

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

Université Mouloud MAMMERY

FACULTE DE MEDECINE  
TIZI-OUZOU

Département de Pharmacie

N° D'ORDRE : /DP/ 2022

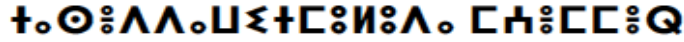


وزارة التعليم العالي  
و البحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب  
تيزي وزو

قسم الصيدلة



## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté et soutenu publiquement :  
Le 20 juillet 2022

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie  
Thème

**Étude de l'allo-immunisation fœto-maternelle  
dans le système ABO au service de Néonatalogie  
du CHU de Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

M<sup>lle</sup> AMAZOUZ ÉliSSa

M<sup>lle</sup> YOUSNADJ Lydia

M<sup>lle</sup> SAIDI Dalila

M<sup>lle</sup> ZERKANI Leila

Encadrées par :

Promotrice : D<sup>r</sup> BERDOUS Fatiha

Co-promoteur : P<sup>r</sup> TIBICHE Arezki

Membres du jury :

P <sup>r</sup> . CHALAH. S A	Professeur en Pédiatrie	Faculté de Médecine	UMMTO	Président
D <sup>r</sup> . SI SMAIL. N	MAHU en Hémobiologie	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
D <sup>r</sup> . HADJ ARAB. D	Assistante en Hémobiologie	CHUTO		Examinatrice
D <sup>r</sup> . BERDOUS. F	MAHU en Hémobiologie	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice

Année universitaire : 2021/2022



# *Remerciements*

*Au terme de la rédaction de ce mémoire et avant toute chose, nous tenons à remercier Allah le tout puissant de nous avoir donné les moyens, la force et la patience afin que nous puissions réaliser ce travail.*


*Nous souhaitons remercier notre encadrante **Docteur BERDOUS Fatiha**, Maître assistante en Hémobiologie et Transfusion sanguine au CHU de Tizi-Ouzou pour la qualité de son encadrement, ses conseils judicieux, les efforts qu'elle a déployés pour que ce travail soit élaboré, sa disponibilité et son soutien indéfectible durant toutes les étapes de ce travail. Nous vous remercions chaleureusement. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nos vifs remerciements au **Pr TIBICHE Arezki**, Professeur en Epidémiologie et médecine préventive, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de co-encadrer ce travail, malgré ses maintes charges professionnelles et académiques, pour sa sympathie et ses qualités humaines. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime, gratitude et respect.*

*Nous adressons également nos remerciements au **Pr CHELLAH Sid Ahmed**, chef de service de Néonatalogie au CHU-TO, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance de ce mémoire. Recevez l'assurance de notre profond respect.*

*Nous tenons aussi à remercier **Dr SI SMAIL Nedjma** et **Dr HADJ ARAB Dehbia**, pour le temps qu'elles ont accordé à la lecture et à l'examen de notre travail. Veuillez accepter notre profonde reconnaissance.*

*Pour finir, Nous ne manquerons pas d'adresser nos remerciements à l'équipe du laboratoire d'hémobiologie (particulièrement au personnel de l'unité d'Immuno-Hématologie) et celle du service de Néonatalogie, pour leur aide précieuse. Ainsi qu'à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*





## *Dédicaces*

À maman et papa, en guise de mon éternelle gratitude pour votre amour inconditionnel, votre éducation, tous vos sacrifices, encouragements et prières tout au long de mon parcours. Que cet accomplissement vous rende fiers. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mes petites (grandes) sœurs Anaïs, Dalina-Sonia et Mélynda, merci d'être là pour moi et de partager tous mes moments d'émotion. Je vous aime.

À mes chers grands parents, que Dieu vous accorde une longue vie.

À mes sœurs de cœur Sabrina et Lydia, merci pour votre amitié.

À tous mes proches et à tous ceux que j'aime.

C'est avec beaucoup de joie et de fierté que je vous dédie ce travail.

*Élissa.*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail, consécration de mes longues années d'études,*

*À ma chère **Mère**, celle qui a toujours cru en moi, celle qui a sacrifié pour nous, qui a trimé sans relâche, malgré les difficultés de la vie, au bien-être de ses enfants, merci pour tes prières, ton soutien tout au long de mon parcours Chère mère j'avoue vraiment que tu es la lumière qui guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite, pour ton courage et ta patience et surtout ton amour et ta tendresse... Je t'aime*

*À mon cher **Père**, celui qui veille sur mon éducation avec le plus grand soin aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je te porte pour l'amour dont tu m'as toujours comblé, pour ton soutien et tes sacrifices et ta confiance en moi...Je t'aime*

*À mes chères **sœurs** : ma princesse **Meriem** mon adorable, Ma barbie bien gatée **Yousra**, ma chère confidente **Lynda** qui a su me comprendre et me consoler tu as toujours été à mes côtés, en souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, pour vos encouragements permanents, et votre soutien moral que dieu vous garde pour moi je vous adore*

*À mes chers **frères** : **Adel, Amine, Mounir** et **Yacine** en témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit*

*À la mémoire de mon grand père **Jeddi Mohand Ouamar** tu nous as quitté très tôt, j'aurai aimé si tu étais présent avec nous, paix à ton âme*

*À mes **oncles** et mes **tantes**, mes **cousins** et **cousines**, exceptionnellement khalti **Souhila** je te remercie pour ton encouragement et ton soutien et efforts que tu as fournis à mon égard et sans oublier khali **Kamel** ainsi que khali **Ahmed** merci pour vos soutiens*

*À ma chère et sœur du cœur **Leila**, pour tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait pas vu le jour, je ne pourrai jamais oublier les moments qu'on a passé durant tout le cursus de pharmacie comme on nous a toujours nommé « les inséparables » t'es la meilleure confidente je t'adore ma leilou*

*À toi Michou je te remercie pour ton soutien, ta compréhension et tes encouragements et surtout ta patience, merci d'être à mes côtés toi qui révèle tout ce qu'il y'a de meilleur en moi que Dieu te bénisse et te protège*

*À mes chères amies **Melissa, Sarah, Sabrina** mes amies d'enfance, merci pour votre soutien et bonne compagnie*

*A toute la famille **SAIDI** et **DAHMOUH***

*A tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer*

***Dalila***



## *Dédicaces*

### *Je dédie ce travail à,*

*Ma chère maman, tu m'as appris à apprécier et à trouver la joie dans les petites choses, à aimer de tout mon cœur et à être humble et authentique. Merci pour tous tes sacrifices, tes petites attentions, tes prières et ton amour inconditionnel.*

*Mon cher papa, c'est l'occasion pour moi de te dire quel père incroyable tu es, j'ai vraiment apprécié la façon dont tu nous as élevés et ta vision unique de la vie, comment tu ne nous as jamais limité mais au contraire nous a toujours poussé à aller au-delà de nos limites.*

*J'espère que je vous ai rendus et que je continuerai à vous rendre fiers.*

*Ma chère grand-mère, pour ta générosité, bonté et gentillesse, que Dieu te donne la santé et t'accorde une longue vie.*

*Mes chères sœurs Louiza, Sabrina et Celina, pour vos encouragements permanents et votre soutien infaillible, merci d'avoir toujours été à mes côtés.*

*Mon pilier, mon frère Nassim, pour ton appui constant et tes grandes attentions.*

*Ma moitié, pour ton amour, ta patience, tes encouragements et ton soutien sans faille. Ta présence dans ma vie est un véritable cadeau.*

*Mes deux meilleures amies Élissa et Sabrina, pour tous les souvenirs et les moments inoubliables pendant toutes ces années.*

*Il n'y a pas de plus grand bonheur que d'être entouré par ceux que l'on aime, merci d'être toujours là pour moi.*

*Lydia*



## *Dédicaces*

*Au nom de Dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant. Je dédie ce modeste travail,*

***A ma très chère maman Zehour, Maman !** Mon ange gardien, tu es l'épaule qui m'écoute, les mots qui me consolent, le regard qui me comprend, les pas qui m'accompagnent, les yeux qui me scintillent, les recettes qui me réconfortent, tu es la bienveillance attentionnée, l'enthousiasme contagieux, le soutien et l'encouragement constant, la tendresse inusitée et le bonheur dans toute son immensité. Mon profond respect, ma gratitude, ma reconnaissance et mes sincères remerciements sont infinis pour toi. Je t'adore  
Yema A3zizen !*

***A mon très cher papa Amar, Mon père,** tu es l'arbre nourricier, la sève de ton foyer, le chemin de sérénité, un abri dans lequel je trouve ma sécurité, le cadeau de la vie, un guide et un exemple d'un guerrier. Tu m'as toujours enseigné la patience, la persévérance et la sagesse, tu m'as encouragée et soutenue fortement et incité d'aller toujours de l'avant. Tous mes remerciements, ma reconnaissance, mon profond respect et gratitude pour toi !*

*Mes chers parents, Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous. Puisse Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.*

***À ma douce sœur aînée Wassila et son mari Lounes,** Merci pour ton amour dévoué, ton soutien, tes conseils, tes encouragements durant tous mon cursus. Je vous souhaite une vie heureuse, pleine de bonheur et de réussite.*

***À ma sœur adorable Fahima,** Merci pour tes soutiens, tes conseils, tes encouragements et veiller toujours à ma joie et à ma réussite. Je t'ADORE énormément !*

***À mon unique frère Boudjama,** Merci d'être toujours à mes côtés, que dieu te bénisse !*

***À ma chère consœur Dalila,** Ma fidèle collègue adorable avec laquelle j'ai passé mon cursus d'étude, j'ai partagé avec toi tous les moments de bonheur, de joie, de folie, de contraintes (surtout les nuits blanches à la cité) afin d'aboutir à ce qu'on souhaitait, Ce travail est le fruit de notre amitié. Je t'ADORE ma Dalou !*

***À Leya (mon chat),** l'âme la plus charitable et compréhensive qui m'a accompagnée durant tout mon cursus universitaire, J'n'oublierai jamais les nuits blanches que t'as passées sur mes photocopies et sur mon PC, que Dieu te garde pour moi*

***À mes chers grands parents paternels et maternels,** que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé !*

***À tous mes oncles et toutes mes tantes,***

***À mes cousins et cousines,***

***À tous mes ami(e)s,***

*À toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail !*

**Leila**

# Table des matières

---

<b>Liste des abréviations</b> .....	x
<b>Liste des tableaux</b> .....	xii
<b>Listes des figures</b> .....	xiv
<b>Introduction générale et problématique</b> .....	1
<b>Objectifs</b> .....	3

## Partie théorique

### Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

1 Généralités sur le système ABO.....	4
1.1 Historique.....	4
1.2 Définition.....	4
2 Aspects immunologiques.....	5
2.1 Antigènes.....	5
2.1.1 Distribution.....	5
2.1.2 Phénotype.....	5
2.1.2.1 Phénotypes courants.....	5
2.1.2.2 Phénotypes faibles.....	7
2.1.2.2.1 Phénotypes A faibles.....	8
2.1.2.2.2 Phénotypes B faibles.....	8
2.1.2.3 Autres phénotypes.....	8
2.1.2.3.1 Phénotype cis-AB.....	8
2.1.2.3.2 Phénotypes B(A) et A(B).....	9
2.1.2.3.3 Phénotype B acquis.....	9
2.1.2.3.4 Phénotype A acquis.....	9
2.1.2.3.5 Phénotypes déficients en antigène H.....	9
2.2 Anticorps.....	9
2.2.1 Anticorps naturels.....	9
2.2.1.1 Anticorps naturels réguliers.....	10
2.2.1.2 Anticorps naturels irréguliers.....	10
2.2.2 Anticorps immuns.....	10
2.2.3 Auto-anticorps.....	11
3 Aspects biochimiques.....	11

## Table des matières

---

3.1	Nature biochimique des antigènes ABH.....	11
3.2	Produits des gènes ABH.....	11
3.3	Biosynthèse.....	12
3.3.1	Dans les érythrocytes.....	13
3.3.2	Dans les sécrétions.....	14
3.3.3	Dans le plasma.....	14
4	Aspects génétiques.....	14
4.1	Gène ABO.....	14
4.2	Bases moléculaires du polymorphisme des groupes sanguins.....	16
4.3	Gènes H et Se.....	16
4.3.1	Le gène H (FUT1) .....	16
4.3.2	Le gène Se (FUT2) .....	17
5	Implications et applications des groupes sanguins ABO.....	17
5.1	Implications en clinique.....	17
5.1.1	Transfusion sanguine.....	17
5.1.2	Incompatibilité fœto-maternelle.....	18
5.1.3	Anémie hémolytique auto-immune.....	18
5.1.4	Transplantation d'organes.....	18
5.1.5	Autres pathologies.....	19
5.1.5.1	Paludisme.....	19
5.1.5.2	SARS-Cov-2.....	19
5.2	Application en hématologie.....	20

## **Chapitre II : Allo-immunisation fœto-maternelle dans le système ABO et Maladie hémolytique du nouveau-né**

### **Partie 1 : Physiopathologie de la AIFM dans le système ABO**

1.	Définitions. ....	21
1.1.	Allo-immunisation.....	21
1.2.	Allo-immunisation fœto-maternelle.....	21
1.3.	Maladie hémolytique du nouveau-né.....	21
2.	MHNN dans le système ABO.....	22
2.1.	Épidémiologie de la MHNN ABO.....	22

## Table des matières

---

2.2. Physiopathologie de la MHNN ABO.....	22
2.2.1. Circonstances anamnestiques.....	22
2.2.2. Mécanisme d'immunisation.....	22
2.2.3. Particularités de l'AIFM ABO.....	23
2.2.4. Facteurs influençant l'apparition des allo-anticorps.....	23
2.2.4.1.Facteurs immunologiques.....	24
2.2.4.2.Facteurs liés au risque infectieux.....	24
2.2.4.3.Facteurs liés au polymorphisme génétique.....	24
2.2.4.4.Autres facteurs impliqués.....	24
2.2.5. Mode d'action des allo-anticorps. ....	25
2.2.6. Devenir des allo-anticorps. ....	26
2.3. Conséquences pathologiques.....	26
2.3.1. Anémie hémolytique.....	26
2.3.2. Hépatosplénomégalie.....	27
2.3.3. Hyperbilirubinémie.....	27
2.3.3.1.Rappel sur la bilirubine. ....	27
2.3.3.2.Métabolisme de la bilirubine. ....	27
2.3.3.3.Interprétation des valeurs de bilirubinémie.....	28
2.3.3.4.Classification de l'hyperbilirubinémie.....	29
2.3.3.5.Facteurs de risques d'hyperbilirubinémie sévère.....	29
2.3.3.6.Ictère. ....	30
2.3.3.6.1. Définition. ....	30
2.3.3.6.2. Étiologie de l'ictère à bilirubine libre. ....	31
2.3.3.6.2.1.Ictère physiologique ou ictère simple. ....	31
2.3.3.6.2.2.Ictère au lait de mère. ....	31
2.3.3.6.2.3.Ictère hémolytique. ....	31
2.3.3.6.3. Toxicité. ....	32

### Partie 2 : Diagnostic de la MHNN-ABO

I. Diagnostic positif. ....	33
1. Dépistage anténatal de l'IFM ABO chez la mère.....	33
1.1. Anamnèse.....	33
1.2. Détermination systématique du groupe ABO et Rhésus.....	33

## Table des matières

---

2. En post-natal. ....	33
2.1. Diagnostic clinique de l'AIFM ABO chez le NN.....	33
2.2. Diagnostic biologique. ....	34
2.2.1. Bilan hématologique et biochimique chez le NN.....	34
2.2.1.1. Hémogramme. ....	34
2.2.1.1.1. Formule numération sanguine. ....	34
2.2.1.1.2. Frottis sanguin. ....	35
2.2.1.2. Biochimie. ....	35
2.2.1.2.1. Dosage de la bilirubine transcutanée.....	36
2.2.1.2.2. Dosage de la bilirubine plasmatique (Gold Standard).....	36
2.2.2. Bilan Immuno-Hématologique. ....	37
2.2.2.1. Chez le NN. ....	37
2.2.2.1.1. Groupage sanguin.....	37
2.2.2.1.2. Test direct à l'anti globuline (TDA). ....	37
2.2.2.1.3. Élu­tion. ....	38
2.2.2.2. Chez la mère. ....	38
2.2.2.2.1. Groupage sanguin. ....	38
2.2.2.2.2. Recherche des hémolysines Anti-A et Anti-B.....	38
2.2.2.2.3. Titrage des hémolysines Anti-A et Anti-B. ....	39
2.2.2.2.4. Recherche des agglutinines irrégulières (RAI). ....	39
II. Diagnostic différentiel. ....	39

### Partie 3 : Prise en charge de la MHNN-ABO

I. Moyens thérapeutiques.....	40
1. Photothérapie.....	40
1.1. Principe.....	40
1.2. Méthode.....	41
1.2.1. Photothérapie conventionnelle.....	41
1.2.2. Photothérapie intensive.....	42
1.3. Efficacité.....	43
1.4. Précautions.....	43
2. Exsanguino-transfusion.....	44
2.1. Principe.....	44

## Table des matières

---

2.2. Indication.....	45
2.3. Effets secondaires éventuels.....	46
3. Traitements médicamenteux.....	46
3.1. Inducteurs de la glycoronyl-transférase.....	46
3.1.1. Phénobarbital (GARDENAL®).....	46
3.1.2. Clofibrate (LIPAVLON®).....	46
3.2. Inhibiteurs de l'hème oxygénase.....	47
3.3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuse (IV) .....	47
4. Autres thérapeutiques.....	47
4.1. Alimentation et hydratation.....	47
4.2. Perfusion d'albumine.....	47
4.3. Correction de l'anémie.....	48
II. Surveillance du traitement.....	48

## Partie pratique

### Chapitre I : Matériels et méthodes

1. Type de l'étude.....	49
2. Lieu de l'étude.....	49
3. Période de l'étude.....	49
4. Population de l'étude.....	49
4.1. Critères d'inclusion.....	49
4.2. Critères de non-inclusion.....	49
5. Taille de l'échantillonnage.....	49
6. Moyens matériels.....	50
6.1. Non consommable.....	50
6.1.1. Appareillage.....	50
6.1.2. Autres.....	52
6.2. Consommable.....	52
6.3. Réactifs.....	52
7. Méthodologie de travail.....	55

