolés, on note une nette prédominance des anticorps du système Rhésus, le chef de file était l'anti-D avec une fréquence de 53.8% et ce chez des femmes ayant le phénotype Cceek+ et cceek-, suivi de l'anti-E avec une prévalence de 7.7% chez celles de phénotype Cceek-. Ces fréquences sont conformes à la littérature et comparables à celles trouvées en Tunisie en 2012, où ils ont pareillement trouvé une prédominance de l'anticorps anti-D avec un pourcentage de 73,7%, nettement supérieur au nôtre. Par contre, au Bénin, ce sont les anticorps anti-Lewis qui sont prédominants dans la population des femmes enceintes de la maternité lagunaire de Cotonou, Ils représentent 84,2 % de tous les anticorps détectés dans cette population, Selon GOUEMAND et SALMON , ces anticorps sont très fréquents chez les noirs africains.(44)

En revanche, les associations détectées étaient de fréquences identiques à 7.7% comprenant : anti-E+anti-D+anti-K ,anti-Jka+anti-E, anti-c+anti-E, chez les femmes ayant les phénotypes **cceek-**, **cceek-** et **CCeek-** respectivement, différemment des associations trouvées dans l'étude effectuée en Tunisie citée précédemment. Parmi ces associations on cite :Anti-D+anti-C avec 6,56% et anti-D+anti-MNS3 avec un pourcentage de 0,53%.

Par ailleurs, Aucun cas d'allo-immunisation dans les autres systèmes (Duffy, Lewis, Mns, P) n'a été identifié dans notre étude, ce qui n'était pas le cas dans la même étude en Tunisie où ils ont trouvé des anticorps anti-FY et anti-MNS avec des fréquences identiques et égales à 0,51% et 33,3% d'anticorps anti-Lewis.

Parmi les réactions positive certaines n'ont pas été concluantes, en effet, l'interprétation du test d'identification des anticorps anti-érythrocytaires s'avère parfois difficile surtout en cas de mélange d'anticorps, de présence d'auto-anticorps ou de réaction non spécifique associée.

Dans notre cas, nous avons recensé 15,4% de réactions positives non concluantes. Ces réactions sont apparues chez 2 patientes portant les phénotypes CcEek- et Cceek- . Nos voisins les tunisiens, quant à eux, ont trouvé 62 cas de recherches d'agglutinines irrégulières ininterprétables et n'aboutissant à aucune identification d'anticorps soit 0,01%, une fréquence tout à fait inférieure à celle trouvée dans notre étude.

Par ailleurs, et contre les attentes de la littérature, on a recensé 3 patientes primipares présentant une RAI positive. La 1ère était du groupe B+ avec le phénotype cceek-, ayant reçu l'anti-D et sans antécédents d'avortement ni de transfusion, chez laquelle on a identifié un anti-D, ce dernier peut donc être un anti-D passif, ou alors actif suite à une allo-immunisation fœto-maternelle ; ainsi pour trancher de la provenance de cet anticorps on doit effectuer une microfiltration. La seconde de groupage B+, ayant le phénotype Cceek- et sans aucune pathologie signalée, ni d'antécédents transfusionnels. La 3ème était du groupe B+, de phénotype CcEek-, présentait une toxémie gravidique et a déjà été transfusée ce qui nous laisse supposer que les anticorps en cause de la RAI+ soient dus à cette transfusion antérieure. Lors de l'étape d'identification de la RAI+ de ces 2 dernières patientes, on a malheureusement fait face à 2 situations de pann agglutination , on a procédé donc à effectuer le test de coombs qui s'est avéré négatif ce qui écarte la possibilité que ces anticorps soient des auto-anticorps.

La totalité des femmes enceintes ayant une RAI positive étaient à leur 3^{ème} trimestres de grossesse selon que 15,4% étaient à 29SA, 38,5% à la 38^{ème}SA et finalement 46,2% à leur 39^{ème}SA, ceci est expliqué par le fait qu'on avait compté dans la population totale 90,9% de patientes à leur 3^{ème} trimestre de grossesse, contrairement aux fréquences enregistrées dans l'étude 2019 qui a compté en plus des femmes enceintes à RAI positive dans leur 2^{ème} trimestre de grossesse (35%) (46)Or, il a été démontré dans une autre revue qu'un passage spontané d'hématies fœtales dans la circulation maternelle survient dans 4% des cas au premier trimestre, 12 % au deuxième trimestre, 45 % au troisième trimestre et 60 % au cours de l'accouchement.

Par ailleurs nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'âge de grossesse et la survenue d'une allo-immunisation fœto-maternelle.(p=0,463)

A l'instar de l'âge de grossesse de chaque patiente, on a également recensé le nombre de grossesse de chacune des femmes pour lesquelles la RAI est revenue positive, et on a eu les résultats suivants: 76,9% des femmes sont multigestes contre 23,1% primigestes selon que : les catégorie de femmes étant à leur 1^{ère} et 3^{ème} grossesse représentaient 23,10% chacune, celles des patientes à leur 2^{ème} grossesse représentait 15,40% ;et 38,5% des femmes avaient 4 grossesses ou plus. Ces fréquences sont différentes de celles enregistrées chez les tunisiens dans leur étude effectué en 2012 indiquant que : 13% des RAI positive étaient trouvées chez les femmes primigestes, 16% chez celle étant à leur 2^{ème} grossesse, 17% chez celles à leur 3^{ème} grossesse et 30% chez les femmes ayant 4 grossesses et plus.

L'étude de l'immunisation (anticorps de toutes spécificités) en fonction du nombre de grossesses montre qu'il n'existe pas de relation significative entre le nombre de grossesses et le développement d'anticorps irréguliers ($p=0,872$), contrairement à l'étude tunisienne citée précédemment qui montre qu'il existe une relation significative entre le nombre de gestes des femmes et leur capacité à être immunisées ($p < 0,001$) : un taux croissant allant de 2,34 % pour une grossesse à 5,27 % pour 4 grossesses ou plus. Plus précisément, l'immunisation anti-Rh1 était significativement plus fréquente à partir de quatre grossesses ($p = 0,002$). Par ailleurs aucune relation n'a été retrouvée entre le nombre de grossesses et le développement d'un anticorps autre que l'anti-Rh1 ($p = 0,668$)(44). L'absence de relation révélée dans notre cas est dû à la taille de l'échantillon qu'on avait étudié.

17,8% des patientes comptées dans notre étude avaient des antécédents transfusionnels, un taux nettement supérieur à celui trouvé dans l'étude effectuée en Tunisie en 2019 qui était égal à 1% seulement, ce dernier est presque identique au pourcentage trouvé dans le même pays quelques années avant et qui était égal à seulement 1,59%. L'analyse des patientes revenues avec une RAI positive, avait montré que 53,8% avaient déjà été transfusées antérieurement, cette fréquence était de 3,53% uniquement dans une étude réalisée chez les tunisiens en 2012.