## Table des matières

---

7.1. Phase pré-analytique.....	55
7.1.1. Fiche de renseignements.....	55
7.1.2. Prélèvements.....	55
7.1.3. Circuits des échantillons.....	55
7.1.4. Conservation et transport.....	55
7.1.5. Centrifugation.....	56
7.2. Phase analytique.....	56
7.2.1. Chez la mère.....	56
7.2.1.1. Groupage sanguin ABO RH1.....	56
7.2.1.1.1. Principe.....	56
7.2.1.1.2. Techniques.....	57
7.2.1.1.3. Résultats.....	57
7.2.1.2. Recherche du D faible (Du) .....	59
7.2.1.2.1. Principe.....	59
7.2.1.2.2. Techniques.....	59
7.2.1.2.3. Résultats.....	59
7.2.1.3. Détermination du phénotype Rhésus (C/c, E/e) et Kell.....	60
7.2.1.3.1. Principe.....	60
7.2.1.3.2. Techniques.....	60
7.2.1.3.3. Résultats.....	60
7.2.1.4. Recherche des hémolysines Anti-A et Anti-B.....	61
7.2.1.4.1. Principe.....	61
7.2.1.4.2. Technique.....	61
7.2.1.4.3. Résultats.....	62
7.2.1.5. Titrage des hémolysines Anti-A et Anti-B.....	63
7.2.1.5.1. Principe.....	63
7.2.1.5.2. Technique.....	63
7.2.1.5.3. Résultats.....	63
7.2.1.6. Recherche des agglutinines irrégulières (RAI) .....	64
7.2.1.6.1. Principe.....	64
7.2.1.6.2. Techniques.....	65
7.2.1.6.3. Résultats.....	65
7.2.2. Chez le nouveau-né.....	68

## Table des matières

---

7.2.2.1. Groupage ABO RH1.....	68
7.2.2.2. Recherche du D faible (Du) .....	68
7.2.2.3. Phénotype RH et Kell.....	68
7.2.2.4. Test de Coombs direct (TCD) .....	68
7.2.2.4.1. Principe.....	68
7.2.2.4.2. Techniques.....	68
7.2.2.4.3. Résultats.....	69
7.2.2.5. Test d'élution.....	69
7.2.2.5.1. Principe.....	69
7.2.2.5.2. Technique.....	69
7.3. Saisie et analyse des données.....	70

### Chapitre II : Résultats

I. Description de la population étudiée.....	71
1. Répartition des mères.....	71
1.1. Répartition selon les caractéristiques épidémiologiques.....	71
1.1.1. Répartition selon l'âge.....	71
1.1.2. Répartition selon la gestation.....	71
1.1.3. Répartition selon le nombre de grossesse.....	72
1.1.4. Répartition selon les pathologies associées à la grossesse.....	73
1.1.5. Répartition selon les antécédents obstétricaux.....	75
1.2. Répartition selon les caractéristiques immuno-hématologiques.....	77
1.2.1. Répartition selon le groupe sanguin ABO.....	77
1.2.2. Répartition selon le Rhésus D.....	78
1.2.3. Répartition selon le phénotype Rhésus.....	78
1.2.4. Répartition selon le système Kell.....	79
1.2.5. Répartition selon les résultats de la RAI.....	79
1.2.6. Répartition selon les résultats de la recherche des hémolysines.....	80
1.2.7. Répartition selon le titrage des hémolysines.....	81
1.3. Caractéristiques de la recherche d'hémolysines chez la population positive.....	81
1.3.1. Spécificité de l'anticorps.....	81
1.3.2. Intensité des hémolysines en croix.....	82

## Table des matières

---

1.3.3. Titre des hémolysines.....	83
1.3.4. Spécificité et titre de l'anticorps.....	83
2. Répartition des nouveau-nés.....	84
2.1.Répartition selon les caractéristiques épidémiologiques.....	84
2.1.1. Répartition selon le sexe.....	84
2.1.2. Répartition selon le terme.....	85
2.1.3. Répartition selon la durée d'hospitalisation.....	85
2.1.4. Répartition selon l'âge d'admission.....	86
2.2. Répartition selon les caractéristiques immuno-hématologiques.....	87
2.2.1. Répartition selon le groupe sanguin ABO.....	87
2.2.2. Répartition selon le rhésus D.....	88
2.2.3. Répartition selon le phénotype rhésus.....	88
2.2.4. Répartition selon le système Kell.....	89
2.2.5. Répartition selon les résultats du TCD.....	90
2.2.6. Répartition selon les résultats de l'élution.....	90
2.2.6.1.Répartition selon la positivité de l'élution.....	90
2.2.6.2.Répartition selon l'intensité de l'élution.....	91
2.3.Répartition selon les autres résultats biologiques.....	92
2.3.1. Taux de bilirubines.....	92
2.3.2. Taux d'hémoglobine.....	92
2.3.3. Taux de plaquettes.....	93
2.3.4. CRP.....	94
2.3.5. Score d'APGAR.....	94
2.4.Répartition selon la symptomatologie clinique.....	95
2.4.1. Pâleur cutanéomuqueuse.....	95
2.4.2. Hépatosplénomégalie.....	95
2.4.3. Répartition selon l'ictère.....	96
2.4.3.1.Selon l'intensité de l'ictère.....	96
2.4.3.2.Selon le délai d'apparition de l'ictère.....	96
2.4.3.3.Selon le mode d'installation de l'ictère.....	97
2.4.4. Évaluation de l'intensité de l'ictère.....	97
2.4.4.1.En fonction du terme du NN.....	97
2.4.4.2.En fonction du type d'allaitement.....	98

## Table des matières

---

2.4.4.3.En fonction de l'ATCD d'ictère dans la fratrie.....	98
2.5.Répartition selon les modalités de prise en charge.....	99
2.5.1. Photothérapie.....	99
2.5.2. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses Ig IV.....	99
2.5.3. Albumine.....	99
2.5.4. Transfusion isolée.....	100
2.5.5. Exsanguino-transfusion.....	100
1.6.Répartition selon l'évolution.....	101
II. Étude des corrélations entre l'intensité des hémolysines et d'autres paramètres.....	101
1. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et le degré de l'ictère.....	101
2. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et la gestation.....	102
3. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et le TCD.....	103
4. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et le test d'élution.....	103
5. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et les ATCD d'ictère dans la fratrie.....	104
III. Tableau récapitulatif.....	104
<b>Chapitre III : Discussion</b>	
Discussion.....	105
<b>Conclusion et recommandations</b> .....	112
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

## Liste des abréviations

---

**Aa** : Acide aminé

**AAP** : American academy of pediatrics.

**Ac** : Anticorps

**ADN** : Acide désoxyribo-nucléique

**Ag** : Antigène

**AGH** : Antiglobuline humaine

**AHAI** : Anémie Hémolytique Auto-immune

**AIFM** : Allo-immunisation foeto-maternelle

**APGAR** : Apparence, pouls, grimace, activité et respiration

**ATCD** : Antécédents

**BC** : Bilirubine conjuguée

**BD** : Bilirubine directe

**BNC** : Bilirubine non conjuguée

**BT** : Bilirubine totale

**BTC** :Bilirubinomètre transcutané

**BTS** : Bilirubine totale sanguine

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire Oran

**CRP** : C-ReactiveProtein.

**dl** : Décilitre

**EST** : Exsanguino-transfusion

**Fc** : Fragment cristallisable

**FNS** : Formule et numération sanguine

**FUT** :  $\alpha$ 1,2-Fucosyl Ttransférase

**g**: Gramme

**G6PD** : Glucose-6-phosphate-déshydrogénase

## Liste des abréviations

---

**Glc** : Glucose

**GR** : Globule rouge

**GS** : Groupe sanguin

**GT** : Glucosyl-transférase

**Hb** : Hémoglobine.

**HLA** : Humain leukocyteantigen

**HPMG** : Hépatomégalie

**HSM** : Hépatosplénomégalie

**IFM** : Incompatibilité fœto-maternelle

**IFME** : Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire

**Ig** : Immunoglobuline

**ISBT** : International Society of Blood Transfusion

**MHNN** : Maladie hémolytique du nouveau-né

**ml**: Millilitre

**Nac** : N-acétyl

**NN** : Nouveau-né

**PT** : Photothérapie

**PTC** : Photothérapie conventionnelle

**PTI** : Photothérapie intensive

**RAI** : Recherche d'agglutinines irrégulières

**Rh** : Rhésus

**SA** : Semaines d'aménorrhée

**TCD** : Test de coombs direct

**TDA** : Test direct à l'antiglobuline

**TO** : Tizi-Ouzou

**µl**: Microlitre

**VN** : Valeur normale

## Liste des tableaux

---

Tableau I : Les Ag et les Ac du système ABO.....	6
Tableau II : Ag et Ac naturels du système ABO tenant compte des Ag A1 et A2. ....	6
Tableau III : Caractéristiques sérologiques de certains phénotypes A ou B faibles .....	8
Tableau IV : Principaux génotypes du système ABO.....	15
Tableau V : Allo anticorps et risque de maladie hémolytique .....	26
Tableau VI : Profil de l'hémogramme chez le NN .....	35
Tableau VII : les profils de groupages ABO sur les deux épreuves sériques et globulaires....	58
Tableau VIII : Répartition des mères selon les différentes tranches d'âge .....	71
Tableau IX : Répartition des mères selon la gestation. ....	72
Tableau X : Répartition des mères selon le nombre de grossesses .....	72
Tableau XI : Répartition des mères selon les pathologies associées à la grossesse.....	73
Tableau XII : Répartition des mères selon le type de pathologies associées .....	74
Tableau XIII : Répartition des mères selon les antécédents obstétricaux. ....	75
Tableau XIV : Répartition des mères selon le type d'antécédent présent.....	76
Tableau XV : Répartition des mères selon le groupage ABO.....	77
Tableau XVI : Répartition des mères dans le système Rhésus .....	78
Tableau XVII : Répartition des mères selon le phénotype Rhésus .....	78
Tableau XVIII : Répartition des mères selon le système Kell .....	79
Tableau XIX : Répartition des mères selon la RAI.....	80
Tableau XX : Répartition selon la présence ou l'absence des hémolysines .....	80
Tableau XXI : Répartition des mères selon le tirage des hémolysines .....	81
Tableau XXII : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps. ....	82
Tableau XXIII : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps et le nombre de croix.....	82
Tableau XXIV : Répartition des hémolysines selon le titre et la spécificité de l'anticorps....	84
Tableau XXV : Répartition des nouveau-nés selon le sexe .....	84
Tableau XXVI : Répartition des nouveau-nés selon le terme .....	85
Tableau XXVII: Répartition selon la durée d'hospitalisation.....	86
Tableau XXVIII : Répartition selon l'âge d'admission .....	87
Tableau XXIX : Répartition des nouveau-nés selon le groupage ABO.....	87
Tableau XXX : Répartition des nouveau-nés selon le Rhésus D.....	88
Tableau XXXI : Répartition des nouveau-nés selon le phénotype Rhésus.....	89
Tableau XXXII : Répartition des nouveau-nés selon le système Kell.....	89
Tableau XXXIII : Répartition des nouveau-nés selon le TCD .....	90

## Liste des tableaux

---

Tableau XXXIV : Répartition des nouveau-nés selon la positivité d'élution.....	90
Tableau XXXV : Répartition des nouveau-nés selon l'intensité de l'élution .....	91
Tableau XXXVI : Répartition selon les taux de bilirubines .....	92
Tableau XXXVII : Répartition selon les taux d'hémoglobine.....	93
Tableau XXXVIII : Répartition selon les taux de plaquettes.....	93
Tableau XXXIX : Répartition selon les résultats de la CRP.....	94
Tableau XL : Répartition selon le score d'APGAR .....	94
Tableau XLI : Répartition selon la pâleur cutanéomuqueuse .....	95
Tableau XLII : Répartition selon l'hépatosplénomégalie .....	95
Tableau XLIII : Répartition des nouveau-nés selon l'intensité de l'ictère.....	96
Tableau XLIV : Répartition des nouveau-nés selon le délai d'apparition de l'ictère .....	96
Tableau XLV : Répartition des nouveau-nés selon le mode d'installation de l'ictère.....	97
Tableau XLVI : l'intensité de l'ictère en fonction du terme du NN .....	98
Tableau XLVII : l'intensité de l'ictère en fonction d'allaitement du nouveau-né .....	98
Tableau XLVIII : l'intensité de l'ictère en fonction de la fratrie .....	98
Tableau XLIX : Répartition des nouveau-nés selon l'évolution.....	101
Tableau L : L'intensité des hémolysines en fonction du degré de l'ictère.....	102
Tableau LI : l'intensité des hémolysines en fonction de la gestation.....	103
Tableau LII : l'intensité des hémolysines en fonction du TCD .....	103
Tableau LIII : l'intensité des hémolysines en fonction de l'élution.....	103
Tableau LIV : l'intensité des hémolysines en fonction d'ATCD de l'ictère.....	104
Tableau LV : Représentation de l'intensité des hémolysines en fonction de l'ictère et des examens biologiques (TCD et élution).....	104

## Liste des figures

---

Figure 1 : Les différents groupes sanguins ABO .....	5
Figure 2 : La différence structurale entre les phénotypes A1 et A2. ....	7
Figure 3 : schéma général de la biosynthèse des groupes sanguins ABO.....	12
Figure 4 : Organisation du gène ABO humain.....	14
Figure 5 : Les règles de compatibilité ABO.....	18
Figure 6 : Mécanisme d'action des anticorps anti-érythrocytaire .....	25
Figure 7 : Métabolisme de la bilirubine .....	28
Figure 8: Nomogramme du classement en percentile des bilirubines selon l'âge post natal chez des NN(>35 SA).....	29
Figure 9 : Principe du test direct à l'antiglobuline .....	38
Figure 10 : Principe de la photothérapie .....	40
Figure 11 : Mode d'action de la photothérapie .....	41
Figure 12 : Courbes d'indication de la photothérapie .....	41
Figure 13 : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie conventionnelle .....	42
Figure 14 : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie intensive .....	42
Figure 15 : Illustration schématique du principe de l'EST .....	45
Figure 16 : Indications de l'exsanguino-transfusion .....	45
Figure 17 : Centrifugeuse ROTOFIX 32A.....	50
Figure 18 : Centrifugeuse pour cartes gels .....	50
Figure 19: Incubateur (BIO-RAD).....	51
Figure 20 : Étuve à 56°C .....	51
Figure 21 : Bain-marie .....	51
Figure 22 : Suspension d'hématies préparées à 5 % .....	52
Figure 23 : Suspension d'hématies préparées à 10% .....	52
Figure 24 : Tampon LISS = ID-Diluant 2 .....	53
Figure 25 : Sérum tests.....	53
Figure 26 : Panel d'hématies neutres .....	54
Figure 27 : Panel d'hématies papainées .....	54
Figure 28 : Panel de 11 hématies neutres RAI (identification) .....	54
Figure 29 : Panel de 11 hématies papainées RAI (identification).....	54
Figure 30 : Méthode de groupage ABO sur microplaque .....	58
Figure 31 : Détermination du phénotype Rhésus et Kell sur carte gel.....	61
Figure 32 : Recherche des hémolysines .....	62
Figure 33 : Incubation des hémolysines .....	63

## Liste des figures

---

Figure 34 : Titre 2 des hémolysines .....	64
Figure 35 : Titre 4 des hémolysines .....	64
Figure 36 : Titre 8 des hémolysines .....	64
Figure 37 : Résultat de dépistage négatif .....	67
Figure 38 : Résultat de dépistage positif .....	67
Figure 39 : Test d'éluion chez le nouveau-né .....	70
Figure 40 : Répartition des mères selon les différentes tranches d'âge. ....	71
Figure 41 : Répartition des mères selon la gestation.....	72
Figure 42 : Répartition des mères selon le nombre de grossesses .....	73
Figure 43 : Répartition des mères selon les pathologies associées à la grossesse. ....	73
Figure 44 : Répartition des mères selon les pathologies associées .....	75
Figure 45 : Répartition des mères selon les antécédents obstétricaux. ....	76
Figure 46 : Répartition des mères selon le type d'antécédent présent. ....	77
Figure 47 : Répartition des mères selon le groupage ABO.....	77
Figure 48 : Répartition des mères dans le système Rhésus.....	78
Figure 49 : Répartition des mères selon le phénotype Rhésus.....	79
Figure 50 : Répartition des mères selon le système Kell. ....	79
Figure 51 : Répartition des mères selon la positivité de la RAI.....	80
Figure 52 : Répartition selon la présence ou l'absence des hémolysines.....	80
Figure 53 : Répartition des mères selon le titrage des hémolysines.....	81
Figure 54 : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps. ....	82
Figure 55 : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps et le nombre de croix. .....	83
Figure 56 : Répartition selon le titre des hémolysines. ....	83
Figure 57 : Répartition des hémolysines selon le titre et la spécificité de l' anticorps. ....	84
Figure 58 : Répartition des nouveau-nés selon le sexe. ....	85
Figure 59 : Répartition des nouveau-nés selon le terme. ....	85
Figure 60 : répartition des nouveau-nés selon la durée d'hospitalisation.....	86
Figure 61 : Répartition des nouveau-nés selon l'âge d'admission .....	87
Figure 62 : Répartition des NN selon le groupe ABO. ....	88
Figure 63 : Répartition des nouveau-nés selon le Rhésus D. ....	88
Figure 64 : Répartition des NN selon le phénotype Rhésus.....	89
Figure 65 : Répartition des NN selon le système kell. ....	89
Figure 66 : Répartition des NN selon les résultats du test de Coombs. ....	90

## Liste des figures

---

Figure 67 : Répartition des NN selon la positivité de l'élution.....	91
Figure 68 : Répartition des NN selon le nombre de croix du test d'élution.....	91
Figure 69 : Répartition selon les taux de bilirubines.....	92
Figure 70 : Répartition selon les taux d'hémoglobine. ....	93
Figure 71 : Répartition selon les taux de plaquettes.....	93
Figure 72 : Répartition selon les résultats de la CRP.....	94
Figure 73 : Répartition selon la pâleur cutanéomuqueuse. ....	95
Figure 74 : Répartition selon l'hépatosplénomégalie.....	95
Figure 75 : Répartition des NN selon l'intensité de l'ictère.....	96
Figure 76 : Répartition des NN selon le délai d'apparition de l'ictère. ....	97
Figure 77 : Répartition des NN selon le mode d'installation de l'ictère.....	97
Figure 78 : Représentation des types de photothérapies réalisées chez les NN.....	99
Figure 79 : Taux des NN ayant reçu des injections d'Ig.....	99
Figure 80 : Taux des NN ayant été perfusés en albumine.....	100
Figure 81 : Taux des NN ayant été transfusés.....	100
Figure 82 : Répartition des NN selon l'exsanguino-transfusion. ....	100
Figure 83 : Répartition des NN selon l'évolution. ....	101
Figure 84 : l'intensité des hémolysines en fonction du degré de l'ictère.....	102

# ***Introduction et Objectifs***

### *Introduction générale et problématique*

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. Le système de groupe sanguin ABO a été le premier découvert en 1900 par Karl Landsteiner. (1)

Il est caractérisé par la présence systématique dans le sérum de chaque individu, d'anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes (Ag) de groupes sanguins absents de la surface de ses hématies. (2)

Certains sujets peuvent développer des anticorps anti-A et/ou anti-B irréguliers dits immuns, de nature IgG par un mécanisme d'allo-immunisation ou d'hétéro-immunisation. Ils sont capables d'activer le complément et de provoquer une hémolyse d'où leur dénomination « hémolysines », chez la femme enceinte, ces dernières franchissent la barrière placentaire et peuvent induire une incompatibilité fœto-maternelle responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né. (2)

La connaissance des bases moléculaires du polymorphisme des groupes sanguins érythrocytaires a permis le développement de l'immuno-hématologie. (3)

Les IFME représentent un domaine de l'immuno-hématologie périnatale, elles se manifestent toujours après la naissance, mais parfois aussi pendant la grossesse, mobilisant donc les expertises biologiques, obstétricales, pédiatriques et transfusionnelles. (4)

L'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires, elle se manifeste presque exclusivement chez les nouveaux nés de groupes sanguins A ou B de mères de groupe O. Elle résulte d'un conflit immunologique entre un antigène érythrocytaire du nouveau-né et le système immunitaire de la mère, dû à la présence d'allo-anticorps de type IgG anti-A et anti-B d'origine maternelle en réaction avec des globules rouges fœtaux, responsables de l'hémolyse fœtale et néonatale.

Actuellement, les ictères néonataux par incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO sont d'observation courante dans les services de néonatalogie et de pédiatrie, cette IFM est présente dans 15 à 25% de l'ensemble des grossesses. L'atteinte est souvent bénigne, se manifestant par un ictère le plus souvent modéré. (5,6)

## Introduction générale et problématique

---

Le diagnostic biologique est un examen clé qui doit être évoqué après la naissance et repose sur un ensemble de tests immuno-hématologiques réalisés chez la mère et le nouveau-né : recherche et titrage des hémolysines chez la mère et le test de Coombs direct accompagné du test d'éluion chez le NN. (5,6)

Le traitement vise à prévenir le risque de toxicité neurologique relatif aux concentrations de bilirubine circulante, de ce fait, toute indication thérapeutique rationnelle ne peut être envisagée sans dosage de la bilirubine totale sanguine (BTS). La photothérapie constitue le traitement de 1ère intention, seule ou associée à d'autres moyens thérapeutiques. (7)

En règle générale, le diagnostic des incompatibilités fœto-maternelles dans le système ABO et le succès de leur prise en charge reposent sur un dialogue multidisciplinaire entre biologistes spécialistes de l'immuno-hématologie périnatale, obstétriciens et néonatalogistes. (8)

Il nous est apparu intéressant dans cette étude de nous pencher sur la problématique suivante : Quel est l'aspect clinico-biologique de la MHNN induite par IFM ABO chez les NN hospitalisés au niveau du service de néonatalogie du CHU NEDIR Mohamed TO ? Et quelles sont les éventuelles corrélations à établir entre les résultats des examens biologiques et les manifestations cliniques ?

## Objectifs

---

### ❖ Principal

- ✓ Étudier l'aspect clinique et Établir le diagnostic biologique des incompatibilités fœto-maternelles de la MHNN par IFM ABO chez les nouveau-nés au niveau du CHU NEDIR Mohamed TO.

### ❖ Secondaires.

- ✓ Déterminer les caractéristiques sociodémographiques et immuno-hématologiques des mères immunisées et de leurs nouveau-nés.
- ✓ Corréler l'intensité des hémolysines chez les mères immunisées dans le système ABO à l'intensité de l'ictère retrouvé chez les nouveau-nés.
- ✓ Déterminer la fréquence et le titre des hémolysines anti-A et anti-B chez les mères allo-immunisées.
- ✓ Évaluer l'efficacité de la prise en charge de la MHNN dans le système ABO chez les nouveau-nés.

# *Partie théorique*

# *Chapitre I*

*Rappels immuno-hématologiques*

### 1. Généralités sur le système ABO (ISBT 001)

#### 1.1. Historique

En 1616, Harvey met en évidence la circulation sanguine et le mouvement perpétuel du sang. Plus tard, Lower observe que le sang imbibé d'air après son passage dans les poumons redevient rouge mais l'explication de cette propriété de relâcher l'oxygène revient à Selye en 1967. Ce n'est qu'en 1900 que les groupes sanguins ABO sont reconnus par Karl Landsteiner. Ses recherches approfondies sur la sérologie, fondées sur un raisonnement scientifique simple mais solide, ont conduit à l'identification des principaux groupes sanguins : A, B et O.

En 1902, Decastello et Sturli ont découvert le quatrième groupe sanguin AB, qui est considéré comme étant le plus rare.

En 1930, Landsteiner est lauréat du prix Nobel de physiologie pour sa découverte des groupes sanguins humains. (9–11)

#### 1.2. Définition

Il existe actuellement 43 systèmes de groupes sanguins reconnus représentant plus de 345 antigènes érythrocytaires parmi lesquels le système ABO est le plus important en médecine transfusionnelle et en génétique des populations. (11,12)

Selon la nomenclature internationale le système ABO est le 001, ce dernier permet d'identifier quatre groupes sanguins en fonction de la présence ou de l'absence de deux antigènes, A et B, à la surface des globules rouges. Les êtres humains, selon qu'ils aient l'antigène A, l'antigène B ou aucun des deux, sont subdivisés en leurs groupes sanguins respectifs A, B, AB ou O.

Les anticorps anti-A ou anti-B sont des anticorps naturels de type IgM, acquis dès le premier jour de vie, en dehors d'un événement transfusionnel ou d'une grossesse. Lorsque les globules rouges n'expriment pas les antigènes A ou B, les individus développent des anticorps contre ces antigènes. (9–11,13)

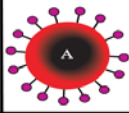
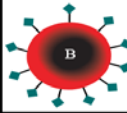
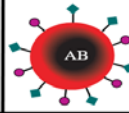
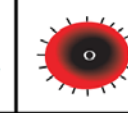






Les groupes sanguins				
	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	 Antigène A	 Antigène B	 Antigène A et B	Pas d'antigène

Figure 1 : Les différents groupes sanguins ABO

## 2. Aspects immunologiques

### 2.1. Antigènes

#### 2.1.1. Distribution

Les antigènes des groupes sanguins ABO ont une distribution ubiquitaire. Ils sont exprimés par les cellules sanguines circulantes : hématies, leucocytes et plaquettes. L'utilisation de diverses techniques (éluion, agglutination mixte, immunofluorescence...) a permis d'établir leur présence sur les cellules de plusieurs autres tissus, en particulier sur les cellules épithéliales et les cellules endothéliales vasculaires ainsi que dans les sécrétions (salive, sucs digestifs, sueur, larmes, urines, lait et sperme). Ils sont cependant absents sur le tissu conjonctif, le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien. (14,15)

#### 2.1.2. Phénotypes

##### 2.1.2.1. Phénotypes courants

Les phénotypes du système ABO sont définis par :

- ❖ Les antigènes présents sur les hématies : l'antigène A et l'antigène B, définissant ainsi 4 variétés de groupes :
  - Groupe A : Seul l'antigène A est présent sur les hématies;
  - Groupe B : Seul l'antigène B est présent sur les hématies;
  - Groupe AB : les deux antigènes A et B sont présents sur les hématies;
  - Groupe O : Aucun des deux antigènes A et B n'est présent sur les hématies. Il y a cependant présence en grande quantité de l'antigène H qui représente le Substrat antérieur non converti.

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

- ❖ Les Anticorps naturels présents dans le sérum de façon constante correspondant à l'Ag absent sur l'hématie.

Les quatre principaux phénotypes érythrocytaires ABO sont donc définis à la fois par l'antigène globulaire et l'anticorps sérique. (16)

**Tableau I :** Les Ag et les Ac du système ABO(16)

Antigènes (Globulaires)	Anticorps (Sériques)	Groupe
<b>A</b>	Anti-B	A
<b>B</b>	Anti-A	B
<b>Ni A, ni B</b>	Anti-A et anti-B	O
<b>A et B</b>	Absence	AB

En 1911, Von Dungern a mis en évidence les différences individuelles de l'antigène A, en subdivisant le groupe A en deux sous groupes A1 et A2 (et par conséquent 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 polyclonal. (1)

Cette distinction des hématies A1 et A2 permet d'aboutir ainsi aux six phénotypes courants : A1, A2, B, A1B, A2B et O, résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II :** Ag et Ac naturels du système ABO tenant compte des Ag A1 et A2. (16,17)

Phénotypes	Ag érythrocytaires	Ac sériques	Fréquences Algériennes (Pr Airèche)
<b>A1</b>	A1	Anti-B Anti-H (très rare)	33%
<b>A2</b>	A2	Anti-B Anti-A1(exceptionnel)	
<b>B</b>	B	Anti-A + Anti-A1	16%
<b>O</b>	Ni A ni B	Anti-A + Anti-A1 Anti-B + Anti-AB	45%
<b>A1B</b>	A1 et B	Anti-H (Très rare)	6%
<b>A2B</b>	A2 et B	Anti-A1 (25% des cas)	

### ❖ Différence entre A1 et A2

#### ➤ Différence quantitative

- Environ 80% des sujets porteurs de l'antigène A sont A1 et 20% sont A2.
- Le nombre de sites antigéniques A chez le sujet de phénotype A1 (1000000) est plus élevé que chez le sujet de phénotype A2 (200000), il en résulte des réactions plus intenses avec les hématies tests A1 qu'avec les hématies tests A2. (9)

#### ➤ Différence qualitative

- Les allèles A1 et A2 codent pour une enzyme appelée N-acétylgalactosaminotransférase. Chez les sujets de phénotype A2, l'antigène H persiste à la surface cellulaire, alors que chez les sujets de phénotype A1, l'enzyme est très active, et l'antigène H est complètement transformé et pas détectable. (18)

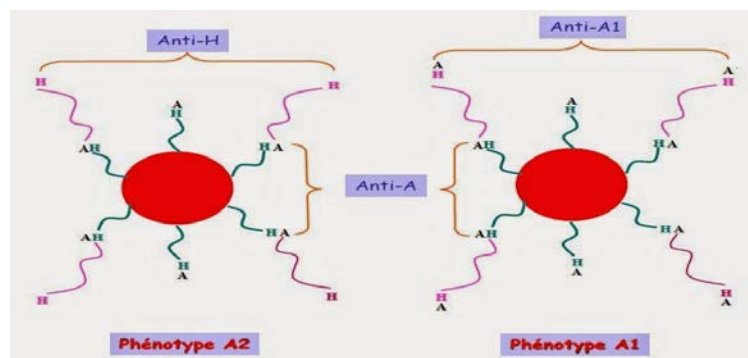


Figure 2 : La différence structurale entre les phénotypes A1 et A2. (19)

- ❖ Outre les phénotypes A1 et A2, On distingue un phénotype intermédiaire « **Aint** », ce dernier possède certaines des propriétés des A1 et autres des A2. (16)

### 2.1.2.2. Phénotypes faibles

Il existe de rares individus présentant des phénotypes qui se caractérisent par la faible expression antigénique A et B à la surface des hématies. On peut ainsi trouver dans le sérum de ces individus des agglutinines naturelles anti-A1 ou anti-B, cela peut être à l'origine des difficultés de groupage. (1,9,16)

Sur la base des réactions sérologiques, une classification a été établie. On y décrit les phénotypes suivants :

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

### 2.1.2.2.1. Phénotypes A faibles

**A<sub>3</sub>, A<sub>x</sub>, A<sub>end</sub>, A<sub>m</sub>, A<sub>y</sub>, A<sub>el</sub>** : ils ont une expression normale ou renforcée de l'antigène H, sauf le phénotype A<sub>y</sub> qui est probablement dû à une mutation homozygote indépendante du locus ABO. (1,9,16)

### 2.1.2.2.2. Phénotypes B faibles

**B<sub>3</sub>, B<sub>x</sub>, B<sub>m</sub>, B<sub>el</sub>** : cette classification n'est pas aussi simple que celle des A faible, en effet, ils sont moins fréquents car l'allèle B est plus rare que l'allèle A. (1,9,16)

**Tableau III** : Caractéristiques sérologiques de certains phénotypes A ou B faibles(9)

Phénotype	Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Anti-H	Hématie B	Hématie A <sub>1</sub>	Hématie A <sub>2</sub>
<b>A<sub>3</sub></b>	++/-	-	++/-	+++	+++	+ ou -	-
<b>A<sub>x</sub></b>	(+)	-	+	+++	+++	+	-
<b>A<sub>end</sub></b>	(+)/-	-	(+)/-	+++	+++	+ ou -	-
<b>A<sub>m</sub></b>	-	-	-	+++	+++	-	-
<b>A<sub>el</sub></b>	-	-	-	+++	+++	+++	++ ou -
<b>A<sub>y</sub></b>	-	-	-	+++	+++	-	-
<b>B<sub>3</sub></b>	-	++/-	++/-	+++	-	+++	++
<b>B<sub>x</sub></b>	-	(+)	(+)	+++	+ ou -	+++	++
<b>B<sub>el</sub></b>	-	-	-	+++	+ ou -	+++	++
<b>B<sub>m</sub></b>	-	-	-	+++	-	+++	++

++/- ou +/- = double population ; (+) = très faible agglutination.

### 2.1.2.3. Autres phénotypes

#### 2.1.2.3.1. Phénotype cis-AB

Les sujets de phénotype cis-AB se caractérisent par une dissémination inhabituelle des caractères A et B exprimés sur la membrane des globules rouges. Les caractères A et B ne sont pas transmis comme deux allèles distincts, mais comme un seul allèle appelé cis AB, un phénotype qui se produit très rarement.

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

---

Trois phénotypes majeurs ont été décrits : cis-A1B3, cis-A2B3 et cis-A2B, parmi lesquels le phénotype cis-A2B3 est le plus courant. (1,9)

### 2.1.2.3.2. Phénotypes B(A) et A(B)

Environ 1% des globules rouges des sujets B sont agglutinés par de puissants anticorps monoclonaux anti-A. Ce phénotype est appelé B(A).

Il existe un deuxième phénotype nommé A(B) dont les hématies s'agglutinent en présence de puissants anticorps monoclonaux anti-B. (1,9)

### 2.1.2.3.3. Phénotype B acquis

Retrouvé chez certains sujets du groupe A1 qui ont présenté un cancer colique associé à une infection causée par *Escherichia coli* produit une enzyme transformant le substrat de l'enzyme A en un substrat très proche du substrat de l'enzyme B. Ce phénomène ne dure que le temps de vie des érythrocytes ayant subi l'action de l'enzyme. (1,9)

### 2.1.2.3.4. Phénotype A acquis

Des hématies poly-agglutinables de type Tn dont le sucre immuno-dominant est le N-acétylgalactoside peuvent exprimer une antigénicité A. (1)

### 2.1.2.3.5. Phénotypes déficients en antigène H

Ils sont particuliers et présentent une certaine hétérogénéité. Le représentant le plus classique est le phénotype "Bombay" (décrit en Inde), il se caractérise par l'absence totale d'antigènes H et donc l'absence d'antigènes A et B à la surface des globules rouges.

Un autre phénotype peut avoir des traces d'antigène H et selon le génotype ABO, peut avoir de petites quantités d'antigènes A et/ou B à la surface des globules rouges, c'est le phénotype "H faible" (décrit en Europe). (1,9)

## 2.2. Anticorps

Les anticorps reconnaissant les antigènes de groupes sanguins peuvent être des allo-anticorps, des hétéro-anticorps ou même des auto-anticorps.(20)

### 2.2.1. Anticorps naturels

Ces anticorps sont essentiellement de nature IgM, mais peuvent être aussi des IgG ou des IgA. Leur optimum thermique est à +4°C. Ils sont thermolabiles et spontanément agglutinants en

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

---

milieu salin. Ils sont dépourvus de pouvoir hémolysant et peuvent être neutralisés par des substances de groupes A ou B solubles. Leur apparition se fait entre le 3ème et le 6ème mois de vie pour atteindre une concentration maximale vers l'âge de 10 ans. Certaines pathologies (Waldenström, LLC) abaissent la concentration de ces derniers tandis que d'autres (AHAI, cirrhose éthylique) l'augmentent. (9,21)

❖ Il en existe 2 types :

### 2.2.1.1. Anticorps naturels réguliers

Ces Anticorps sont dirigés contre les Antigènes du système ABO, ils existent de façon permanente chez tout individu adulte dépourvu de l'antigène correspondant, en dehors de toute stimulation antigénique. Ils sont produits lors de la petite enfance en réponse à des stimulations immunologiques environnementales et aux antigènes A ou B exprimés par les bactéries de la flore intestinale. (9,18)

Trois spécificités existent : les anti-A du sujet B, les anti-B du sujet A, les individus de groupe O produisent à la fois des anti-A et des anti-B. Les personnes de groupe AB ne possèdent pas d'anticorps naturels dans le système ABO.

Sur le plan clinique, les anticorps naturels anti-A et anti-B sont capables d'induire une réaction d'hémolyse massive souvent mortelle. (9,18)

### 2.2.1.2. Anticorps naturels irréguliers

- **L'anti A1**: présent chez les sujets A2 et chez les sujets A2B;
- **L'anti-H** : présent chez les sujets A1 et chez les sujets A1B. (9)

### 2.2.2. Anticorps immuns

Les anticorps immuns apparaissent sous l'influence de :

- **L'hétéro-immunisation (dans 95% des cas)**: c'est le cas des vaccinations, sérothérapies (anatoxine diphtérique ou tétanique) ou encore certains produits médicamenteux.
- **L'allo-immunisation (dans 5% des cas)**: lors de grossesses ABO incompatibles ou exceptionnellement lors des transfusions incompatibles. (9,21,22)

L'incidence d'apparition des allo-anticorps est influencée par des facteurs génétiques. Une étude a démontré que cette apparition est plus fréquente chez les femmes et les sujets

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

---

cirrhotiques. Ces anticorps irréguliers sont également appelés hémolysines en raison de leur fort pouvoir hémolysant capables d'activer la cascade du complément.

Ce sont des anticorps inconstants de classe IgG, acquis, thermorésistants et actifs à 37°. Ils sont dépourvus de pouvoir agglutinant en milieu salin et peuvent franchir la barrière fœto-placentaire et donc sont impliqués dans la maladie hémolytique du nouveau-né induite par incompatibilité fœto-maternelle. (9,21,22)

### 2.2.3. Auto-anticorps

Les auto-anticorps du système ABO semblent similaires, en termes de réactions et de manifestations cliniques, aux auto-anticorps en général, ces derniers sont de nature IgM et provoquent des maladies hémolytiques graves telles que la maladie des agglutinines froides. Ils peuvent être retrouvés après une infection et n'être que transitoires ou, au contraire, permanents c'est notamment le cas des maladies auto-immunes. Les auto-anticorps n'ont aucune incidence fœtale, mais entraînent des difficultés de recherche (en masquant la présence d'allo-AC) et d'identification. (9,23,24)

## 3. Aspects biochimiques

### 3.1. Nature biochimique des antigènes ABH

Les déterminants antigéniques A, B et H sont de nature glucidique, ce sont des structures oligo-saccharidiques qui peuvent être reliées soit à des protéines (glycoprotéines) ou à des lipides (glycosphingolipides).