De nos données ressort une relation significative entre la survenue de l'allo-immunisation et les antécédents transfusionnels ($p=0$). Le risque d'être immunisé est 6 fois plus élevé en cas de transfusion antérieure.

Un autre facteur que nous avons jugé intéressant d'étudier était la survenue d'éventuels avortements chez ces femmes enceintes. Nous avons enregistré 33% cas d'avortements antérieurs chez la totalité des patientes, une fréquence tout à fait supérieure à celles trouvées dans l'étude effectuée en Tunisie en 2019 qui a révélée 13% de cas d'avortement seulement et celle de 2012 révélant un taux légèrement plus élevé et était égal à 15,7%.

Ainsi 7.7% des femmes ayant eu une RAI positive ont déjà avorté 4 fois et 30.8% d'entre elles n'ont eu qu'un seul avortement antérieurement, des résultats tout à fait différents de ceux trouvés en Tunisie en 2012 dont 6,68% seulement des femmes ayant eu une RAI positive avaient déjà eu un avortement.

Bien que la littérature et les études antérieures affirment que la production d'anticorps a été significativement plus importante dans les groupes de femmes ayant subi un avortement, et ceci conformément à ce qui était rapporté dans l'étude effectuée en Tunisie en 2012 ($p < 0,005$), nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'avortement et le risque de développer une allo-immunisation fœto-maternelles ($p=0,669$), ceci peut être justifié par la taille de l'échantillon et le fait que ce dernier soit en sa majorité constitué par les femmes n'ayant subi aucun avortement.

Concernant les pathologies associées, nous avons compté 55,5% des patientes n'ayant aucune pathologie particulière contre 44,5% chez lesquelles on a signalé des HTA et des toxémies gravidiques, des diabètes gestationnels, des métrorragies et des hémorragies et bien d'autres pathologies à des pourcentages moins importants. Ainsi, des 13 femmes ayant eu une RAI positive sur l'ensemble de la population, 15,7% d'entre elles souffraient d'une toxémie gravidique et 7,7% des femmes pour chacune des pathologies : métrorragie et diabète gestationnel. Ces résultats enregistrés à notre niveau ainsi que ceux enregistrés lors d'études précédentes sont parfaitement hétérogène tel que dans l'étude effectuée en Tunisie en 2019 ils ont compté 9% des femmes présentant une toxémie gravidique tandis que dans celle de 2012, il a été enregistré 1,72% seulement des femmes avec toxémie gravidique, 2,21% avec métrorragie, et 5,55% avaient eu une grossesse extra utérine.

A l'analyse des données, nous avons trouvé une relation significative entre les pathologies que présentent chaque patiente et le risque qu'elle soit immunisée ($p=0$).

En plus des pathologies, on trouve les antécédents médicaux-chirurgicaux qui n'étaient signalés que chez une minorité des patientes, tel que : 5,6% d'entre elles présentaient une anémie, 1,2% des maladies auto-immunes et 0,4% des maladies génétiques. De ce fait, la moitié des femmes ayant une RAI positive n'avait aucune pathologie particulière, 15,3% présentaient une anémie, et 7,7% des antécédents chirurgicaux et maladies génétiques (anémie B-thalassémie) pour chacun d'entre eux.

Nous avons trouvé dans notre série une relation significative entre les antécédents médicaux-chirurgicaux et la positivité de la RAI ($p=0,001$).

Au final, concernant l'injection de l'anti-D, 100% des femmes rhésus D négatif pour lesquelles la RAI est revenue positive ont déjà reçu l'anti-D, tandis que dans l'étude réalisée en Tunisie en 2012 seulement 6,73% des femmes rhésus négatif immunisées ont reçu l'anti-D.

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de relation significative entre l'injection de l'anti-D et la survenue d'une allo-immunisation fœto-maternelle ($p=0,083$), contrairement à ce qui est renseigné dans l'étude effectuée en Tunisie en 2012 du fait que le risque d'immunisation globale en anti-Rh1 était significativement plus élevé chez les femmes Rh: -1 n'ayant pas bénéficié d'une immunoprophylaxie anti-Rh1 ($p < 0,001$). En revanche, aucune relation n'a été trouvée quant au développement d'un anticorps autre que l'anti-Rh ($p = 0,459$).⁽⁴⁶⁾

Finalement, on tient à préciser qu'il a été défini au début de notre étude l'objectif de déterminer les conséquences de l'incompatibilité fœto-maternelle chez les nouveau-nés. Cet objectif n'a pas pu être réalisé du fait de l'indisponibilité des informations concernant les nouveaux nés au niveau des cliniques dans lesquelles on avait effectué l'étude.

CAS CLINIQUE

- **Discussion**

- L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME) est une situation obstétricale relativement rare, mais potentiellement grave.
- En terme de prévalence l'immunisation anti-E et anti-c se retrouve en 3^{ème} rang après l'immunisation anti-RH1 et anti-KEL.
- cette incompatibilité est due à la synthèse d'allo-anticorps anti-érythrocytaire dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les hématies fœtales et hérités du père.
- l'anti E a été probablement développé au cours des grossesses précédentes.

Cas clinique N° 02 : RAI+ avec association de 3 AC

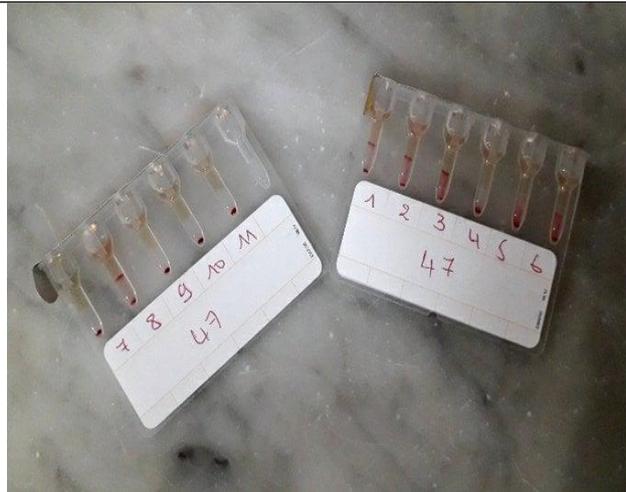
Une femme enceinte âgée de 25ans, G2P0A1 (2^{ème} geste, un avortement en 2017), présente une anémie sous traitement martial, Hospitalisée au niveau de la clinique de maternité de EHS SEBIHI de Tizi-Ouzou pour une suspicion d'un placenta accreta sur grossesse de 38SA

- **Les examens immuno-hématologiques :**

- ❖ Groupe sanguin **O RH-**
- ❖ Phénotype **cceek-**
- ❖ la RAI par test indirect à l'anti-globuline (TIA) réalisée à la date de 23/03/2021 chez la mère est revenue **positive** et l'identification révèle une association d'anticorps **anti-D**, un **anti-K** et un **anti-E**.



Test de dépistage



Test d'identification

BIO-RAD		Set ID-DiaPanel: 45161.08.x (Lapex: 4516.08.xx) 45171.08.x (Lapex: 4517.08.xx)		LOT: 06171.08.x - 06271.08.x (Lapex: 0617.08.xx - 0627.08.xx) 05361.08.x - 05461.08.x (Lapex: 0536.08.xx - 0546.08.xx)		2021.03.22 (Lapex: 22.03.21)		ID-DiaPanel ID-DiaPanel-P																		
Antigen-Table / Antigen-Table / Tabela d'antigenes / Tabela de antigenes / Antigen-Identifizierung / Antigen-Identifizierung / Identificación de antígenos / Identificação de antígenos		Antibody-Table / Antibody-Table / Tabela d'anticòps / Tabela de anticòps / Anticòps-Identifizierung / Anticòps-Identifizierung / Identificación de anticòps / Identificação de anticòps		Rh-ir		Kell		Duffy		Kidd		Lewis		P		MNS		Luth		Xg		Sera		Sera		
Rh-ir	Modeller Genotype	Donor	Donor	D	E	C	K	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ¹	P ²	M	N	S	L	Xg ¹	Xg ²	1	2	3	4	
1	CCC ^o D.ee	R ₁ R ₂	062271	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	CCD.ae	R ₁ R ₂	767703	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	ccD.EE	R ₁ R ₂	699464	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	CcddEe	r ⁺ r ⁻	509992	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	ccddEe	r ⁺ r ⁻	597885	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	ccddEe	rr	155204	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	ccddeE	rr	558758	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	ccD.ee	R ₁ R ₂	143960	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	ccddeE	rr	122668	0 ⁺	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	ccddeE	rr	198751	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	ccddeE	rr	370621	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- L'accouchement par césarienne est décidé avec naissance d'une fille pesant 3300 g, cyanosée, mise sous oxygénothérapie, soins du cordon, et vitamine K reçu en IM.
- Discussion

Nous exposons dans les figures ci-dessus les résultats des tests de dépistage ainsi que ceux de l'identification.

A l'identification des anticorps mis en jeu, et au regard du phénotype de la mère on constate l'absence des antigènes érythrocytaire pour lesquels des anticorps (anti D, anti E et anti K) ont été développés, de ce fait, on a pu valider les allo-anticorps. Il s'agit donc d'une allo-immunisation fœto-maternelle.

Il est de règle, dans ce cas, d'effectuer le dosage pondéral et le titrage des anticorps pour une meilleure appréciation du risque hémolytique, et aussi de déterminer le phénotype paternel, le tout couplé à une surveillance clinique.

L'idéal, pour nous, c'était d'effectuer un microtitrage pour conclure de la nature de l'anti D trouvé : passif (due à l'injection immunoprophylactique) ou actif.

En se référant à la littérature et en l'absence de toutes les données nécessaires pour pouvoir déterminer la cause de cette allo-immunisation on suppose qu'elle est due soit à :

- La présence des antigènes correspondant aux anticorps développés chez le père, qui les a transmis au fœtus.
- l'avortement vécu en 2017
- une injection de l'immunoglobuline prophylactique antérieure
- antécédents transfusionnels antérieurs non mentionnés sur le dossier de la patiente.

L'injection de l'anti-D était réalisée le 26/03/2021, donc conformément à la réglementation qui préconise l'injection de l'anti-D en vue d'une prophylaxie dans les 72h qui suivent l'accouchement, suivi d'un dosage résiduel des anticorps (positif) réalisé 24 à 48h après l'administration pour contrôler l'efficacité.

La patiente a vraisemblablement subi une hémorragie post partum ce qui justifie la transfusion du plasma frais congelé.

Cas clinique N° 3 : pan d'agglutination

Mme N, 34ans, G2P1A1, présentant des antécédents transfusionnels, hospitalisée à 29SA au niveau de l'EHS SEBIHI TIZI-OUZOU pour avortement.

La recherche d'agglutinines irrégulières effectuée s'est relevée positive avec toutes les hématies-tests entraînant une difficulté d'identification de la spécificité des Ac,

- **Le bilan immuno-hématologique réalisé a conclu :**
 - ❖ Groupage sanguin phénotypé : B RH+ CcEeK-
 - ❖ Test de coombs direct : négatif
 - ❖ RAI : agglutination avec toutes les hématies test

- Diagnostic biologique : il s'agit d'une pan d'agglutination

- **Discussion**

Afin d'écarter une origine auto-immune, le test direct a l'antiglobuline a été effectué, et le résultat est revenu négatif, cela témoigne de l'absence d'auto-anticorps.

Cette pan d'agglutination est due donc soit à une poly-immunisation ou encore à un anticorps dirigé contre un antigène de haute fréquence.



CONCLUSION

CONCLUSION

Notre travail s'est focalisé sur la Recherche d'agglutinines irrégulière chez la femme enceinte au niveau des cliniques de maternités de « SEBIHI » et « NAIT KACI » de TIZI-OUZOU.

Les résultats de notre étude mettent l'accent sur trois points essentiels :

- ✓ Certes l'allo-immunisation fœto-maternelle reste peu fréquente mais néanmoins non négligeable, ceci est confirmé par les résultats obtenus lors de l'analyse des données de notre panel de 230 femmes enceintes où le nombre de cas positifs était de 13 cas soit une fréquence de 5,7%.
- ✓ Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaire les plus fréquentes sont des AIFM anti-RH1 cela pourrait dénoter d'une insuffisance de suivis des grossesses et/ou l'utilisation de protocole d'immunoprophylaxie mal adaptés.
- ✓ Les facteurs influençant l'apparition de cette allo-immunisation chez une femme enceinte sont multiples et variables en fonction du phénotype de la mère, de son rhésus ainsi qu'aux antécédents transfusionnels et médicaux-chirurgicaux.

L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire, sa surveillance et sa prévention reste un sérieux problème qui concerne l'ensemble des femmes enceintes quel que soit leurs phénotype érythrocytaire, d'où l'importance d'établir des recommandations nationales de surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte, détaillant le calendrier des recherches d'agglutinines irrégulières pendant la grossesse selon le phénotype Rhésus de la femme, ce qui facilitera le dépistage précoce des situations à risques.

Afin d'assurer une prise en charge des plus adéquate, une étroite coopération entre les équipes obstétricales, pédiatriques et immuno-hématologique est une nécessité primordiale.

RECOMMENDATIONS

Recommandations

❖ Mesures générales au cours de la grossesse

- ✓ Une double détermination de groupe sanguin RH1 et une RAI doivent être obtenues dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes.

-Si la femme est RH-1, une information doit être délivrée sur l'immunisation anti-RH1 (dépistage, suivi, prévention), et à cette occasion, le groupe RH1 du conjoint est à documenter.

-Si la femme n'est pas immunisée contre l'Ag RH1, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6ème mois de grossesse, idéalement entre 26 et 28 semaines d'aménorrhée.