Au niveau du globule rouge, ils sont essentiellement exprimés sur la bande 3, la bande 4.5 et la glycoprotéine RHAG (Rh associated glycoprotein) mais ils sont absents de la glycophorine A. (1)

### 3.2. Produits des gènes ABH

Les produits primaires des gènes ABH sont des glycosyltransférases. Ces enzymes transmembranaires ont une structure identique composée d'une partie amino-terminale transmembranaire hydrophobe et une partie extra-membranaire C-terminale où se loge l'activité catalytique. (25,26)

- Le gène H code pour l'enzyme  $\alpha$  1-2 fucosyl transférase.
- Le gène A code pour l'enzyme  $\alpha$  1-3 N-acétylgalactosamyl transférase.
- Le gène B code pour l'enzyme  $\alpha$  1-3 D-galactosyltransférase. (26)

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

Les antigènes A et B sont obtenus sous l'action de ces enzymes sur les déterminants H, qui sont des substrats précurseurs pour leurs actions.

❖ On distingue 6 types de précurseurs

- Type 1 : Gal $\beta$ 1-3GlcNac $\beta$ 1-R,
- Type 2 : Gal $\beta$ 1-4GlcNac $\beta$ 1-R.
- Type 3 : Gal $\beta$ 1-3GalNac $\alpha$ 1-R.
- Type 4 : Gal $\beta$ 1-3GalNac $\beta$ 1-R.
- Type 5 : Gal $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-R.
- Type 6 : Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-R. (27)

### 3.3.Biosynthèse

La biosynthèse des antigènes ABH est contrôlée par deux gènes distincts en fonction de la localisation tissulaire : FUT1 (allèles H/h) et FUT2 (allèles Se/se).

Ces deux gènes sont localisés sur le bras long du chromosome 19 (19q 13.3) sur les loci H et Se respectivement. Ils codent pour une enzyme identique la  $\alpha$  (1,2) fucosyltransférase qui possède des substrats spécifiques pour synthétiser l'antigène H, précurseur indispensable à la synthèse des antigènes A et B.

L'enzyme codée par le locus H (FUT 1) agit exclusivement sur le substrat de type 2 (Gal $\beta$ 1  $\rightarrow$  4 GlcNac), tandis que l'enzyme codée par le locus Se agit sur les substrats de type 1 (Gal $\beta$ 1  $\rightarrow$  3GlcNac) et de type 2 (Gal $\beta$ 1  $\rightarrow$  4GlcNac). (28)

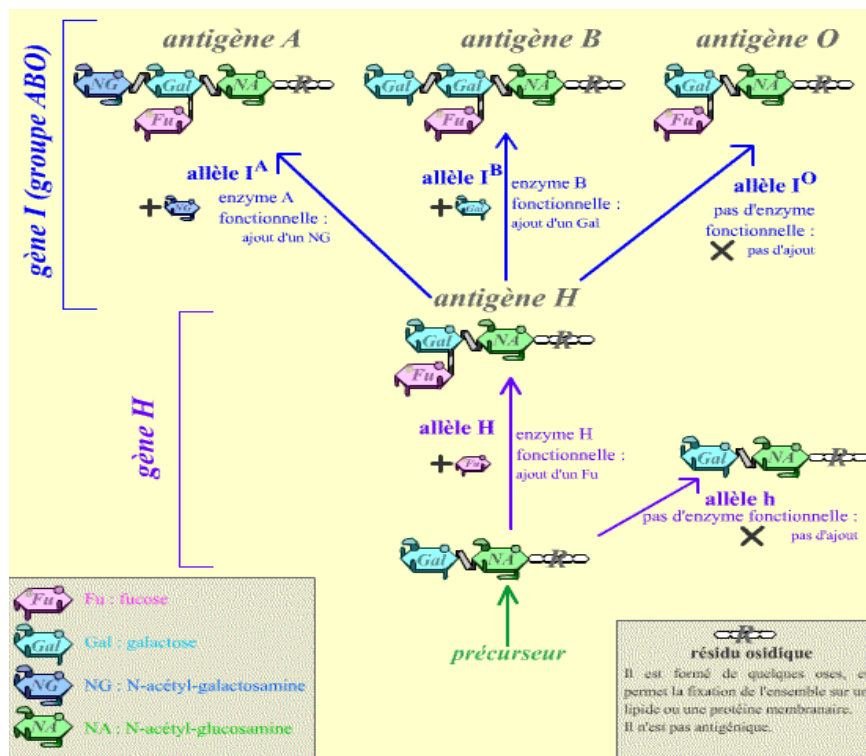


Figure 3 : schéma général de la biosynthèse des groupes sanguins ABO(27)

### 3.3.1. Dans les érythrocytes

Les déterminants A, B et H sont des oligosaccharides de type 2 qui s'expriment en petites quantités sur les chaînes de type 4 situées sur des glycolipides. Leur synthèse se fait au niveau du réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi. Ce processus comporte trois étapes(1) :

- **L'initiation** : elle est représentée par la fixation d'un monosaccharide sur la molécule protéique par deux types de liaisons :
  - La liaison N-glycosidique via la fixation d'un N-acétyl-glucosamine (GlcNac) sur une asparagine (acide aminé).
  - La liaison O-glycosidique via la fixation d'un N-acétyl-galactosamine (GalNac) sur une sérine ou une thréonine.
- **L'élongation** : elle est caractérisée par l'adjonction successive et répétée du motif :  
Gal  $\beta$ 1  $\rightarrow$ 4 GlcNAc $\beta$ 1  $\rightarrow$ 3.
- **La terminaison** : elle est représentée par l'addition des sucres terminaux spécifiques des antigènes A, B et H sur la partie périphérique de ces chaînes qui est constituée de précurseurs disaccharidiques. (1)

L'étape subterminale est caractérisée par l'ajout d'un fucose sur ces précurseurs aboutissant à la formation de l'antigène H de type 2, 3 ou 4 selon le disaccharide de base. (29)

❖ Cette biosynthèse est poursuivie en fonction du génotype ABO de l'individu :

- **L'allèle A** : code pour une glycosyl-transférase qui produit l'antigène A, cette enzyme fixe une N-acétyl-D-galactosamine sur la substance H. (25,30)

Les sujets de phénotype A1 ont une enzyme très active, l'Ag H est totalement masqué et ne peut pas être détecté. Les sujets de phénotype A2 ont au contraire une enzyme moins active et l'Ag H persiste à la surface cellulaire. (31)

- **L'allèle B** : code pour une glycosyl-transférase qui produit l'antigène B, cette enzyme fixe un D-galactose sur la substance H.
- **L'allèle O** : code pour une enzyme non fonctionnelle, par conséquent, aucun antigène A ou B n'est produit, laissant le précurseur sous-jacent (l'antigène H) inchangé. (25,30)

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

### 3.3.2. Dans les sécrétions

Les antigènes A, B et H sont répartis sous forme soluble dans la plupart des muqueuses du tube digestif, du tractus génito-urinaire, respiratoire ainsi que dans les larmes et le lait maternel. La quantité de sécrétion de ces substances est variable d'une personne à une autre.

La production des antigènes A, B et H est un caractère génétiquement transmis et il ne dépend pas du locus ABH; ainsi les gènes de ce locus contrôlent la synthèse des antigènes A et/ou B à partir de l'antigène H.

80% des individus possèdent l'allèle "Se", ils sont alors appelés "sécréteurs", et 20% des individus ont l'allèle "se" qui est inactif et sont dits alors "non sécréteurs". (1,27)

### 3.3.3. Dans le plasma

Peu importe le statut sécréteur de l'individu, les antigènes ABH portés sur les glycoprotéines et les glycosphingolipides sont présents dans le plasma.

Si l'individu est sécréteur, la synthèse se fait à partir de précurseurs de type 1 et 2 sous contrôle de l'allèle "Se", par contre, si l'individu est non sécréteur, l'allèle est absent et la synthèse se fera à partir de précurseur de type 2 seulement. (1,27)

## 4. Aspects génétiques

### 4.1. Gène ABO

Les bases génétiques moléculaires du système des groupes sanguins ABO ont été élucidées en 1990. (32)

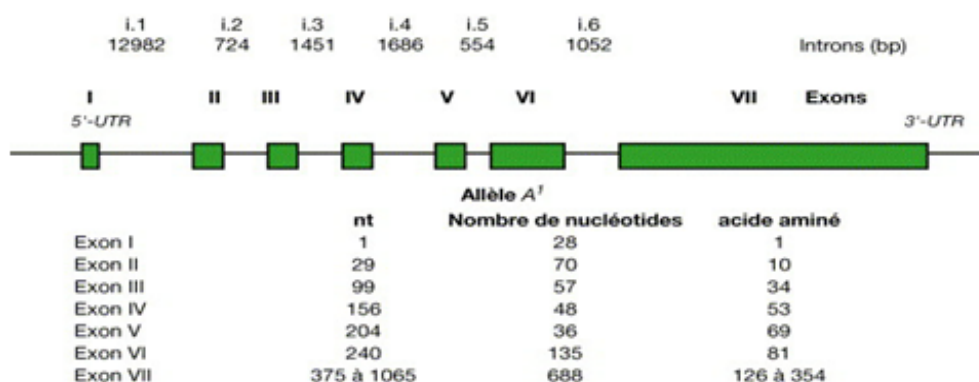


Figure 4 : Organisation du gène ABO humain(1)

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

Le gène qui code pour la synthèse des antigènes du système sanguin ABO est situé sur le chromosome n° 9, en position 9q34. Trois allèles ABO\*A ABO\*B ABO\*O correspondent aux trois groupes sanguins A, B, O. (33,34)

- ✓ **L'allèle A** code pour une enzyme, la glycosyl-transférase, qui ajoute un groupement N-acétyl-galactosamine, produisant l'oligosaccharide de type A.  
L'enzyme A est une protéine transmembranaire typique (type II) constituée d'une courte queue cytoplasmique amino-terminale, une région de séquence transmembranaire hydrophobe d'environ 15 à 20 acides aminés, une région de la tige, et une grande région C-terminale avec l'activité catalytique/enzymatique. (35)
- ✓ **L'allèle B** code pour une glycosyl-transférase qui fixe un résidu galactose sur la substance H et forme l'oligosaccharide de type B.
- ✓ **L'allèle O** produit une protéine inactive qui ne peut modifier la substance H. (34)

Pour que la synthèse de l'antigène A/B se produise, un précurseur appelé l'antigène H doit être présent. Dans les globules rouges, l'enzyme qui synthétise l'antigène H est codée par le locus H (FUT1). Dans la salive et les autres sécrétions corporelles, cette enzyme est codée par le locus Se (FUT2).

La région codante du gène ABO comprend 7 exons qui s'étendent sur 19,5 kb, les exons 6 et 7 codent pour 77% du total de la région codante et 91% du domaine catalytique de la glycosyl-transférase ABO. L'exon 7 est le plus grand et contient la majeure partie de la séquence codante. L'exon 6 contient la délétion qui se trouve dans la plupart des allèles O et entraîne une perte d'activité enzymatique. (30)

La transmission héréditaire est Mendélienne : A et B sont codominants car pouvant s'exprimer simultanément si l'un et l'autre sont présents, O est récessif et A1 domine A2. (36)

**Tableau IV** : Principaux génotypes du système ABO(28)

Groupe	Génotype
<b>A1</b>	A1/O ; A1/A1 ; A1/A2
<b>A2</b>	A2/O ; A2/A2
<b>B</b>	B/O ; B/B
<b>A1B</b>	A1/B

A2B	A2/B
O	O/O

### 4.2. Bases moléculaires du polymorphisme des groupes sanguins

Les produits des allèles A et B diffèrent par quatre substitutions d'acides aminés : Arg176Gly, Gly235Ser, Leu266Met et Gly268Ala. Les acides aminés aux positions 266 et 268 sont les plus importants pour déterminer si le produit du gène est une A-transférase ou une B-transférase. (37)

L'allèle A2 (A201) possède essentiellement la même séquence que l'allèle A1 (A101), à l'exception d'une délétion d'un seul nucléotide dans le codon précédant le codon d'arrêt de la traduction. La séquence de l'allèle O le plus courant (O01) est identique à celle de la séquence A, à l'exception de la délétion d'un seul nucléotide dans l'exon 6. Cette délétion de nucléotide est responsable d'un décalage du cadre de lecture générant un signal d'arrêt de la traduction au codon 117. (37)

L'allèle cis-AB : La transmission d'un seul allèle "cis-AB" évoque l'existence d'une seule enzyme hybride (substitution d'un aa de l'enzyme A par un aa de l'enzyme B : Gly268Ala ou substitution d'un aa de l'enzyme B par un aa de l'enzyme A : Met266Leu). (1)

La connaissance des bases moléculaires des polymorphismes du groupe sanguin permet de prédire le phénotype du groupe sanguin à partir de l'ADN génomique avec un haut degré de précision. (37)

### 4.3. Gènes H et Se

#### 4.3.1. Gène H (FUT1)

Le locus H se situe sur le chromosome 19 en position 19q13.3, il contient 3 exons s'étendant sur environ 5 kb d'ADN génomique. Il code une fucosyl-transférase qui produit l'antigène H se trouvant sur les globules rouges. (30,38)

Les individus homozygotes pour les allèles nuls à ce locus (h/h) ne produisent pas l'antigène H et ne peuvent donc produire ni l'antigène A ni l'antigène B, le groupage sanguin donne un groupe O mais le sérum de ces individus contient en plus des anti-A et anti-B un puissant anticorps naturel l'anti-H. Ce phénotype est appelé Bombay, ce dernier est extrêmement rare

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

---

et dangereux en transfusion sanguine incompatible. Les patients le possédant ne peuvent être transfusés qu'avec des hématies Bombay. (30,38)

### 4.3.2. Gène Se (FUT2)

Le locus Se est situé sur le chromosome 19 en position 19q13.3. Il contient deux exons qui s'étendent sur plus de 25 kb d'ADN génomique. Il code une fucosyltransférase spécifique exprimée dans l'épithélium des tissus sécrétoires et qui catalyse la production de l'antigène H dans les sécrétions corporelles.(30)

- ✓ Les individus dits **“Sécréteurs”** ont au moins une copie du gène Se qui code pour une enzyme fonctionnelle, leur génotype est soit (Se/Se) ou (Se/se), ils sécrètent l'antigène H qui, selon leur génotype ABO, est ensuite transformé en antigène A et/ou B.
- ✓ Les dits **“Non Sécréteurs”** sont homozygotes pour les allèles nuls à ce locus (se/se), ils sont incapables de produire une forme soluble de l'antigène H et ne produisent donc pas les antigènes A et B. (30)

## 5. Implications et applications des groupes sanguins ABO

### 5.1.Implications en clinique

#### 5.1.1. Transfusion sanguine

Le système ABO représente une barrière immunologique naturelle fondamentale à la transfusion sanguine, c'est pour cela qu'il est indispensable de respecter rigoureusement les règles de compatibilité entre les individus.

Le principe de la sécurité transfusionnelle repose sur l'éviction de la rencontre de l'antigène avec son anticorps spécifique, celle-ci représente une incompatibilité qui pourra engendrer un accident hémolytique, soit par destruction rapide des hématies dans les vaisseaux (hémolyse intra-vasculaire), soit par une phagocytose au sein du système réticulo-endothélial (hémolyse extravasculaire).

Dans la majorité des cas, ce sont les anticorps naturels anti-A et anti-B du receveur qui risquent d'engendrer ce conflit immunologique avec les antigènes portés à la surface des hématies du donneur. (39)

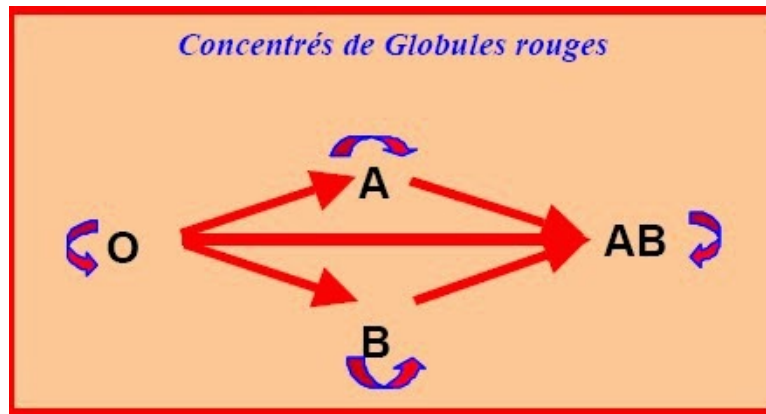


Figure 5 : Les règles de compatibilité ABO

### 5.1.2. Incompatibilité fœto-maternelle

L'incompatibilité fœto-maternelle est due au passage transplacentaire d'anticorps maternels d'origine immune de type IgG, mais n'entraîne qu'exceptionnellement une atteinte hémolytique in utero. Cependant, elle peut être la cause majeure de la maladie hémolytique néonatale qui se manifeste par diverses formes cliniques, allant d'une anémie avec hyperbilirubinémie néonatale modérée (bilirubine libre) à une atteinte fœtale majeure avec risque de mort in utero par anasarque fœto-placentaire nécessitant une prise en charge précoce et adaptée par mise sous photothérapie intensive, en tenant compte des facteurs de risque et veillant à l'instauration d'une surveillance clinique adéquate. (40–42)

### 5.1.3. Anémie hémolytique auto-immune

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) se manifestent par une hémolyse liée à la présence d'auto-anticorps (auto-anti-A ou auto-anti-B) dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges, ce qui entraîne leur destruction et la diminution de leur durée de vie, elles peuvent affecter toute tranche d'âge avec une discrète prédominance féminine.(43–45)

On peut distinguer plusieurs catégories d'AHAI

- AHAI à auto-anticorps chauds(IgG): responsables de 60 à 80% de l'ensemble des AHAI;
- AHAI à auto-anticorps froids(IgM) : appelées aussi la maladie à agglutinines froides ;
- AHAI à auto-anticorps mixtes : Présence simultanée d'auto-anticorps chauds et d'agglutinines froides. (43–45)

### 5.1.4. Transplantation d'organes

Le système ABO est impliqué dans la greffe d'organes en raison du caractère ubiquitaire de ses antigènes. Ils ne sont pas spécifiques des érythrocytes uniquement mais sont aussi présents

## Partie théorique Chapitre I : Rappels immuno-hématologiques

---

sur de nombreuses cellules de l'organisme comme les cellules biliaires, acineuses pancréatiques, rénales et épidermiques; ce qui exige strictement le respect de la compatibilité entre le donneur et le receveur dans le cas des transplantations cardiaques, hépatiques et rénales, cependant, le statut immunogénétique ABO n'est pas requis lors de la greffe de la moelle hématopoïétique, de l'os et de la cornée. L'existence des phénomènes d'incompatibilité ABO greffon-hôte crée des obstacles limitant la transplantation. (39,46,47)

### 5.1.5. Autres pathologies

#### 5.1.5.1. Paludisme

Des études ont montré l'existence d'un impact des groupes sanguins ABO sur le paludisme à *Plasmodium falciparum*, il a été établi que les sujets du groupe sanguin O sont relativement résistants aux maladies graves provoquées par une atteinte à *Plasmodium falciparum*. En effet, la formation des rosettes dans les érythrocytes parasités est plus facile avec les globules rouges des groupes sanguins A, B et AB qu'avec le groupe sanguin O. Il est à noter que cette formation est associée à la gravité de la forme clinique de la maladie en bloquant le flux sanguin et en entraînant une anoxie et des dommages tissulaires, ce qui peut déclencher des lésions cérébrales pouvant aboutir au décès (paludisme cérébral). (48,49)

#### 5.1.5.2. SARS-Cov-2

La pandémie de la COVID-19 causée par le coronavirus engendrant une maladie aiguë sévère du système respiratoire est considérée comme une véritable catastrophe qui a submergé le système de santé au niveau mondial.