- ✓ Lorsqu'une indication d'immunoprophylaxie se présente :

- Si le conjoint est RH-1 et la paternité certaine, la prophylaxie peut être évitée.

- Si le conjoint est RH1 ou inconnu : la prophylaxie anti-RH1 doit être proposée et une information sera alors donnée à la patiente et son consentement devra systématiquement être obtenu avant toute administration d'immunoglobulines antiRH1.

- ✓ Avant toute décision d'administrer des immunoglobulines anti-RH1, on s'assurera de l'absence d'immunisation anti-RH1 par une RAI de moins d'une semaine (dans les situations d'urgence, le résultat ne doit pas être attendu pour réaliser l'injection).

- ✓ Lorsque le génotypage fœtal RH1 sur sang maternel peut être réalisé, il est recommandé de l'appliquer afin de limiter la prophylaxie Rh aux seules femmes enceintes d'enfant RH1.

- ✓ L'efficacité de l'immunoprophylaxie repose sur une posologie d'anti-RH1 et sur l'injection des Ig dans les 72 heures après un événement potentiellement immunisant (grade B). Au-delà, un bénéfice peut être espéré jusqu'à 30 jours.

-Lorsque la galénique des immunoglobulines anti-RH1 autorise la voie IM ou la voie IV, la voie intraveineuse sera toujours préférée pour la prophylaxie post-exposition.

-La voie intraveineuse est hautement recommandée lorsqu'on s'approche du délai de 72 heures ou en cas d'hémorragie fœto-maternelle identifiée. (8)

Recommandations

-Lorsqu'une nouvelle circonstance anténatale indiquant une immunoprophylaxie ciblée survient après une première administration d'anti-RH1, on peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie dans un délai qui est fonction de la dose antérieurement reçue (9 semaines pour 200µg, 12 semaines pour 300µg).

- L'abstention s'applique dans tous les cas où il existe un risque modéré de passage d'hématies fœtales si et seulement si le TK est négatif lors d'une circonstance à risque important de passage d'hématies fœtales.

-Lors de toute injection d'immunoglobulines, le nom du produit et le numéro de lot doivent être notés dans le dossier patient. (8)

❖ Prophylaxie au premier trimestre de la grossesse

- ✓ Une injection unique de 200 µg d'immunoglobulines anti-RH1 par voie intramusculaire ou intraveineuse est justifiée pour tous les événements répertoriés (Grade B).
- ✓ Il n'y a pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la réalisation de la prévention (Grade C).
- ✓ Un TK n'est pas nécessaire avant l'injection d'Ig (Grade C).

❖ Prophylaxie au second trimestre de grossesse

- ✓ Les circonstances conduisant à proposer une immunoprophylaxie anti-RH1 sont listées (Grade B).
- ✓ Dans des circonstances pouvant entraîner un passage important d'hématies fœtales, la posologie sera guidée par un TK.
- ✓ Pour toutes les autres circonstances, le TK est inutile et une dose de 200µg suffit.

❖ Prophylaxie au 3ème trimestre de grossesse

- ✓ Toute femme enceinte RH1 négatif, non immunisée contre l'antigène RH1 et dont le fœtus est connu ou présumé RH1 positif, se verra proposer une injection d'Ig anti-RH1 de 300µg par voie IM à 28 semaines d'aménorrhée (\pm 1 semaine) (Grade A).

Recommandations

- ✓ Lorsque l'injection de 300µg d'anti-D a été réalisée, il n'est pas nécessaire de répéter par la suite les RAI en vue de dépister une immunisation anti-RH1, et ce jusqu'à l'accouchement (Grade C).
- ✓ Les RAI ultérieures sont à visée exclusivement transfusionnelle, il est donc recommandé de ne pas réaliser cet examen avant admission pour l'accouchement (Grade C).
- ✓ Si la patiente n'a pas reçu d'injection de 300µg d'anti-D à 28 semaines d'aménorrhée (grade C), la RAI du huitième mois doit être maintenue et la prophylaxie ciblée sera effectuée comme au cours du second trimestre. (8)

❖ Recommandations lors de l'accouchement

- ✓ Le phénotype RH1 du conceptus doit être déterminé. Le prélèvement peut être réalisé sur du sang prélevé au cordon ombilical (Grade B).
- Si l'enfant est RH1 positif, un TK sera effectué sur un échantillon de sang maternel prélevé au minimum 30 minutes après la délivrance (Grade C).
- Si l'enfant est RH1 positif, la mère se verra proposer une prophylaxie anti-RH1 dont la posologie et la voie d'administration seront à adapter en fonction du TK (Grade C).
- ✓ En cas d'oubli d'administration des immunoglobulines dans les premières 72 heures, l'injection peut tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement (Grade C).
 - ✓ En cas d'injection systématique d'immunoglobulines anti-RH1 chez la mère à 28 SA, le test de Coombs peut être positif chez le nouveau-né RH1 (près de 10 % des cas). En l'absence de symptomatologie associée (ictère, anémie), aucune exploration complémentaire n'est à prévoir (éluion, identification des anticorps fixés) (Grade C). (8)

Remarque :

Grade A : Preuve scientifique établie

Grade B : Présomption scientifique

Grade C : Faible niveau de preuve

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie. janv 2006;1(1):1-41.
2. Calot M, Huffel VV. Les bases théoriques des systèmes de groupes sanguins ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS et de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire. :18.
3. Peyrard T, Rouger P. Les nomenclatures de groupes sanguins érythrocytaires. Transfus Clin Biol. sept 2009;16(4):388-99.
4. genotypage moléculaire des groupes sanguins ABO dans certains groupes de population de l'Ind.
5. J.F.Shved. IMMUNO-HEMATOLOGIE ERYTHROCYTAIRE. Faculté de médecine Montpellier-Nimes ; Janvier 2007.
6. Janot C, Mannessier L, Chiarno J, Lejealle A, Mathieu-nasissi S, Roubiet F. Cahier de formation bioforma-immuno-hématologie et groupes sanguins [en ligne].2002.Disponible sur www.bioforma.net.
7. Diallo PA, Coulibaly DY, Tounkara PA. Président : Membres : Directeur de thèse : 2002;82.
8. Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine: le point en 2011. :135.
9. Boudhraa K, Mammou S, Salah NB, Gara MF. ALLO-IMMUNISATION ÉRYTHROCYTAIRE : Tunis Med. 2009;87:6.
10. Habti R. DIAGNOSTIC ET SUIVI BIOLOGIQUE DE L'ALLOIMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-ERYTHROCYTAIRE [thèse]. Université Mohammed V-Rabat ; 2016.
11. Chourouki S. L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLES ANTI-RH1 GRAVE A PROPOS D'UN CAS ET ETAT ACTUELLE DES CONNAISSANCES [thèse]. Université Mohammed V-Rabat ; 2018.
12. Sohet F. Régulation de l'adressage et de la fonction du transporteur d'ammonium RhBG par phosphorylation et liaison à l'ankyrine G. Thèse de doctorat de l'université Paris Diderot-Paris7 ; 2008
13. Pape O. MISE EN PLACE PRELIMINAIRE D'UNE METHODE DE DETERMINATION NON INVASIVE DU RHESUS D FËTAL PAR ANALYSE DE L'ADN FËTAL CIRCULANT DANS LE SANG MATERNEL AU SEIN DU RESEAU SECURITE NAISSANCE DES PAYS DE LA LOIRE. Thèse pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE. Université de Nantes ; 2008.