Des études ont suggéré l'influence des groupes sanguins ABO sur la susceptibilité d'un individu à attraper cette infection et développer des formes sévères. Les résultats ont montré que les individus du groupe O sont mieux protégés contre le SARS-CoV-2, et ceux du groupe A sont plus prédisposés à être atteints. L'interaction entre les groupes sanguins et l'infection par le SARS-CoV-2 est supposée être le résultat d'anticorps naturels dirigés contre les antigènes ABO qui peuvent agir dans le cadre de réaction immunitaire innée afin de neutraliser les particules virales. Alternativement, les antigènes des groupes sanguins pourraient jouer le rôle de récepteurs supplémentaires pour le virus et les sujets capables d'exprimer ces antigènes sur les cellules épithéliales nommées sécrétrices, auraient par conséquent une forte tendance à être infectés par le SARS-CoV-2. (50)

### 5.2. Application du système ABO en hémotypologie

L'anthropologie biologique trouve son intérêt dans l'étude des systèmes sanguins en considérant les variations génétiques et polymorphismes que connaissent les groupes sanguins érythrocytaires et leur distribution originale, non superposable, à l'intérieur de l'espèce humaine. La fréquence relative de chaque polymorphisme dans les quatre coins du monde permet ainsi la connaissance des processus migratoires anciens.(51,52)

Certains auteurs ont lié la distribution mondiale du polymorphisme du système ABO à de grandes épidémies et à certaines maladies infectieuses. L'exemple du choléra et de la diarrhée infantile causées par des souches bactériennes d'*Escherichia coli* qui favoriseraient les individus de groupe O. La tuberculose pulmonaire et l'ulcère gastrique et duodénale qui seraient plus virulents pour des sujets A que des sujets O. (51,52)

# ***Chapitre II***

*Allo-immunisation  
fœto-maternelle dans  
le système ABO et  
Maladie hémolytique  
du nouveau-né*

# *Partie 1*

*Physiopathologie de  
l'AIFM dans le système  
ABO*

## **1. Définitions**

### **1.1. Allo-immunisation**

L'allo-immunisation est le développement d'anticorps contre des antigènes provenant d'un membre différent de la même espèce. Cette réponse immunitaire chez les femmes exposées à des antigènes de globules rouges non compatibles, peut provoquer une AIFM. (53)

### **1.2. Allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire**

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les érythrocytes du fœtus et hérités du père. Le transfert placentaire et la fixation des anticorps sur les cibles antigéniques érythrocytaires fœtales provoquent une hémolyse chez le fœtus et le nouveau-né. (42)

De nombreux antigènes de groupes sanguins sont impliqués dans les incompatibilités fœto-maternelles, environ 100 sont répertoriés parmi les 345 antigènes déjà existants. (12)

Le pouvoir immunogène des antigènes érythrocytaires varie d'un système de groupe sanguin à un autre, et d'un antigène à un autre au sein d'un même système de groupe sanguin. (54)

L'antigène RH1 (l'Ag D) est le plus immunogène des antigènes érythrocytaires et était à l'origine de la majorité des incompatibilités fœto-maternelles avant l'introduction de l'immunoprophylaxie anti-RH1.

Les autres antigènes du système rhésus RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) et RH5 (C) ainsi que les antigènes des systèmes KEL, FY, JK et MNS sont également impliqués. (55)

Ils sont classés selon l'ordre de leur immunogénicité ainsi : D > K1 > c > E > Fya > Jka > C > e > S > s. (56)

Les antigènes A et B du système ABO sont incriminés dans l'AIFM et peuvent engendrer la maladie hémolytique du nouveau-né. (55)

### **1.3. Maladie hémolytique du nouveau-né**

La maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) est une affection dans laquelle le passage transplacentaire d'anticorps maternels entraîne une hémolyse immunologique des globules rouges du nouveau-né. Les anticorps impliqués peuvent être immuns se développant à la suite d'un événement sensibilisant comme une transfusion ou une grossesse. Le processus hémolytique peut entraîner une anémie, une hyperbilirubinémie, ou les deux, et affecte ainsi la morbidité et la mortalité néonatales. (57)

### 2. MHNN dans le système ABO

#### 2.1.Épidémiologie de la MHNN ABO

En général, 15 à 25% de l'ensemble des grossesses sont ABO incompatibles, mais l'AIFM-ABO est limitée à environ 1% de ces femmes de groupe O qui ont des anticorps IgG anténataux élevés. L'hémolyse due à l'anticorps anti-A est plus fréquente (1 naissance sur 150) que celle due à l'anticorps anti-B. Les NN affectés seront généralement positifs au TDA mais, contrairement au tableau clinique des anticorps anti-RH, la MHNN anti-A et anti-B se traduit généralement par une hyperbilirubinémie sans anémie néonatale significative.(58,59)

La MHNN-ABO sévère est relativement rare, des degrés mineurs de destruction des globules rouges sont fréquents, comme en témoigne l'incidence de la jaunisse néonatale et la légère baisse de l'hémoglobine chez les nouveau-nés ABO incompatibles par rapport aux nouveau-nés ABO compatibles. (58,59)

#### 2.2.Physiopathologie de la MHNN ABO

##### 2.2.1. Circonstances anamnestiques

L'incompatibilité ABO survient essentiellement chez des mères de groupe sanguin O donnant naissance à des nouveau-nés de groupe sanguin A ou B et est très rarement observée chez des mères de groupe sanguin A2 ayant des enfants de groupe B. (60)

La MHNN par IFM ABO se développe aussi bien chez des nouveau-nés de mères primipares que chez ceux de mères multipares et peut s'aggraver au cours des grossesses ultérieures.

Cela résulte du développement maternel d'anticorps immuns anti-A ou anti-B de nature IgG appelés aussi hémolysines, ces derniers possèdent un optimum d'activité à 37°C et un pouvoir fortement hémolysant qui déclenche la cascade complète du complément chez le NN. (61)

Elle est généralement d'apparition précoce, l'ictère survient après 48 heures de la période néonatale, contrairement à l'incompatibilité rhésus qui survient dès le 1er jour et jamais à la première grossesse, sauf si antécédent de transfusion incompatible. (62)

##### 2.2.2. Mécanisme d'immunisation

Le développement des anticorps immuns anti-A ou anti-B dans le sang maternel apparaît suite à deux mécanismes différents:

- **Hétéro-immunisation** : dans la plupart des cas par antigénémie croisée avec des antigènes A ou B très répandus dans la nature en dehors de l'espèce humaine, entraînée par une infection,

une vaccination, une sérothérapie, des tissus animaux (porc, cheval), des micro-organismes ou des bactéries (colibacille). (60,63)

- **Allo-immunisation** : Elle survient à l'occasion d'immunisation par de petites quantités de sang incompatible lors de la grossesse par passage transplacentaire ou par transfusion incompatible.(60)

### ➤ **Induction de l'incompatibilité fœto-maternelle :**

Pour induire une IFM, les anticorps doivent présenter les caractéristiques suivantes :

- Être de nature IgG, les seuls ayant la capacité de franchir la barrière fœto-placentaire.
- Avoir une concentration circulante suffisamment élevée chez la mère.
- Avoir une affinité suffisante pour l'antigène.
- Être capables d'activer les récepteurs Fc $\gamma$ R des macrophages par leurs régions Fc. (64)

### **2.2.3. Particularités de l'AIFM ABO**

- L'immunisation ABO se manifeste le plus souvent chez le premier enfant suite à la persistance des anticorps immuns anti-A et anti-B dans la circulation sanguine. (63,65)
- La gravité de l'incompatibilité ABO est moindre que celle du système rhésus en raison de :
  - ✓ La faible expression antigénique A et B sur la surface des hématies fœtales.
  - ✓ La présence des antigènes ABH sur toutes les cellules de l'organisme contrairement aux antigènes rhésus qui sont de localisation exclusive sur les hématies.
  - ✓ Les anticorps sont de nature IgG et IgM. (66)
- L'incompatibilité ABO ne donne pas d'atteinte fœtale sévère, il n'y a pas d'indication d'accouchement prématuré, le risque de mort fœtale est absent, mais elle donne lieu à une atteinte néonatale caractérisée essentiellement par l'apparition d'un ictère hémolytique plus tardif et moins intense que ceux causés par les incompatibilités rhésus, avec anémie généralement modérée voire absente. (65,67,68)

### **2.2.4. Facteurs influençant l'apparition des allo-anticorps**

Le débit de passage des anticorps vers le fœtus dépend de deux éléments principaux :

- La concentration maternelle en anticorps pathogènes.
- La cinétique du transfert transplacentaire de ces anticorps : la concentration en IgG augmente au cours de la grossesse, elle est faible avant quatre mois et dépassera le taux maternel en fin de grossesse, ce qui confirme le caractère actif. (64)

Le même antigène peut provoquer différentes réponses immunitaires d'un individu à un autre et cela implique l'intervention de la réponse cellulaire ainsi que de la réponse humorale. (54)

- ❖ En général, on distingue plusieurs facteurs intervenant dans l'apparition de l'immunisation ABO :

### 2.2.4.1. Facteurs immunologiques

La réponse immunitaire est génétiquement contrôlée par des gènes liés ou non au système HLA. Le risque d'allo-immunisation peut arriver soit par :

- **Transfusion** : l'allo-immunisation est ici pluridirectionnelle, de nombreux antigènes érythrocytaires sont impliqués.
- **Grossesse**: L'allo-immunisation fœto-maternelle est, au contraire, ici unidirectionnelle car elle n'implique que les antigènes érythrocytaires provenant du père. Il a été démontré que le risque d'allo-immunisation fœto-maternelle était étroitement lié à la quantité de globules rouges du fœtus présents lors de l'accouchement dans le sang maternel. (54)

### 2.2.4.2. Facteurs liés au risque infectieux

Le modèle des anticorps naturels ABO, dont la présence avant toute stimulation par transfusion, grossesses ou greffe serait liée à une réaction croisée avec des agents bactériens intestinaux, a conduit à l'idée que l'allo-immunisation anti-érythrocytaire pourrait être induite par des agents infectieux mimant un épitope érythrocytaire. (54)

### 2.2.4.3. Facteurs liés au polymorphisme génétique

Le risque d'immunisation est particulièrement élevé au cours de certaines pathologies, telles que la drépanocytose. Le caractère ethnique aussi est mis en jeu. (54)

### 2.2.4.4. Autres facteurs impliqués

Le risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire est diminué chez les patients hypo-gammaglobulinémiques ou lorsque les patients présentent une immunodépression acquise consécutive à une chimiothérapie. Cependant, ce risque est important chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

De nombreuses études ont montré que le diabète et les néoplasies sont des facteurs de risque d'allo-immunisation, alors que les maladies lymphoprolifératives et l'athérosclérose protégeraient de cette allo-immunisation. (54)

### 2.2.5. Mode d'action des allo-anticorps

Seuls les anticorps maternels de nature IgG peuvent traverser la barrière placentaire, ils se fixent sur les érythrocytes fœtaux porteurs des antigènes cibles. Les complexes immuns ainsi formés se lient aux récepteurs des macrophages fœtaux dans la rate entraînant leur activation et aboutissant à la destruction des hématies par phagocytose ou lyse de contact.

L'importance de l'hémolyse augmente avec la densité en complexes immuns et dépend de la diversité de la région Fc des anticorps (car il existe plusieurs sous-classes d'IgG : ce sont le plus souvent des IgG1, parfois des IgG3, plus rarement des IgG2 ou IgG4) ainsi que de la réceptivité des macrophages fœtaux.(64,69)

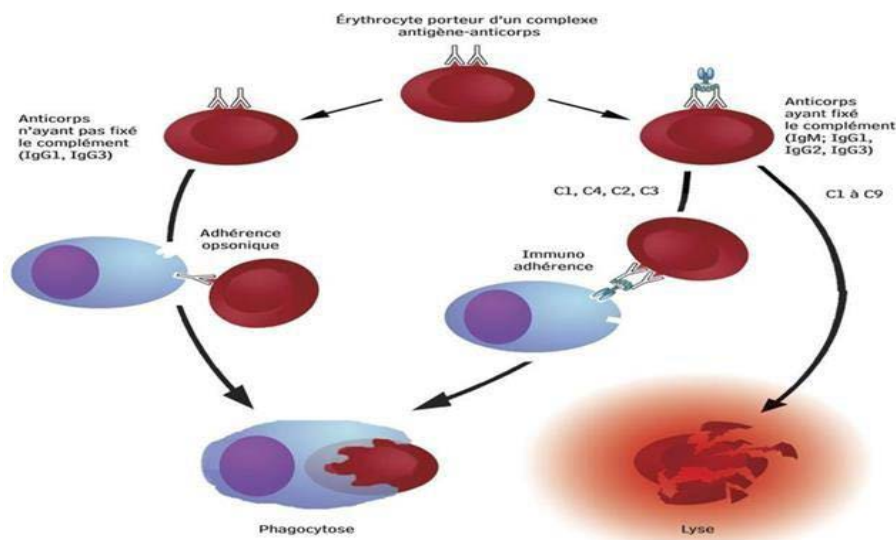


Figure 6 : Mécanisme d'action des anticorps anti-érythrocytaire

- ❖ Par conséquent, on distingue deux types d'hémolyse :
- **Une hémolyse modérée** : qui se manifeste exclusivement en période néonatale par une hyperbilirubinémie. Cette dernière commence avant la naissance, mais la bilirubine formée est éliminée par le placenta de la mère et l'anémie est compensée par une réticulocytose importante.
- **Une hémolyse sévère** : qui engendre une production accrue d'hématies par le foie et la rate pour compenser leur destruction par conflit antigène-anticorps. Cette production accrue aboutit à des troubles de la circulation portale avec un œdème placentaire à l'origine de perturbations de la perfusion placentaire et du développement d'une ascite.

On peut aussi constater une hépatomégalie, un aspect de placenta épaissi et un hydramnios. Si l'atteinte hépatique progresse, la réduction de production d'albumine va aboutir à une anasarque avec épanchements multiples. (64,69)

**Tableau V** : Allo anticorps et risque de maladie hémolytique(69)

<b>Allo-anticorps</b>	<b>Nomenclature numérique</b>	<b>Maladie hémolytique néonatale</b>	<b>Risque d'anémie fœtale &lt; 6 g/dl</b>	<b>Incidence des cas symptomatiques (pour 1000 naissances)</b>
<b>Anti-A</b>	Anti-ABO1	Oui	Non	~ 2
<b>Anti-B</b>	Anti-ABO2	Oui	Non	~ 1

### **2.2.6. Devenir des allo-anticorps**

#### **2.2.6.1. Chez la mère**

Les anticorps immuns anti-A ou anti-B peuvent persister un à deux ans dans la circulation. Cette persistance transitoire explique pourquoi la maladie hémolytique peut n'atteindre qu'un seul enfant d'une même fratrie. (70)

#### **2.2.6.2. Chez le nouveau-né**

Si le titre des anticorps n'est pas relativement élevé, il n'y aura pas d'hémolyse chez le nourrisson ou bien l'hémolyse restera modérée. (70)

### **2.3. Conséquences pathologiques**

Les antigènes des groupes sanguins ABO sont de développement ontogénique retardé pendant la grossesse, l'expression de l'IFME est ainsi exclusivement néonatale. (69)

#### **2.3.1. Anémie hémolytique**

Les anémies hémolytiques du nouveau-né se définissent par une augmentation de la destruction des globules rouges mettant un terme précoce à leur durée de vie.

L'AIFM ABO est rarement génératrice d'anémie néonatale grave, elle est souvent bien tolérée mais peut s'accompagner de pâleur, de tachycardie et de tachypnée. (70,71)

### 2.3.2. Hépatosplénomégalie

Pour faire face à l'anémie, le corps du nouveau-né met en place des mécanismes compensatoires, dont l'hyper-hématopoïèse, par stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine d'origine extra-médullaire, ce qui a pour conséquence l'hépatosplénomégalie. La destruction des globules rouges hémolysés au niveau du foie et de la rate y contribue aussi.

L'HSM est inconstante et discrète, elle témoigne de l'intensité du processus hémolytique en cours. (63,69,72)

### 2.3.3. Hyperbilirubinémie

#### 2.3.3.1. Rappel sur la bilirubine

La bilirubine est une molécule de faible poids moléculaire, insoluble dans l'eau mais liposoluble. Elle provient principalement de la dégradation de l'hémoglobine et constitue le principal colorant de la bile.

Sa concentration dans le sang est de 3 à 10 mg/l (5 à 17  $\mu\text{mol/l}$ ).

-Bilirubine non conjuguée : VN= $\leq 15\mu\text{mol/l}$ .

-Bilirubine conjuguée : VN= $\leq 5\mu\text{mol/l}$ . (67,73)

#### 2.3.3.2. Métabolisme de la bilirubine

Le métabolisme de la bilirubine comporte 3 étapes : la production, la conjugaison et l'excrétion :

- **La production** : la bilirubine non conjuguée ou indirecte est produite dans le système réticulo-endothélial, essentiellement par catabolisme de l'hème sous l'action de l'hème-oxygénase (1g d'hémoglobine libère 35mg de bilirubine). Elle est liposoluble et doit être transportée dans le plasma liée à l'albumine pour être captée par l'hépatocyte.
- **La conjugaison** : par l'intermédiaire de l'uridinedisphospho glucuronate glycuronosyl-transférase hépatocytaire, la bilirubine devient hydrosoluble, étape indispensable pour son élimination.
- **L'excrétion** : la bilirubine conjuguée ou directe est excrétée sous forme de bilirubine mono et diglycuronide dans la bile ou filtrée par le rein. Dans l'intestin, ces glucuronides sont soit réduits sous l'action des bactéries anaérobies en urobilinogène, soit hydrolysés en bilirubine non conjuguée sous l'action d'une bêta-glycuronidase intestinale, qui sera réabsorbée dans la circulation entéro-hépatique. (74,75)

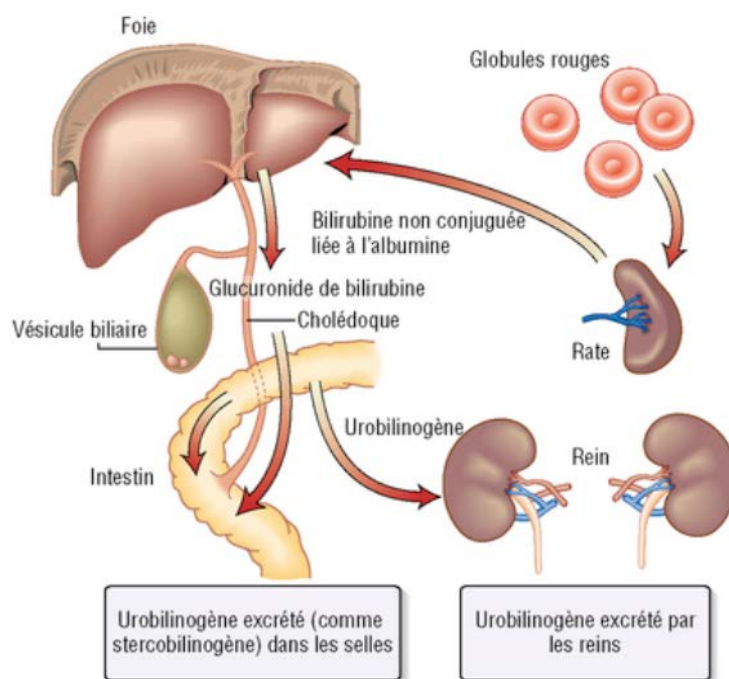


Figure 7 : Métabolisme de la bilirubine(7)

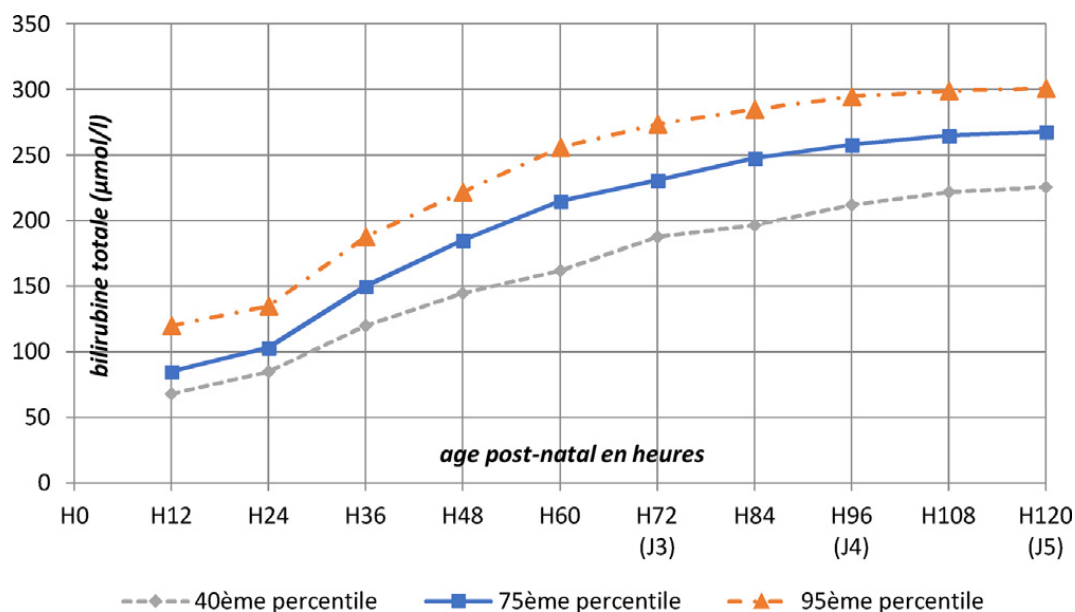
#### ❖ Particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né

Chez le nouveau-né, le métabolisme de la bilirubine a des caractéristiques particulières, à l'origine d'un déséquilibre physiologique entre la production importante et l'élimination réduite de celle-ci :

- La masse totale d'hémoglobine est importante.
- La durée de vie des hématies est plus courte.
- L'hème oxygénase est 8 fois plus concentrée que chez l'adulte.
- L'activité de la glucuronosyl transférase est réduite.
- L'absence initiale de la flore bactérienne dans le tube digestif du nouveau-né rend le cycle entéro-hépatique très actif. (76)

#### 2.3.3.3. Interprétation des valeurs de bilirubinémie

Les valeurs de bilirubine sont interprétées en référence à l'âge post natal en heures et à l'évolution des taux de bilirubine sur des courbes de références normales classées en percentiles (nomogramme, définissant les 40e, 75e ou 90e percentiles). L'interprétation de la quantification de l'ictère est d'autant plus informative quand plusieurs valeurs recueillies permettent d'établir une courbe et un profil évolutif et individuel de l'ictère au cours du temps. (77)



**Figure 8:** Nomogramme du classement en percentile des bilirubines selon l'âge post natal chez des NN(>35 SA).(77)

#### 2.3.3.4. Classification de l'hyperbilirubinémie libre

L'hyperbilirubinémie libre concerne 8 à 9% des NN dans la première semaine de vie, selon Bhutani il existe deux types d'hyperbilirubinémie libre :

- ❖ L'hyperbilirubinémie précoce, qui correspond à une bilirubinémie supérieure au 75e percentile avant 72 heures de vie et s'explique par une hyperproduction de bilirubine de type hémolytique, avec le risque d'atteindre un taux de bilirubine supérieur au 95e percentile dans les 12 heures qui suivent.
- ❖ L'hyperbilirubinémie tardive, qui correspond à une bilirubinémie supérieure au 95e percentile après 72 heures de vie et est associée à des phénomènes de diminution d'élimination de la bilirubine. Le risque d'évolution vers la neurotoxicité concerne les valeurs de bilirubine supérieures à 19 mg/dl (325 mmol/l). (77,78)

#### 2.3.3.5. Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère

- Âge gestationnel < 38 SA ;
- Ictère précoce (survenant dans les 24 premières heures de vie) ;
- Allaitement maternel difficile ou apports nutritionnels insuffisantsentraînant une perte de poids importante ;

- Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) dans les groupes ABO ou autres, ou présence d'agglutinines irrégulières maternelles durant le dernier trimestre de grossesse (RAI positive) ;
- Antécédent familial de maladie hémolytique (sphérocytose...);
- Antécédent d'ictère dans la fratrie traité par photothérapie ;
- Allo-immunisation ou maladie hémolytique (ex : déficit en G6PD...);
- Allaitement maternel exclusif et inefficace ou perte pondérale > 8%. (77,78)

### **2.3.3.6. Ictère**

#### **2.3.3.6.1. Définition**

Par définition, l'ictère est la coloration jaune généralisée des téguments et des muqueuses. Il est dû à la présence dans le sang, en quantité anormale, de produits de dégradation de l'hémoglobine ou de la myoglobine.(67)

L'ictère est le symptôme d'une hyperbilirubinémie et concerne 60 à 80% des nouveau-nés. On doit distinguer les ictères par hyperbilirubinémie non conjuguée de ceux par excès de bilirubine conjuguée qui diffèrent par leur fréquence, mécanismes physiopathologiques et pronostiques.

- L'ictère à bilirubine libre est le plus fréquent par déséquilibre post natal du métabolisme de la bilirubine. Dans la majorité des cas, sa résolution sera spontanée, sans nécessité de traitement.
- L'ictère à bilirubine conjuguée ou directe est rare chez le nouveau-né mais doit être évoquée devant tout ictère persistant au-delà de 15 jours même chez un enfant en bonne santé, surtout en présence de selles décolorées. (74)

Selon son délai d'apparition, on distingue :

- L'ictère précoce** : survenant avant la 24<sup>ème</sup> heure de vie;
- L'ictère tardif** : ayant lieu après le 7<sup>ème</sup> jour de vie;
- L'ictère persistant** : restant présent après le 14<sup>ème</sup> jour de vie. (67)

#### **2.3.3.6.2. Étiologies de l'ictère à bilirubine libre**

##### **2.3.3.6.2.1. Ictère physiologique ou ictère simple**

Il est très fréquent, il touche environ 8 à 20% des NN à terme. C'est un ictère isolé d'intensité modérée, qui n'est ni précoce ni prolongé, il apparaît entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour de vie et disparaît avant le 8<sup>ème</sup> jour.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Il touche principalement le garçon né par voie haute, allaité et qui présente une perte de poids physiologique importante. Il est secondaire à un déséquilibre temporaire entre la production et l'élimination de la bilirubine, il ne nécessite pas de photothérapie. (76)

### **2.3.3.6.2.2. Ictère au lait de mère**

L'ictère au lait de mère est rare, bénin et ne nécessite pas de traitement. Il survient après le 4<sup>ème</sup> ou le 5<sup>ème</sup> jour de vie chez un enfant en bonne santé ayant une courbe pondérale ascendante (allaitement efficace), il peut persister jusqu'à 2 mois.

Les concentrations de bilirubine n'excèdent jamais 200mmol/l (12mg/dl) en l'absence de cause associée. Au cours de l'allaitement maternel, la circulation entéro-hépatique est augmentée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration sanguine en bilirubine. De plus, la concentration en EGF (epidermal growth factor) est plus élevée dans le lait maternel que dans le lait artificiel, ce qui augmente la diffusion entérocytaire de la bilirubine. L'allaitement maternel ne doit pas être interrompu, il doit être encadré. (74,79)

### **2.3.3.6.2.3. Ictère hémolytique**

L'ictère est très précoce, intense et s'aggrave rapidement. L'examen montre des signes cliniques d'anémie néonatale avec hépatosplénomégalie, pâleur et tachycardie. La cause la plus fréquente est l'allo-immunisation fœto-maternelle, principalement dans les systèmes rhésus ou ABO. Le bilan immunologique cherche à identifier l'anticorps en cause.

Les hémolyses constitutionnelles sont plus rares (sphérocytose, elliptocytose). Les enzymopathies des globules rouges (déficit en G6PD, déficit en pyruvate kinase) sont également à rechercher. Dans tous les cas, les notions d'antécédents familiaux et de consanguinité doivent être connues. (79)

**2.3.3.6.3. Toxicité**

L'ictère nucléaire ou encéphalopathie hyperbilirubinique est le risque majeur des hyperbilirubinémies néonatales. En moyenne, 40% de la bilirubine dans le sang est liée à l'albumine. La fraction libre de la bilirubine est toxique pour le cerveau puisqu'elle est liposoluble, traverse librement la barrière hémato-encéphalique et se dépose sur les noyaux gris centraux du cerveau, induisant une nécrose cellulaire. (7)

Cet ictère survient à des taux de BNC supérieurs à 340 $\mu$ mol en absence de traitement, ce seuil diminue en fonction de l'importance des handicaps associés (grande prématurité, acidose, atteinte neurologique). (80,81)

# *Partie 2*

*Diagnostic de la*

*MHNN-ABO*

## **I. Diagnostic positif**

### **1. Dépistage anténatal de l'IFM ABO chez la mère**

Bien que les allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte se font rares, elles peuvent avoir de sérieuses conséquences pour le nouveau-né. Leur identification doit être faite pendant la grossesse et non en urgence devant les complications anémiques ou hyperbilirubinémiques post-natales. Le diagnostic des IFM est strictement biologique. (8)

#### **1.1. Anamnèse**

La transfusion et la grossesse sont les principales conditions qui peuvent induire le développement d'anticorps immuns et sont à rechercher à l'interrogatoire. Les toxicomanies et les greffes sont aussi des circonstances d'immunisation érythrocytaire mais restent exceptionnelles. (82)

#### **1.2. Détermination systématique du groupe sanguin ABO et du phénotype Rh-Kell**

Toute femme en période de conception doit connaître obligatoirement son groupage sanguin ABO ainsi que son rhésus. Ces tests doivent être réalisés systématiquement chez la femme ainsi que le mari pour entreprendre les mesures préventives adéquates.

Il est recommandé de réaliser ces examens à deux moments différents, au 3ème et au 6ème mois de grossesse et ce par deux techniciens différents, avec deux séries de réactifs différents et sur deux prélèvements différents. (83)

## **2. En post-natal**

### **2.1. Diagnostic clinique de l'IFM ABO chez le NN**

L'examen clinique est fondamental, mais souvent insuffisant, car il ne permet pas d'apprécier l'intensité de l'atteinte et d'évaluer sa gravité.

- L'ictère se manifeste précocement avant la 24ème heure de vie, débute le plus souvent au niveau de la face de l'enfant et suit une progression cranio-caudale. Une évaluation purement visuelle peut conduire à une sous-estimation de son intensité, et ce, d'autant plus que l'enfant est de peau foncée. Il est recommandé de renforcer le dépistage visuel par un dépistage instrumental à l'aide d'un bilirubinomètre, qui permet de quantifier l'intensité de l'ictère

- Il est important de rechercher des signes d'hémolyse pathologique (une pâleur avec reflet ictérique; une hépatosplénomégalie en palpant rigoureusement le foie ou une hémoglobinurie).
- L'examen de la couleur des selles et des urines est primordial en cas d'ictère, essentiellement pour éliminer le diagnostic de cholestase.
- Il faut également explorer tout retentissement neurologique éventuel, en s'inquiétant d'une hypotonie (habituelle) mais surtout d'une excitation ou d'une hypertonie, de mauvais pronostic. (7,84)
- Le score d'Apgar permet d'évaluer l'état clinique des nouveau-nés afin d'orienter les décisions concernant l'assistance cardio-pulmonaire en salle d'accouchement. Il évalue la fréquence cardiaque, l'effort respiratoire, le tonus musculaire, les réflexes et la couleur du nouveau-né. Chaque item se voit attribuer une note de 0,1 à 2 et la note totale donne le score final. Les scores supérieurs ou égaux à 7 indiquent une évolution favorable pour le nourrisson.(85)

### 2.2. Diagnostic biologique de l'IFM ABO

Le bilan biologique d'une MHNN associe au minimum trois examens : FNS avec dosage des réticulocytes, TDA avec groupage sanguin Rh Kell et dosage de bilirubine. Ils peuvent être réalisés sur le sang du cordon pour les dosages de bilirubine, la FNS et le TDA épargnant du temps et du sang. Par contre, la validation d'une détermination de GSRhKell impose un prélèvement central ou périphérique. (86)

#### 2.2.1. Bilan hématologique et biochimique chez le NN

##### 2.2.1.1. Hémogramme

##### 2.2.1.1.1. Formule numération sanguine

###### ➤ Taux d'hémoglobine

À la naissance, l'hémoglobine aurait des valeurs égales ou inférieures à 14,5g/dl dans la moitié des IFME. Le dosage de l'hémoglobine permet d'évaluer la présence et la sévérité d'une anémie. Il peut être réalisé au cordon afin d'orienter la prise en charge immédiate en salle de naissance et dans les premières heures.(7,69,86)

En cas d'anémie, le contrôle de la FNS doit être effectué de manière hebdomadaire pendant 1 mois et demi et tous les 10 à 15 jours jusqu'au 3ème mois ou à la reprise d'une hématopoïèse autonome.(7)

➤ **Taux de plaquettes**

Une thrombopénie sévère pourra être associée, pouvant être liée à la sévérité de la MHNN, cependant dans ce cas-là, il conviendra également de rechercher une incompatibilité plaquettaire associée.(7)

➤ **Taux de réticulocytes**

Le taux de réticulocytes varie de 200 à 500 G/L. Le dosage des réticulocytes est réalisé afin de confirmer un processus hémolytique régénératif.(7,87,88)

**Tableau VI : Profil de l'hémogramme chez le NN(89)**

<b>Paramètres</b>	<b>VN chez le NN</b>
Hématies ( $10^6 \text{ mm}^3$ )	4,92 +/- 0,6
Hémoglobine (g/dl)	17,6 +/- 2
Leucocytes ( $10^9/l$ )	16,8 +/- 7,2
Plaquettes ( $10^9/l$ )	269 +/- 64

**2.2.1.1.2. Frottis sanguin**

Cet examen devrait être demandé chez tous les nouveau-nés présentant un ictère sévère, précoce ou prolongé.(69)

La MHNN ABO s'accompagne d'une microcytose, d'une sphérocytose (pouvant faire évoquer à tort une pathologie de la membrane du globule rouge) et d'une érythroblastose marquée.(60,67)

**2.2.1.2.Biochimie**

Le dosage de la bilirubine se fait soit de façon invasive par un dosage sanguin de bilirubine (BTS), soit de façon non invasive par un bilirubinomètre transcutané (BTC). (15)

**2.2.1.2.1. Dosage de la bilirubine transcutanée**

Le bilirubinomètre transcutané ou BTC est un outil de dépistage non invasif de l'ictère néonatal, il ne constitue pas un substitut au prélèvement sanguin mais permet de le réduire. Le dosage par BTC est non fiable jusqu'à 24h après la fin d'une photothérapie. Même pour une population homogène et des valeurs inférieures à  $250\mu\text{mol/l}$ , la corrélation BTC/BTS est annoncée étroite, elle doit être prise en compte à plus ou moins  $50\mu\text{mol/l}$  en l'absence de dosage simultané de la BTS, afin d'éviter tout risque possible. Au-delà de ces limites, la BTS est le seul moyen permettant d'évaluer la sévérité de l'ictère.(7)

### 2.2.1.2.2. Dosage de la bilirubine plasmatique(Gold Standard)

Différentes fractions de la bilirubine peuvent être dosées :

- La bilirubine libre ou non conjuguée (BNC);
- La bilirubine conjuguée (BC);
- La bilirubine totale (BT).

L'ictère à bilirubine non conjuguée apparaît cliniquement pour des concentrations en BT supérieures à  $80\mu\text{mol/l}$ . (90)

Les recommandations publiées en 2004 par l'APP pour la prise en charge de l'ictère chez le nouveau-né sont basées sur la concentration en bilirubine totale considérée comme facteur prédictif de risque d'ictère nucléaire. Toutefois, des observations cliniques montrent qu'au-delà de la valeur seuil de  $342\mu\text{mol/l}$ , le taux de bilirubine totale analysé isolément est un facteur discriminant insuffisant pour apprécier individuellement le risque de toxicité de la bilirubine.