Références bibliographiques

14. Vellutini B. Allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires anti-D et maladie hémolytique du nouveau-né : état des connaissances actuelles. Thèse pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Lyon 1 ; 2012.
15. In : Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. –2e édition. Rueil-Malmaison Arnette, 2000 ; pp. 77-81.coombs2.pdf.
16. Chiaroni J. Groupes sanguins de nature protéique.21.
17. Web S. Le système Kell est constitué de 3 antigènes codés par chromosome 7. [Internet]. Tout sur la transfusion. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/systemes/antigenes_KEL.php
18. Otmani H. LE SYSTEME KELL.
19. Sujet 66- Transfusion sanguine, Bases Immuno-Hématologiques, Indications, Complications. Cours commun de résidanat ; Aout 2020.
20. Laplane C, Carbonne B, d'Ercole C. Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. EMC-Obstétrique/Gynécologie 2018;13(3):1-8[Article 5-020-A-20].
21. L'Allo-immunisation Fœto-Maternelle érythrocytaire ; 2019-2020.
22. Gariod S, Brossard Y, Poissonnier M-H, Vuilliez B, Deutsch V, P-S Jouk, et al .Allo-immunisation anti-Kell et grossesse. J GynecolObstetBiolReprod2004 ; 33 : 637-648.
23. Farnault L, Garcia-Meric P, Cortey A, Arnaud F. Allo-immunisation fœto- maternelle rhésus anti-RH3, 4 (anti-E et anti-c) : à propos d'un cas. Arch Pédiatrie. févr 2011;18(2):176-82.
24. Elleuch H, Mnif H, Sellami S, Rekik H, Gargouri J. TEST DE COOMBS DIRECT : ETUDE COMPARATIVE DE LA SENSIBILITE ENTRE LA TECHNIQUE EN GEL DIAMED ET LA TECHNIQUE EN TUBE. :3.
25. Lehlimi M, El Korchi Z, Chemsy M, Badre A, Habzi A, Benomar S. L'incompatibilité foeto- maternelle dans le système ABO. Journal de pédiatrie et puériculture ; 2020.
26. Mannessier L. Suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Transfus Clin Biol. mai 2003;10(3):258-62.
27. Sanzey A. L'intérêt du génotypage fœtal dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle [RH : -1]. [thèse]. Université de Lorraine ; 2012.
28. d'Ercole C. Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. EMC - Obstétrique. janv 2009;4(3):1-7.
29. Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. Transfusion clinique et biologique 19 (2012) 321-332.

Références bibliographiques

30. Chemala K, Djemai K. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients polytransfusés atteints de beta-thalassémie homozygote aux deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaia en 2017. Mémoire de fin d'étude ; 2017.
31. Mémoire Online - Contribution à l'étude de l'Allo immunisation post- transfusionnelle chez les patients transfusés à Cotonou Bénin - Festus et Bertin AGUIAH VIANOU [Internet].-Mémoire Online. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.memoireonline.com/02/13/6974/Contribution--l-étude-de-l-Allo-immunisation-post-transfusionnelle-chez-les-patients-transfuses.html>
32. D'Ercole C. Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Gynécologie/Obstétrique 2010 ; 5-020-A-20
33. Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'GuyenA, et al. Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires. EMC-Pédiatrie2012 ; 7(3):1-22 [Article 4-002-R-25]
34. Bergentzle P. Le génotypage fœtal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus [thèse]. Université de Lorraine ; 2010.
35. Chourouki S. L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLES ANTI-RH1 GRAVE A PROPOS D'UN CAS ET ETAT ACTUELLE DES CONNAISSANCES [thèse]. Université Mohammed V-Rabat ; 2018.
36. Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo immunisée en Lorraine : le point en 2011. Thèse pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE. Université de Lorraine ; 2012.page134
37. Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A. Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte. Rev Francoph Lab. mars 2015;2015(470):73-80.
38. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
39. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires. Transfus Clin Biol. avr 2011;18(2):269-76.
40. Web S. La réalisation d'un groupage ou d'un phénotypage peut présenter des difficultés [Internet]. Tout sur la transfusion. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/groupage-phenotypage/difficultes.php>
41. Cortey A. Allo immunisations anti-érythrocytaires Diagnostic et prise en charge néonatale. CNRHP ; 2011.
42. Emeline D. prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti RH1 : évaluation de l'information délivrée au CHU de Nantes [thèse]. Université de Nantes ; 2015.

Références bibliographiques

43. RECHERCHE D'ANTICORPS IRREGULIERS DANS UNE POPULATION DE FEMMES ENCEINTE A COTONOU : FREQUENCE ET NATURE. Médecine Afr Noire. 1994;5.
44. Rekik T, Ben Amor I, Louati N, Rekik H, Menif H, Gargouri J. Recherche des agglutinines irrégulières en milieu obstétrical en Tunisie : étude à propos de 5369 femmes. Transfus Clin Biol. avr 2012;19(2):64-73.
45. Web S. Le test direct à l'antiglobuline permet de révéler la présence d'anticorps fixé sur l'antigène [Internet]. Tout sur la transfusion. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/analyses-complementaires/test-direct-antiglobuline-tda.php>
46. Ghali O, Salem SF, Lakhali FB, Borgi WE, Gouider E. Recherche des anticorps irréguliers en milieu obstétrical : 3543 femmes. Transfusion Clinique et Biologique. sept 2019;26(3):S62.
47. Pr. HMIDA Slama - Pr. YACOUB JEMNI Saloua - A.H.U. : B HATIRA Saadia - A.H.U : KAABI Houda - Pr. Ag. MOJAAT Najet Travaux Pratiques d'Immunologie Erythrocytaire et Leuco plaquettaire EPU D'HEMATOLOGIE Faculté de Pharmacie de Monastir, témoin Auto.
48. F. PINON, R. CREGUT et Y. BROSSARD .Immunisations érythrocytaires chez la femme enceinte. A propos de l'analyse de 761 observations de femmes allo-immunisées qui ont accouchées clans la région parisienne en 1978, et en 1979, Centre d'Hémodiologie Périnatale, PARIS. Revue Française de Transfusion et Immunohématologie Tome XXIV. -- N ° 5. -- 1981
49. Maxime Deprez, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Rhophylac® et Allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rhésus D. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.2012
50. Elsevier Masson SAS.Protocoles cliniques de Port-royal en obstétrique © 2017. Goffinet 476261.pdf. allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle.
51. PACI Constance. THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE : Etat des lieux et suivi de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire des femmes enceintes, par L'EFSAM de 2006 à 2016. Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie.2017
52. SCDMED_MESF_2010_BERGAENTZLE_PAULINE. Le génotypage fœtal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus.
53. Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Incompatibilités fœto-maternelles Erythrocytaires (IFME) : de la surveillance immuno hématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Transfusion Clinique et Biologique. févr 2005;12(1):45-55.
54. Mannessier L. La surveillance immuno hématologique de la femme enceinte et la nouvelle Politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. Transfusion Clinique et Biologique. mai 2007;14(1):112-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de renseignement