Une autre variable biologique communément désignée «bilirubine non liée » semble présenter un intérêt prédictif plus grand car les effets toxiques de la bilirubine sont mieux corrélés avec la concentration en bilirubine non liée qu'avec celle en bilirubine totale.(90)

Le dosage de la BNL est d'un apport intéressant pour le choix de la thérapeutique quand l'hyperbilirubinémie est très sévère (dépassant  $150\mu\text{moles/l}$  avant 24h, et  $300\mu\text{moles/l}$  entre 24 et 48h) ou lorsque le nouveau-né est fragile. (69)

### 2.2.2. Bilan Immuno-Hématologique

### 2.2.2.1. Chez le NN

#### 2.2.2.1.1. Groupage sanguin

La détermination du groupe sanguin du nouveau-né permet de dépister des situations d'IFM-ABO et de confirmer les autres IFME suspectées. Le groupage comprend la détermination du phénotype, il est toujours associé à un test direct à l'antiglobuline chez le nouveau-né. Il doit être analysé en se référant au groupe sanguin de la mère. (69,86)

Quatre situations d'IFM-ABO sont possibles, les deux dernières sont les plus rares :

- La mère est O, l'enfant est A;
- La mère est O, l'enfant est B;
- La mère est A2, l'enfant est B;
- La mère est A2, l'enfant est AB. (83)

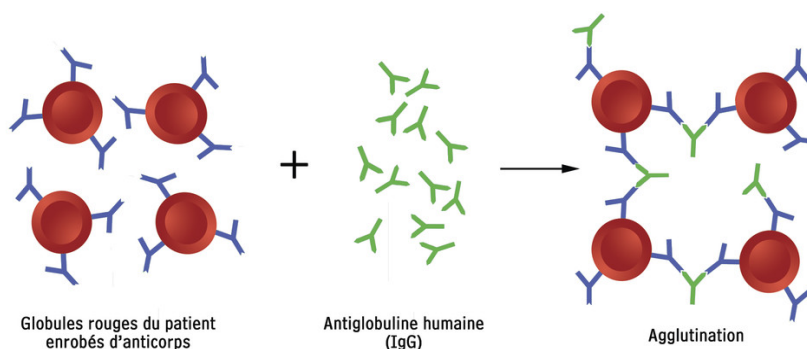
#### 2.2.2.1.2. Test direct à l'antiglobuline

Le test sérologique le plus important pour le diagnostic de la MHNN est le test direct à l'antiglobuline de type IgG. Un TDA positif indique une sensibilisation des érythrocytes du nouveau-né, et affirme la situation d'IFME quand il est associé aux données immuno-hématologiques du couple mère-enfant et à la clinique. (57,69)

Lorsque le nourrisson a un TDA positif avec des résultats cliniques évocateurs, un éluat de globules rouges confirme la spécificité de l'anticorps et la présence de l'antigène correspondant sur les cellules du cordon confirme le diagnostic de la MHNN.

Dans le cas d'une maladie hémolytique Rh D, le TDA peut être fortement positif sans signes cliniques de la maladie, alors que dans le cas d'une maladie hémolytique ABO, les caractéristiques cliniques peuvent exister avec seulement un TDA faible voire négatif. Cette fausse négativité est due au fait que les hématies du nouveau-né n'expriment que faiblement les antigènes A ou B à leurs surfaces. De plus, les IgG ne se lient que partiellement à la surface des hématies, la quantité d'IgG fixés est ainsi insuffisante pour être détectée par le test de Coombs direct. (57,82)

Lorsque le diagnostic de la MHNN est mis en doute (incompatibilité ABO avec TDA négatif), une technique d'éluat doit être effectuée pour rechercher les anticorps anti-A ou anti-B maternels dans le sérum du nouveau-né. (57)



**Figure 9** : Principe du test direct à l'antiglobuline

### 2.2.2.1.3. Élu­tion

L'élu­tion consiste à décrocher les anticorps fixés sur les hématies in vivo, en modifiant les conditions thermodynamiques et/ou physicochimiques de la réaction antigène-anticorps (chaleur à 56°C, congélation, décongélation, diminution du pH, solvants organiques). L'éluat est ensuite testé vis à vis d'hématies A1 ou B afin d'identifier l'Ac fixé sur les globules rouges. (91)

L'élu­tion met en évidence de façon plus sensible les anticorps fixés à la surface des hématies du nouveau-né. Elle peut être positive même en cas de négativité du test de Coombs. (60)

### 2.2.2.2. Chez la mère

#### 2.2.2.2.1. Groupage sanguin

Le groupage sanguin ABO Rh et le phénotype Rh Kell sont effectués à l'aide de deux déterminations pratiquées sur deux prélèvements différents. Ces deux déterminations doivent être réalisées par le même laboratoire d'analyse de biologie médicale pour établir une carte de groupe sanguin valide. (82)

#### 2.2.2.2.2. Recherche des hémolysines : anticorps immuns anti-A et anti-B

À la naissance, la recherche d'anticorps anti-A ou anti-B de nature immune chez la mère permet le diagnostic d'une AIFM-ABO. (68)

Cette recherche repose sur une réaction d'hémolyse en présence du complément. (92)

Elle est non proportionnelle à la gravité de l'atteinte du nouveau-né. (83)

#### **2.2.2.2.3. Titrage des hémolysines**

Les échantillons ayant une recherche positive sont titrés. Le principe de cette technique repose sur la réalisation d'une série de dilutions (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64). Le titre est donné par l'inverse de la plus grande dilution donnant encore un résultat positif.(92)

#### **2.2.2.2.4. Recherche des agglutinines irréguliers (RAI)**

Tout test direct à l'antiglobuline positif chez un nouveau-né impose une RAI chez la mère, cette dernière permet de révéler les Ac dirigés contre les Ag des systèmes érythrocytaires autre que le système ABO.(69,82)

La RAI est réalisée sur un échantillon de sang prélevé sur anticoagulant et par test indirect à l'antiglobuline. Elle comporte toujours deux étapes : le dépistage puis l'identification des Ac. Si le dépistage est positif, l'épreuve d'identification est indispensable pour déterminer la nature et la spécificité des Ac présents. (82)

### **II. Diagnostic différentiel**

En situation de MHNN clinique sans éléments biologiques signant une incompatibilité fœto-maternelle (TDA et élution négatifs), d'autres causes d'hémolyse corpusculaire devraient être recherchées : les déficits enzymatiques au premier rang dont les déficits en G6PD, les anomalies de membrane (sphérocytose, elliptocytose...), les thalassémies...

Des examens complémentaires spécialisés seront demandés selon les pathologies suspectées chez l'enfant et chez les parents pour compléter l'exploration de façon orientée. (86)

# *Partie 3*

*Prise en charge de la  
MHNN-ABO*

## I. Moyens thérapeutiques

### 1. Photothérapie

L'objectif du traitement de l'ictère est de réduire la concentration de bilirubine circulante ou de l'empêcher d'augmenter, afin de prévenir le risque de toxicité neurologique. La photothérapie est non invasive et constitue le traitement de première intention qui a détrôné l'exsanguino-transfusion représentant le dernier recours. (7)

#### 1.1. Principe

La photothérapie consiste à exposer la peau de l'enfant à une lumière de spectre bleu (420-490nm). La bilirubine libre présente au niveau cutané absorbe alors l'énergie lumineuse dans cette partie du spectre, induisant sa conversion en photo-dérivés, qui pourront être éliminés directement sans conjugaison hépatique dans les selles et les urines. (93)

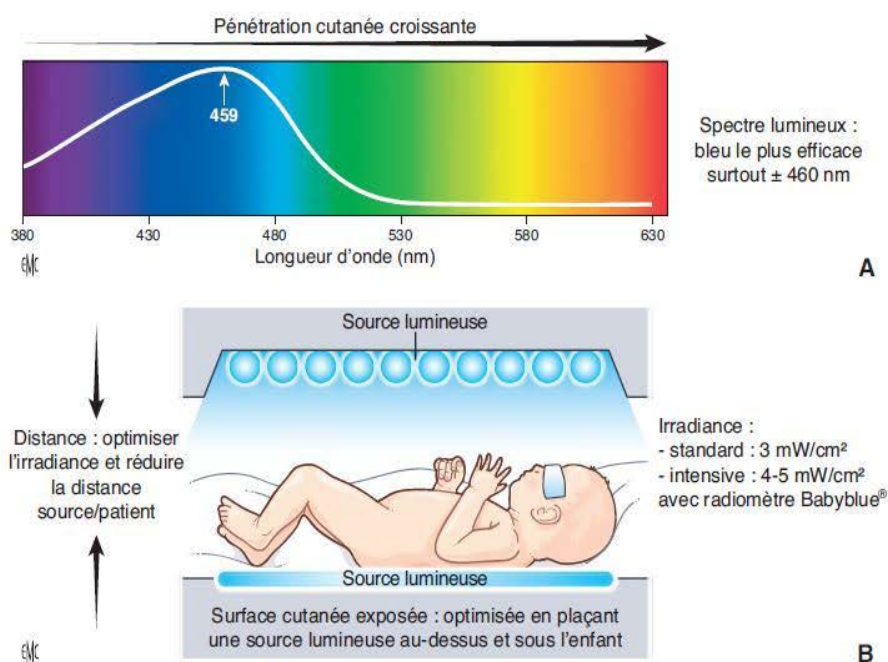


Figure 10 : Principe de la photothérapie(82)

La vitesse de formation des dérivés dépend de l'intensité et de la longueur d'onde de la lumière utilisée. Cette modification des propriétés chimiques de la bilirubine va prévenir sa pénétration dans les cellules cérébrales et favoriser son élimination. (82)

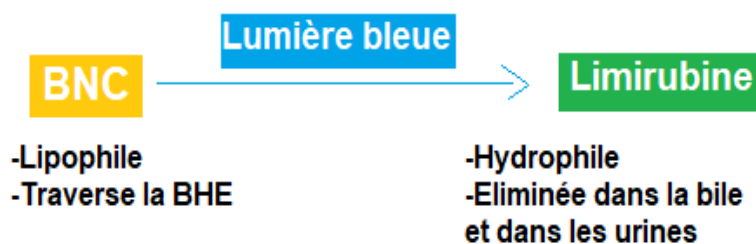


Figure 11 : Mode d'action de la photothérapie

- L'indication de la photothérapie est fondée sur :
  - ✓ Le dosage sanguin de la bilirubine totale exprimée en  $\mu\text{mol/l}$  ;
  - ✓ L'âge post-natal;
  - ✓ Les conditions de vulnérabilité à la toxicité de la bilirubine. (94,95)

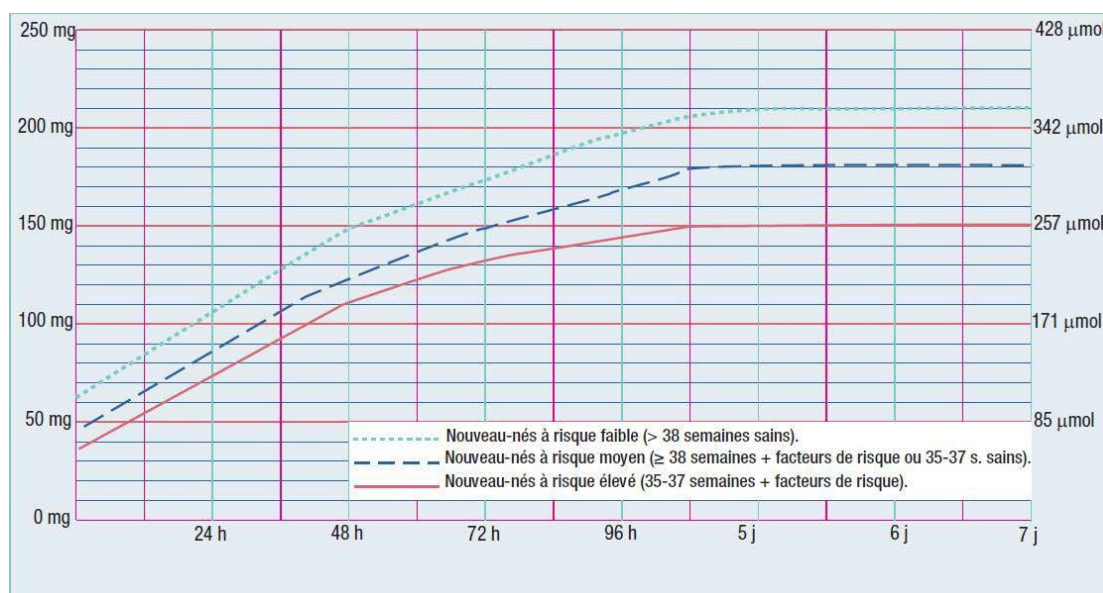


Figure 12 : Courbes d'indication de la photothérapie(83)

## 1.2. Méthodes

On distingue deux grands types de photothérapie : la photothérapie conventionnelle et la photothérapie intensive.

### 1.2.1. Photothérapie conventionnelle

La photothérapie «conventionnelle » appelée aussi « classique » est attribuée aux dispositifs de photothérapie uniface dispensant de l'énergie lumineuse d'intensité modérée à forte, l'intensité lumineuse dispensée à la peau est de 2 à 3mW/cm<sup>2</sup>, une irradiance de 8 à 10 W/cm<sup>2</sup> par nm.

Pour que la photothérapie soit efficace, l'enfant doit être exposé alternativement sur le dos et sur le ventre. Initialement le temps d'exposition est de 6 à 8 heures mais doit ensuite être adapté en fonction de l'évolution de l'ictère. (7,83)



**Figure 13** : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie conventionnelle

### 1.2.2. Photothérapie intensive

Celle-ci représente le gold standard de la PT, elle dispense une exposition complète, pluridirectionnelle du nouveau-né avec un éclairage énergétique intense donnant une irradiance  $> 30 \text{ mW/cm}^2/\text{nm}$  sur la plus grande surface cutanée possible. L'exposition se réalise sur de courtes périodes (6 heures renouvelables). (93)

La photothérapie intensive permet une décroissance plus rapide du taux de bilirubine que la photothérapie conventionnelle. (7)



**Figure 14** : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie intensive

### 1.3.Efficacité

- On dit que la photothérapie est efficace si la quantité de bilirubine libre circulantediminue de 10mg/l chaque 1 heure d'exposition.
- **Facteurs influençant l'efficacité des dispositifs de la PT**
  - L'irradiance (l'intensité lumineuse absorbée par la peau qui est variable avec la qualité et le design de la source lumineuse et avec la distance entre la source et le plan du traitement) ;
  - La surface cutanée exposée;
  - La pigmentation de la peau;
  - La bilirubinémie à l'initiation de la thérapeutique;
  - La durée du traitement.(7)
- **La rapidité d'élimination de la bilirubine non conjuguée au cours de la photothérapie dépend de trois processus :**
  - La rapidité de l'altération de la bilirubine par la photothérapie;
  - Le transport des photocomposés hydrosolubles de la peau vers la circulation sanguine;
  - L'excrétion de ces composés par le foie et le rein. (7)

La photothérapie à la lumière bleue entre 430 et 490nm est considérée comme étant la plus efficace, car elle est absorbée au maximum par le pigment jaune. Il est préférable d'utiliser la photothérapie discontinue, aussi efficace que la continue, mais moins perturbante pour l'enfant. (82)

### 1.4.Précautions

- **Pour une photothérapie efficace, il faut prendre les mesures suivantes :**
  - L'enfant ne doit porter qu'une couche (la plus petite possible) ;
  - Il doit porter des lunettes spéciales, opaques, pour protéger ses yeux ;
  - La mise en marche de l'appareil doit être faite à l'intensité prescrite qui dépend du poids de l'enfant et de l'intensité de l'ictère ;
  - Le changement régulier des positions de l'enfant est primordial afin d'exposer l'ensemble de son corps de manière homogène.(82)

➤ **Afin d'éviter toute éventuelle complication, il faut :**

- Veiller à une bonne hydratation de l'enfant (augmenter l'apport hydrique de 15 à 20%) ;
- Mettre des gouttes de sérum physiologique dans les yeux de l'enfant plusieurs fois par jour, pour éviter tout risque de déshydratation de la cornée ou de conjonctivites ;
- Surveiller régulièrement la température de l'enfant pour prévenir une éventuelle hyperthermie ;
- Surveiller les fréquences cardiaque et respiratoire ;
- Doser la bilirubinémie régulièrement afin de s'assurer de l'efficacité du traitement (toutes les 8 à 12 heures) ;
- Surveiller le poids de l'enfant ;
- Surveiller le nombre et l'aspect des selles ainsi que la couleur des urines.
  - Lorsque le taux de bilirubine atteint le seuil critique, puis le dépasse, une exsanguino-transfusion s'impose. (82)

## **2. Exsanguino-transfusion**

Le nombre de transfusions en néonatalogie a fortement chuté ces dernières années du fait de l'émergence de moyens thérapeutiques plus performant, comme la photothérapie contrôlée qui a pris aujourd'hui le relais de nombreuses indications de l'exsanguino-transfusion. (86)

### **2.1.Principe**

L'exsanguino-transfusion (EST) se définit par un échange de deux masses sanguines (140–160ml/kg) chez l'enfant par du sang total reconstitué à partir de plasma frais congelé et déconcentrés érythrocytaires irradiés, phénotypés, compatibles avec les groupes sanguins de la mère et du nouveau-né.

L'EST doit se faire sur une voie centrale de bon calibre par la technique usuelle d'échanges successifs isovolumiques de 5 à 10ml avec une vitesse de 2 à 5ml/kg et par minute sous surveillance cardio-respiratoire.

L'EST permet de remplacer en partie l'hémoglobine foetale par de l'hémoglobine adulte, qui va corriger une anémie profonde sans aggraver une défaillance hémodynamique mais qui va surtout soustraire l'excès de bilirubine plasmatique et une partie des anticorps maternels circulants. (86,96)



Figure 15 : Illustration schématique du principe de l'EST

## 2.2.Indication

Le recours à l'exsanguino-transfusion pour hyperbilirubinémie néonatale se limite aux échecs de la photothérapie intensive.