Fiche de renseignement

- Age de la patiente :
- Age de la grossesse :
- Grossesse en cours ou post-partum :
- Groupe sanguin :
 - Système ABO :
A B AB O
 - Système Rhésus D : positif négatif
 - Phénotype Rhésus : C c E e
 - Système Kell : positif négatif

- ATCD d' Allo-immunisation (RAI antérieures) :

- ATCD transfusionnels :
 - Produits sanguins labiles
 - Date de la dernière transfusion

- ATCD médicaux-chirurgicaux :

- ATCD gynécologique et obstétricaux :
 - Primigeste :
 - Multigeste :
 - Nombre de grossesses :
 - Nombre de parités :
 - Nombre d'avortements :
 - Notion de prophylaxie anti D :
 - Date et dose de la dernière injection
 - Ciblée
 - Systématique
 - Après chaque accouchement
 - Les Complications à la grossesses : GEU, métrorragies, FC, placenta praevia...

- Complications chez le nouveau-née :
 - Ictère néonatale :
 - Anémie hémolytique :



Annexe 2 : Fiche de dépistage et d'identification

Antikörper-Suchtest / Antibody screening / Recherche d'anticorps / Screening anticorpale / Escrutinio de anticuerpos irregulares / Teste pesquisa de anticorpos

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes / Tabella antigenica / Tabla de antígenos / Tabela de antígenos

ID-DiaCell I-II-III
ID-DiaCell IP-IIP-IIIP

IVD

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes / Tabella antigenica / Tabla de antígenos / Tabela de antígenos

Resultat / Result / Resultat / Resultato / Resultado / Resultado

Rh-hr	Möglicher Genotyp / Probable genotype / Genotipo probable / Genotipo provável	Spender / Donor / Donneur / Donatore / Doniste / Dador	Rh-hr										Kell										Duffy	Kidd	Lewis	P	MNS					Luth.	Xg	Spez. Antigene / Special types / Antigenes part. / Antigenes part. / Outros Antigenes / Tipos especiais	Resultat / Result / Resultat / Resultato / Resultado / Resultado
			D	C	E	c	e	C*	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b						
I	CCC*D. ee	R ₁ *R ₁	815025	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	I				
II	ccD.EE	R ₂ R ₂	343463	+	+	0	0	0	0	0	+	+	nt	nt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	II					
III	ccdee	rr	391086	0	0	0	+	+	+	0	+	+	nt	nt	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	III					

LOT I 06084.52.x IP 06134.52.x (Japan: 0608.52.xx/0613.52.xx)
 II 06094.52.x IIP 06144.52.x (Japan: 0609.52.xx/0614.52.xx)
 III 06104.52.x IIIP 06154.52.x (Japan: 0610.52.xx/0615.52.xx)

Set I-II-III 45184.52.x (Japan: 4518.52.xx)
 Set IP-IIP-IIIP 45194.52.x (Japan: 4519.52.xx)

2021.05.31 (Japan: 31.05.21)

Anmerkungen siehe rückseitig / Remarks see overleaf / Voir les remarques au verso / Per le note consultare il retro / Ver observaciones en el reverso / Ver observações no verso

Name / Nom / Nome / Nombre / Nome	Blutgruppe + Antigene / Blood group + antigens / Groupe sanguin + antigènes / Gruppo sanguigno + antigeni / Grupo sanguíneo + antígenos / Grupo sanguíneo + antígenos	Interpretation / Interpretation / Interpretation / Interpretazione / Interpretação / Interpretação	Datum / Date / Date / Data / Fecha / Data
-----------------------------------	---	--	---

B004311 10.18 03.03.2021 / 09:16 V.01 DiaMed GmbH, Fra Rond 23, 1765 Cressler FR, Switzerland, www.bio-rad.com

Set ID-DiaPanel: 45161.13.x (Japan: 4516.13.xx) LOT 06171.13.x - 06271.13.x (Japan: 0617.13.xx - 0627.13.xx) 2021.05.31 (Japan: 31.05.21)
Set ID-DiaPanel P: 45171.13.x (Japan: 4517.13.xx) 05361.13.x - 05451.13.x (Japan: 0536.13.xx - 0546.13.xx)

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes / Tabella antigenica / Tabla de antígenos / Tabela de antígenos

ID-DiaPanel
ID-DiaPanel-P

IVD

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes / Tabella antigenica / Tabla de antígenos / Tabela de antígenos

Resultat / Result / Resultat / Resultato / Resultado / Resultado

Rh-hr	Möglicher Genotyp / Probable genotype / Genotipo probable / Genotipo provável	Spender / Donor / Donneur / Donatore / Doniste / Dador	Rh-hr										Kell										Duffy	Kidd	Lewis	P	MNS					Luth.	Xg	Spez. Antigene / Special types / Antigenes part. / Antigenes part. / Outros Antigenes / Tipos especiais	Resultat / Result / Resultat / Resultato / Resultado / Resultado	Bemerkungen / Remarks / Remarques / Note / Observações / Observações
			D	C	E	c	e	C*	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b							
1	CCC*D. ee	R ₁ *R ₁	714185	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	1					
2	CCD. ee	R ₁ R ₁	604515	+	+	0	0	+	+	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	2						
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	446332	+	+	0	0	0	0	0	+	+	nt	nt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	3						
4	Ccddee	r*r	632285	0	+	0	+	+	+	0	+	+	nt	nt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	4						
5	ccddEe	r*r	802783	0	0	+	+	+	0	0	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	5						
6	ccdee	rr	881285	0	0	0	+	+	+	0	0	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A	6						
7	ccdee	rr	526285	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	nt	0	0	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0	+	0	N/A	7						
8	ccD. ee	R ₂ R	007605	+	+	0	+	+	0	0	+	+	nt	nt	0	0	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0	+	0	N/A	M1+*	8					
9	ccdee	rr	158093	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	nt	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	0	+	+	N/A	9						
10	ccdee	rr	719431	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	nt	+	+	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0	+	+	N/A	HLA+*	10				
11	ccdee	rr	738280	0	0	0	+	+	0	0	+	+	nt	nt	+	+	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	0	+	nt	N/A	11					

Anmerkungen siehe rückseitig / Remarks see overleaf / Voir les remarques au verso / Per le note consultare il retro / Ver observaciones en el reverso / Ver observações no verso

Name / Nom / Nome / Nombre / Nome	Blutgruppe + Antigene / Blood group + antigens / Groupe sanguin + antigènes / Gruppo sanguigno + antigeni / Grupo sanguíneo + antígenos / Grupo sanguíneo + antígenos	Interpretation / Interpretation / Interpretation / Interpretazione / Interpretação / Interpretação	Datum / Date / Date / Data / Fecha / Data
-----------------------------------	---	--	---

B004115 10.18 05.03.2021 / 11:17 V.01 DiaMed GmbH, Fra Rond 23, 1765 Cressler FR, Switzerland, www.bio-rad.com

Annexe 3 : Fiche des résultats

**Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohammed
TIZI OUZOU
Laboratoire d'Hémiobiologie & Banque de Sang
Unité d'Immuno - Hématologie**

Nom et Prénom :

Date :

Âge

Service :

N° d'identification :

Groupage sanguin phénotypé :

Motif :

Résultats de la Recherche des Agglutinines Irrégulières (RAI)

I- TEST DE DÉPISTAGE : *Panel de 03 hématies*

Test de dépistage sur cartes gel à 37°C	
<i>Milieu coombs indirect</i>	<i>Milieu enzymatique</i>

➤ *Résultats du dépistage :*

II- TEST D'IDENTIFICATION : *Panel de 11 hématies*

Test d'identification sur cartes gel à 37°C	
<i>Milieu coombs indirect</i>	<i>Milieu enzymatique</i>

➤ *Résultats de l'identification & spécificité de l'anticorps identifié :*

III- TITRAGE DES ANTICORPS SUR TUBE (cas des IgG anti D)

❖ *Conclusion*

Validé par :

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

Agglutinines : Les agglutinines sont des anticorps présents dans le sang et qui ont la particularité d'entraîner, dans des circonstances particulières, une agglutination des globules rouges qui, de ce fait, ne sont plus fonctionnels.

Allo-anticorps : anticorps qui se produit entre individus différents appartenant à la même espèce.

Amniocentèse : un prélèvement d'une petite quantité du liquide amniotique entourant le fœtus.

Anticorps : aussi appelés immunoglobulines (Ig), sont des protéines de l'organisme qui sont produits par les lymphocytes B et des cellules qui en dérivent appelées plasmocytes. On distingue plusieurs types d'anticorps selon leur composition : IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

Anticorps immun : un anticorps synthétisé à la suite de l'introduction de l'antigène dans l'organisme.

Anticorps irréguliers : des anticorps qui attaquent certaines molécules présentes à la surface des globules rouges, On dit qu'elles sont irrégulières car elles sont potentiellement dangereuses.

Anticorps naturel : est un anticorps trouvé dans le plasma sans pré-immunisation vis-à-vis de l'antigène.

Anticorps réguliers : les anticorps qui existent chez tous les sujets ne possédant pas l'antigène correspondant (Ex : Anti-A, Anti-B).

Antigène : est une macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire d'un organisme, est capable de déclencher chez celui-ci une réponse immunitaire. Les antigènes sont généralement des protéines, des polysaccharides et leurs dérivés lipidiques. Des fragments d'antigènes appelés haptènes peuvent aussi induire une allergie.

Antiglobuline : est un anticorps dirigé contre une immunoglobuline. Utilisé en laboratoire comme réactif, il permet de mettre un anticorps en évidence.

Auto-anticorps : un anticorps produit par le système immunitaire et dirigé contre une ou plusieurs protéines de l'individu lui-même.

Biopsie de trophoblaste: le prélèvement d'une petite quantité de cellules du placenta.

Cerclage : consiste à placer une suture autour du col de l'utérus. Le but est d'apporter un soutien mécanique au col de l'utérus et de réduire ainsi le risque d'accouchement prématuré.

Complexe immun : Complexe macromoléculaire formé par la combinaison de molécules d'anticorps et d'antigènes unis de façon spécifique.

Cordocentèse : Ponction d'une veine du cordon ombilical sous contrôle échographique pour réaliser un prélèvement sanguin ou pour injecter une substance thérapeutique ou non.

GLOSSAIRE

Dépistage : consiste à rechercher une ou plusieurs maladies ou anomalies dites « à risques » chez les individus d'une population donnée.

Exon : Fragment de gène dont la séquence d'ADN, après transcription se retrouve dans les ARNm maturés. Cette partie du gène est le plus souvent codante.

Gène : Unité définie localisée sur un chromosome, grâce à laquelle se transmet un caractère héréditaire.

Génotype : Le génotype est l'information portée par le génome d'un organisme, contenu dans chaque cellule sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN).

Haplotype : un groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensemble.

Hémothérapie : le traitement de la maladie par l'utilisation de sang ou de produits sanguins provenant de dons de sang. Il comprend différents types, tels que: Transfusion sanguine
Transfusion de globules rouges emballés
Transfusion de plasma frais congelé

Hétérozygote : Se dit d'une cellule ou d'un individu qui possède deux gènes différents (récessif et dominant) sur chaque chromosome de la même paire.

Homozygote : Se dit d'une cellule ou d'un individu qui possède deux gènes identiques sur chaque chromosome de la même paire.

Hydropisie : Épanchement de sérosité dans une partie du corps.

Incompatibilité fœto-maternelle: Une différence entre les antigènes des éléments figurés du sang d'une mère et de son fœtus susceptible d'entraîner la formation d'anticorps chez la mère.

Métrorragie : Pertes de sang d'origine utérine survenant en dehors des règles.

Maladie de Rendu Osler : Ou Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) est une angiomatose, maladie vasculaire héréditaire, de transmission autosomique dominante, faisant partie des phacomatoses. Elle associe des manifestations cutanéomuqueuses (télangiectasies) et des malformations vasculaires résultant de l'absence de capillaires entre les veines et les artères. Ces malformations se localisent partout avec des risques de rupture faisant la gravité de cette maladie.

Phénotype sanguin : Correspondent à des antigènes membranaires de l'érythrocyte, dont l'expression est déterminée par une série de systèmes génétiques polymorphes.

Polymorphisme génétique : Variations de la séquence nucléotidique de l'ADN d'un gène dans une population.

Prévention : L'ensemble des actions, des attitudes et comportements qui tendent à éviter la survenue de maladies ou de traumatismes ou à maintenir et à améliorer la santé.

GLOSSAIRE

Placenta accreta : consiste en une anomalie du positionnement du placenta sur l'utérus. Au lieu d'être fixé sur l'endomètre utérin, il est directement au contact du myomètre (la partie musculuse, qui travaille durant l'accouchement). Ce cas de figure est de moins en moins rare, mais concerne plutôt les femmes qui ont déjà subi une césarienne ou celles qui ont auparavant accouché à plusieurs reprises, et qui présentent des lésions.

Placenta praevia : correspond à une anomalie de localisation du placenta, inséré trop bas dans l'utérus. Cela peut entraîner des conséquences, principalement en fin de grossesse, avec rupture et décollement du placenta, engendrant saignement et rupture de la poche des eaux.

Réponse immunitaire : Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ».

Syndrome toxémique : (pré-éclampsie) Un syndrome général qui atteint 5% de femmes enceintes, classiquement au dernier trimestre de grossesse, et qui associe une hypertension artérielle (HTA), une protéinurie, des œdèmes, une hyper uricémie, une thrombopénie, une augmentation des ASAT (activité sérique de l'alanine aminotransférase), et un retard de croissance in utero (RCIU). Sans traitement l'évolution se fait vers l'éclampsie.

Système HLA : le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) chez l'homme est une partie importante du système immunitaire et, est contrôlé par des gènes situés sur le chromosome 6.

Syndrome transfuseur-transfusé : Affectant les grossesses gémellaires monochoriales-biamniotiques où deux fœtus partagent un même placenta mais sont présents dans deux poches amniotiques distinctes. Il traduit la transfusion chronique d'un jumeau par son Co-jumeau à travers les anastomoses vasculaires placentaires, Le sang du jumeau donneur passe dans le sang du jumeau receveur.

Syndrome vasculo rénal : Les syndromes vasculo rénaux rencontrés au cours de la grossesse se caractérisent par la triade symptomatique : hypertension artérielle, œdèmes, protéinurie ; ces signes se groupent de façon variable ; chaque symptôme peut apparaître isolément, ou bien associer.

Sur le point évolutif, il y a possibilité de complications paroxystiques (l'éclampsie et l'hématome rétro placentaire), et par un retentissement fœtal important.

Variations allotyques : Est un caractère particulier permettant de différencier des individus au sein d'une espèce. Cette particularité constitue donc un phénotype dû à la présence, dans le génome de l'individu, de l'allèle correspondant.

Résumé

Résumé

Introduction

Dans le but d'estimer la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les femmes enceintes ainsi que les facteurs favorisant leurs apparitions, nous avons procédé à une étude multicentrique transversale descriptive à visée analytique portée sur la recherche d'agglutinines irrégulières chez les femmes enceintes.

Méthodologie

La mise en évidence des allo-anticorps et l'identification de leur spécificité ont été faites par les 2 techniques classiques en gel de recherche d'agglutinines irrégulières : Le test indirect à l'antiglobuline (TIA) et le test à la papaine, chez 230 femmes enceintes âgées de 20 à 48 ans, suivis au niveau des cliniques de maternité « SEBIHI » et « NAIT KACI » de TIZI-OUZOU, sur une période de 3 mois. En plus des tests biologiques effectués à notre niveau (RAI, groupage ABO, phénotype Rh-Kell) notre étude a été menée à l'aide d'une fiche de renseignement afin de recueillir les différentes données épidémiologiques, biologiques et cliniques.

Résultats

La RAI était positive chez 13 femmes (5,7 %), permettant d'identifier 15 anticorps ou association d'anticorps. Plus de la moitié des anticorps retrouvés était de spécificité anti-Rh1 (53,8%), suivis par l'anti-E (7,7%) isolés ou associés à d'autres anticorps : anti-E+anti-D+anti-K, anti-c +anti-E, anti-jka+anti-E, avec également 2 cas de difficultés d'interprétations (15,4%)

La totalité des femmes enceintes ayant une RAI positive était multipare (76,9%), à leurs 3^{ème} trimestre de grossesse (84,7%), majoritairement de groupe sanguin B (46,2%), de rhésus-D négatif (53,8%), de phénotype ccee(61,5%) et kell négatif (92,3%) avec des antécédents transfusionnels(53,8%).

Discussion

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre la présence d'avortement ainsi que le nombre de grossesse, ceci pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon qui est relativement faible, en revanche, il existe une relation significative entre le phénotype, le rhésus-D, la présence de pathologies telle que la toxémie gravidique ainsi que les antécédents transfusionnels et médicaux-chirurgicaux.

Conclusion

Il est ressorti de notre étude qu'il existe une fréquence non négligeable d'AIFM dont la plus fréquente est l'AIFM anti-RH1 et cela en fonction du phénotype érythrocytaire de chaque femme d'où l'importance d'établir des recommandations nationales de surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte, détaillant le calendrier des recherches d'agglutinines irrégulières pendant la grossesse selon le phénotype Rhésus de la femme, pour faciliter le dépistage précoce des situations à risques.

Mot clé : RAI ; allo-immunisation fœto-maternelle ; allo-anticorps ; grossesse.

Abstract

Introduction

In order to estimate the frequency of anti-erythrocyte alloantibodies in pregnant women and the factors favoring their appearance, we carried out a descriptive cross-sectional multicenter study with an analytical aim on the search for irregular agglutinins in pregnant women.

Methodology

The detection of alloantibodies and the identification of their specificity were made by the 2 classical techniques in gel of research of irregular agglutinins: the indirect test to the antiglobulin (TIA) and the test to the papain, in 230 pregnant women aged from 20 to 48 years, followed at the level of the clinics of maternity “SEHIBI”; and “NAIT KACI” of TIZI-OUZOU, over a period of 3 months. In addition to the biological tests carried out at our level (RAI, ABO grouping, Rh- Kell phenotype), our study was carried out with the help of an information sheet in order to collect the different epidemiological, biological and clinical data.

Results

The IAT was positive in 13 women (5.7%), allowing the identification of 15 antibodies or antibody associations. More than half of the antibodies found were anti-Rh1 specific (53.8%), followed by anti-E (7.7%) isolated or associated with other antibodies: anti-E+anti-D+anti-K, anti- c+anti-E, anti-jka+anti-E, with also 2 cases of interpretation difficulties (15.4%) All the pregnant women with a positive RAI were multiparous (76.9%), in their 3rd trimester of pregnancy (84.7%), mostly with blood group B (46.2%), rhesus-D negative (53.8%), ccee phenotype (61.5%) and kell negative (92.3%) with a history of transfusions (53.8%).

Discussion

We did not find a significant relationship between the presence of abortion and the number of pregnancies, this could be explained by the size of our sample which is relatively small, on the other hand, there is a significant relationship between phenotype, rhesus-D, the presence of pathologies such as pregnancy toxemia as well as the transfusion and medical-surgical history

Conclusion

Our study shows that there is a significant frequency of IAMFs, the most frequent of which is the anti-RH1 IAMF, depending on the erythrocytic phenotype of each woman, hence the importance of establishing national recommendations for immuno-hematological surveillance of pregnant women, detailing the schedule of research on irregular agglutinins during pregnancy according to the Rhesus phenotype of the woman, in order to facilitate the early detection of risk situations

Key word: RAI; fœto-maternel alloimmunization; alloantibodies; pregnancy.