Les algorithmes de décision font intervenir l'âge gestationnel, l'état clinique de l'enfant, la cause de l'hémolyse, le taux de bilirubine et sa rapidité d'augmentation. (97)

Il est recommandé d'envisager l'exsanguino-transfusion lorsqu'il y a une sévérité précoce de l'hyperbilirubinémie associée à un pronostic neurosensoriel défavorable ou une présence de signes cliniques évocateurs d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë. (7,83)

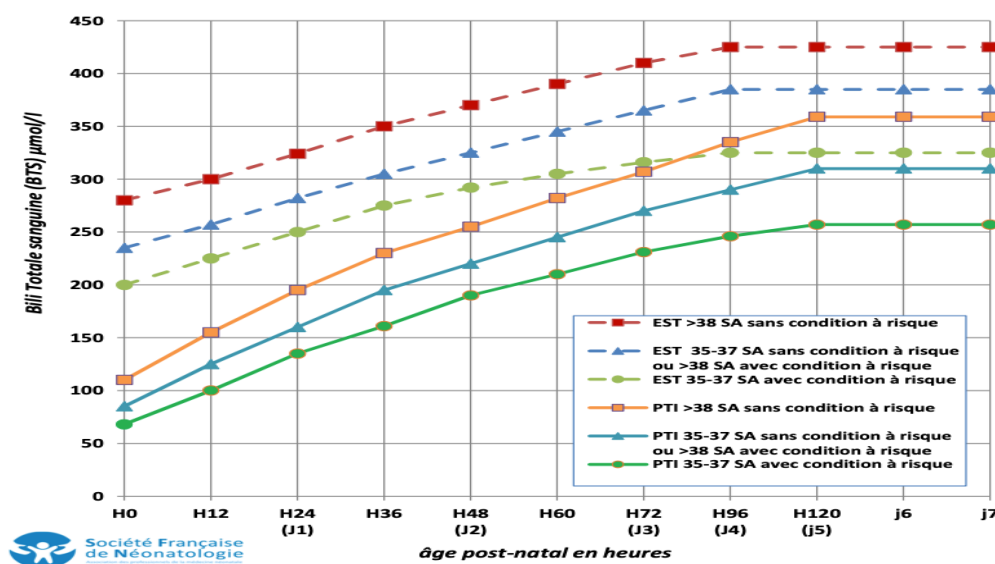


Figure 16 : Indications de l'exsanguino-transfusion(83)

- ❖ Le contrôle de l'efficacité de l'EST s'effectue par dosage de la bilirubine totale plasmatique en fin d'EST ou au plus tard deux heures après la fin de celle-ci, La

maîtrise de l'évolution d'une hyperbilirubinémie peut être affirmée par un nouveau contrôle de la bilirubinémie après 8 ou 12 heures. (94)

### 2.3.Effets secondaires éventuels

- Hypervolémie;
- Risque de septicémie ou d'abcès de la paroi par l'utilisation d'un matériel non stérile, il faut éviter de suturer à la fin de l'opération, il est préférable de comprimer jusqu'à l'obtention d'une bonne hémostase;
- Risque thromboembolique surtout au niveau des membres inférieurs et de l'aorte abdominale dû à l'utilisation de cathéters artériels à demeure;
- Thrombopénie;
- Risque d'hypocalcémie et d'hyperkaliémie;
- Infections dues aux produits dérivés du sang. (82,83)

### 3. Traitements médicamenteux

Un traitement pharmacologique peut être associé comme adjuvant aux traitements de base en cas de nécessité. Il consiste à administrer des molécules chimiques dans le but d'augmenter l'élimination de la bilirubine ou de diminuer sa synthèse. (82)

#### 3.1.Inducteurs de la glucuronyl-transférase

La glucuronyl-transférase (GT) est une enzyme détoxifiante présente au niveau du foie. Elle intervient principalement dans la transformation de la bilirubine libre en bilirubine conjuguée hydrosoluble, ce qui favorisera son élimination.

Les agents chimiques utilisés pour augmenter l'élimination de la bilirubine appartiennent à la classe des inducteurs de la glucuronyl-transférase. (82)

##### 3.1.1. Phénobarbital (GARDÉNAL®)

Il induit l'activation de la GT qui augmente la conjugaison de la bilirubine et favorise la synthèse des protéines Y et Z, ces dernières jouent le rôle de transporteurs de la bilirubine libre au niveau de l'hépatocyte. Il est réservé au cas de syndrome de Crigler-Najjar. (74)

##### 3.1.2. Clofibrate (LIPAVLON®)

Utilisé comme hypocholestérolémiant, c'est un inducteur puissant de la GT et de la protéine Z. Il a été l'objet de deux essais thérapeutiques contrôlés :

- Traitement préventif de l'ictère du prématuré ;

- Traitement curatif de l'ictère du nouveau-né à terme. (98,99)

### **3.2. Inhibiteurs de l'hème oxygénase**

Les métalloporphyrines inhibent la formation de la bilirubine en agissant sur l'enzyme clé de dégradation de l'hème (l'hème oxygénase). La structure similaire entre la mésoporphyrine et l'hème conduit à une liaison irréversible bloquant le cycle de catalyse de l'hème.

Actuellement, ce traitement n'est pas utilisé car il est susceptible d'entraîner des réactions de photosensibilisation. (79,100)

### **3.3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses**

Ce sont des préparations thérapeutiques constituées d'immunoglobulines de type IgG issues de donneurs de sang. Elles sont utilisées dans le traitement des déficits immunitaires pour leur action immuno-substitutive et dans les maladies auto-immunes et allo-immunes pour leur action immuno-modulatrice.

Elles semblent être très prometteuses dans le cas des IFME car elles permettent :

- Une réduction significative du séjour hospitalier;
- Une diminution de la durée de la photothérapie;
- Une réduction du recours à l'exsanguino-transfusion. (101,102)

Elles sont recommandées comme traitement adjuvant à la photothérapie intensive à la dose de 1g/kg dans le cas d'hyperbilirubinémie par immuno-hémolyse. (78)

## **4. Autres thérapeutiques**

### **4.1. Alimentation et hydratation**

L'analyse physiopathologique de l'hyperbilirubinémie montre un lien existant entre l'ictère et l'alimentation, une alimentation entérale précoce et régulière accompagnée d'un apport calorique bien qualifié favorise l'induction de la conjugaison hépatique et lutte contre le cycle entérohépatique de la bilirubine, ce qui optimise son élimination.

L'allaitement maternel exclusif et efficace est considéré comme un outil de prévention contre les hyperbilirubinémies sévères d'où l'intérêt de le soutenir et ne pas l'interrompre. (78)

### **4.2. Perfusion d'albumine**

Le traitement par l'albumine permet de réduire la fraction libre de la bilirubine non conjuguée. L'administration par voie intraveineuse de l'albumine va mobiliser la bilirubine du

secteur tissulaire vers le secteur vasculaire permettant une élimination plus rapide de celle-ci. Il est recommandé de l'utiliser en perfusion à la dose de 1g/Kg.(78,103)

### 4.3. Correction de l'anémie

Le but consiste à compenser si besoin l'anémie hémolytique ou le saignement et à éviter ainsi des troubles de croissance et/ou neurocomportementaux, par :

- ✓ Transfusion de culots globulaires : il doit être compatibilisé dans le système ABO et le Rhésus.
- ✓ Acide folique (Vitamine B9) : 50-100µg/kg/j (commencer à J7 de vie) ;
- ✓ Sulfate ferreux : 30mg/kg/j, il faut s'assurer de la baisse de la ferritinémie car souvent les NN à terme ont une réserve appropriée de ferritine pour 4 à 6 mois ;
- ✓ Érythropoïétine recombinante : 1000UI/kg/semaine en 3 injections en sous-cutané.(101,104)

## II. Surveillance du traitement

La surveillance constitue un volet capital dans la prise en charge allant de la salle d'accouchement aux jours qui suivent. Elle doit être à la fois clinique et biologique.

- **Surveillance clinique:** elle repose sur l'appréciation de l'intensité du degré de l'ictère, de l'anémie et de l'état neurologique.
- **Surveillance biologique :** elle repose sur la mesure des taux de bilirubine et d'hémoglobine.

La mesure des taux de bilirubine chez le nouveau-né doit se faire au minimum toutes les 4 à 6 heures tant que les concentrations augmentent.

Dans les cas d'hémolyse sévère ou après une séance de photothérapie ou d'exsanguinotransfusion, il faut signaler que la détermination du taux de bilirubine accumulée au niveau des sites cutanés par bilirubinomètre n'est pas fiable, cela résulte de l'absence d'équilibre entre la bilirubine plasmatique et la bilirubine cutanée. Cet équilibre s'établit après 9 à 12 heures d'intervalle au décours d'une séance de photothérapie. La surveillance clinique devrait être maintenue ultérieurement au moins 3 mois, en vue de dépister une anémie ou une éventuelle rechute anémique tardive. (83)

Le contrôle de la bilirubine totale à 24h et à 48h après la fin de la photothérapie permet de s'assurer de l'absence de rebond de l'hyperbilirubinémie. (7)

# *Partie pratique*

# **Chapitre I**

**Matériels et méthodes**

## 1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive (rétrospective et prospective).

## 2. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau des services :

- **D'hémobiologie, unité d'immuno-hématologie du CHU de Tizi-Ouzou** : où s'est effectué le diagnostic immuno-hématologique de la MHNN par IFM ABO chez la mère et le nouveau-né.
- **De néonatalogie du CHU-TO** : où s'est faite la consultation des dossiers des NN pour complément de renseignements cliniques et biologiques.

## 3. Période de l'étude

Notre étude s'est étalée sur 28 mois, de Janvier 2020 à Avril 2022.

## 4. Population de l'étude

Nouveau-nés de groupes sanguins A ou B ayant manifesté un ictère suspecté par constellation ABO et leurs mères qui sont de groupe O, hospitalisés au niveau du CHU-TO.

### 4.1. Critères d'inclusion

- ✓ Les NN de groupes sanguins A ou B de mères de groupe sanguin O (immunisées dans le système ABO) ayant été suivis au niveau du service de néonatalogie du CHU-TO pour ictère suspecté par incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO.
- ✓ Les mères de groupe sanguin O ayant accouché de nouveau-nés de groupes sanguins A ou B dont la recherche des hémolysines était positive, de janvier 2020 à avril 2022. Le titrage des hémolysines a concerné les cas colligés hospitalisés en prospectif (entre décembre 2021 et avril 2022).

### 4.2. Critères de non-inclusion

- ✓ Mères immunisées dans les systèmes autres que le système ABO (Rhésus, Kell...).
- ✓ Mères de groupes sanguins autres que O envoyées au laboratoire d'hémobiologie en vue de l'exploration de la MHNN ABO.
- ✓ NN chez qui les dossiers et les fiches médicales n'ont pas été retrouvés.

## 5. Taille de l'échantillonnage

Couples mère/nouveau-nés de groupes sanguins A et B issus de mères de groupe sanguin O chez qui la maladie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle ABO s'est manifestée et qui sont au nombre de 264, répartis comme suit :

- 232 mères à hémolysines positives.
- 32 mères à hémolysines négatives dont 4 cas avec élution positive chez les NN.

Le titrage des hémolysines révélées positives a été fait chez uniquement 30 mères au niveau de l'unité d'immuno-hématologie du laboratoire d'hémodiagnostic CHUTO(étude prospective).

**6. Moyens matériels**

**6.1. Non consommables**

**6.1.1. Appareillage**

- Centrifugeuse ROTOFIX 32A pour tubes ;



**Figure 17 :** Centrifugeuse ROTOFIX 32A

- Centrifugeuse pour cartes gels ;



**Figure 18 :** Centrifugeuse pour cartes gels

- Incubateur à 37°C ;



**Figure 19:** Incubateur (BIO-RAD)

- Etuve à 56°C ;



**Figure 20 :** Étuve à 56°C

- Bain-marie ;



**Figure 21 :** Bain-marie

- Réfrigérateur à +4°C ;
- Agitateur de microplaques.

### 6.1.2. Autres

- Pipettes réglables à volumes variables : 10µL, 25µL, 50µL, 100µL, 200µL;
- Portoir pour tube.

### 6.2. Consommables

- Microplaques ;
- Embouts bleus et jaunes ;
- Tubes secs ;
- Bouchons ;
- Gants jetables ;
- Compresses ;
- Alcool.

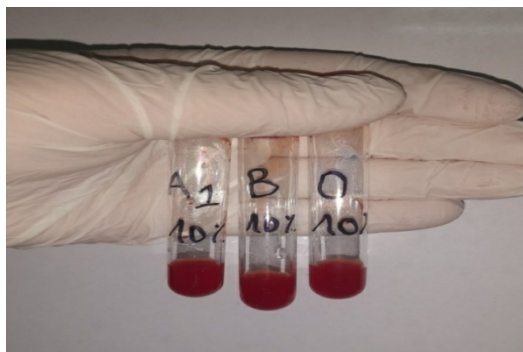
### 6.3. Réactifs

- Hématies tests à 5% pour le groupage ;



**Figure 22** : Suspension d'hématies préparées à 5 %

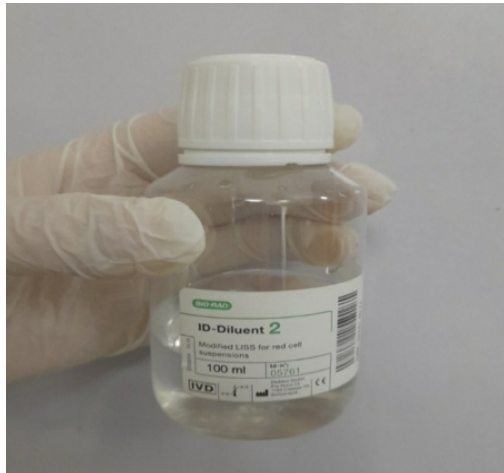
- Hématies tests à 10% pour le titrage des hémolysines ;



**Figure 23** : Suspension d'hématies préparées à 10%

- Eau physiologique ;

- Tampon LISS = ID-Diluant 2 ;



**Figure 24** : Tampon LISS = ID-Diluant 2

- Réactifs (Anti A, Anti B, Anti AB, Anti D) pour le groupe ABO-RH ;

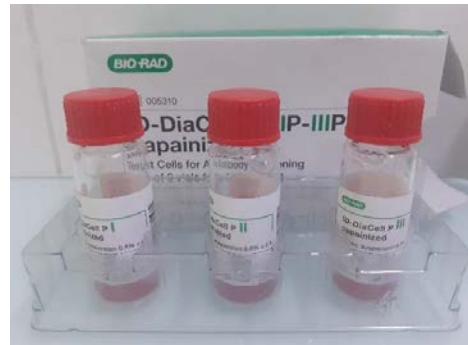


**Figure 25** : Sérum tests

- Cartes gel pour groupe ABO ;
- Cartes gel pour phénotype RH-Kell;
- Carte gel IgG pour TCD (NN) ;
- Carte gel Bio-Rad avec antiglobuline IgG + C3d pour RAI (dépistage) test de Coombs indirect ;
- Cartes gel pour identifications Bio-Rad neutres et enzymatique avec anti globuline
- Panel d'hématies commerciales Bio-Rad à 0,8% pour RAI (dépistage), (3 suspensions d'hématies natives + 3 suspensions d'hématies papainées) ;



**Figure 26** : Panel d'hématies neutres



**Figure 27** : Panel d'hématies papainées

-Panel d'hématies commerciales Bio-Rad à 0,8 % pour RAI identification (11 suspensions d'hématies natives + 11 suspensions d'hématies papainées)



**Figure 28** : Panel de 11 hématies neutres RAI (identification)



**Figure 29** : Panel de 11 hématies papainées RAI (identification)

## 2. Méthodologie de travail

### 7.1. Phase pré-analytique

#### 7.1.1. Fiche de renseignement

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche de renseignements (voir annexe I) préétablie ayant pour objectif l'exploration de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO. Cette dernière est divisée en deux volets :

- **Un volet comportant les renseignements sur la mère :** nom, prénom, âge, groupe sanguin, phénotype, antécédents obstétricaux, ATCD d'ictère, ATCD d'AIFM, transfusion antérieure, RAI, recherche d'hémolysines, pathologies associées à la grossesse.
- **Un volet comportant les renseignements sur le nouveau-né :** nom, prénom, âge, terme, poids et taille, score d'APGAR, type d'allaitement, ictère (intensité, délai d'apparition, mode d'installation), taux de bilirubines totales et directes, examens cliniques et biologiques, modalités de prise en charge (photothérapie intensive /conventionnelle, exsanguino-transfusion) et évolution.

#### 7.1.2. Prélèvement

- Les prélèvements sanguins ont été effectués par des infirmiers du service de néonatalogie, sur sang veineux et ont été recueillis dans des tubes à EDTA en respectant le volume de remplissage des tubes (09 volumes de sang pour 01 volume d'anticoagulant).
- Après l'étiquetage, l'identité de chaque couple (mère/NN) a été enregistrée.

#### 7.1.3. Circuit des échantillons

Le prélèvement a été acheminé au laboratoire d'hémobiologie (unité d'immuno-hématologie) par des infirmiers.

#### 7.1.4. Conservation et transport

Le prélèvement a été acheminé au laboratoire en vue d'être analysé le plus tôt possible ou conservé pour un délai maximal de 48 heures à +4°C après le prélèvement.

**7.1.5. Centrifugation**

Tous les échantillons ont été centrifugés à 4000 tours/min pendant 3 min avant d'être analysés.

**7.2. Phase analytique****7.2.1. Chez la mère****7.2.1.1. Groupage sanguin ABO RH1****7.2.1.1.1. Principe**

C'est une technique d'héماغglutination directe.

Une réalisation du groupage ABO comporte obligatoirement deux épreuves qui doivent être concordantes entre elles :

- Une épreuve globulaire (de BETH-VINCENT) : elle permet, grâce à l'utilisation de sérums tests anti-A, anti-B et anti-AB, de mettre en évidence les antigènes A et/ou B à la surface des hématies.
- Une épreuve sérique (de SIMONIN) : elle permet de mettre en évidence dans le plasma du sujet, les anticorps naturels du système ABO dirigés contre les antigènes absents des érythrocytes, grâce à l'utilisation d'hématies-tests A, B préparées localement

La détermination du groupe « RhD » standard accompagne toujours celle du groupage sanguin ABO. C'est le résultat de ces deux examens biologiques qui figurent sur la carte de groupage sanguin. La détermination du phénotype « RhD standard » est uniquement globulaire.

Une réalisation du groupage RHD nécessite un sérum-test anti-D et un réactif témoin lui correspondant, ce dernier étant de composition strictement identique au sérum-test anti-D fourni par le producteur et dépourvu d'activité anticorps.

Une détermination repose sur deux réalisations exécutées par deux techniciens différents. La saisie manuelle des résultats doit aussi passer par deux personnes différentes.

Le résultat du groupage ABO- RHD ne sera considéré comme valide qu'après une deuxième détermination sur un deuxième prélèvement différent dont le résultat est concordant avec celui de la première détermination.

### 7.2.1.1.2. Techniques

Le groupage sanguin ABO-RHD peut s'effectuer :

- Sur plaque
- En tube
- Sur microplaque
- Sur carte gel

Pendant notre étude, on a réalisé la technique sur microplaque.

#### ➤ Mode opératoire sur microplaque

Elle comporte une étape de distribution des réactifs : 50 µl d'hématies-test A1, A2, B et O à 5%, et de 50 µl de sérums-tests anti-A, anti-B, anti-AB, anti-Rh1 et le témoin Rh sont déposés dans les différentes cupules.

- Déposer 50 µl du sérum du sujet dans chacune des quatre premières cupules qui contiennent respectivement les suspensions d'hématies-tests B, A1, A2, et O.
- Faire une suspension d'hématies du sujet à 3%.
- Déposer ensuite 50µl de cette suspension dans chaque cupule contenant respectivement les sérum-tests anti-A, anti-B et Anti-AB.
- Déposer aussi 50 µl de la suspension d'hématies du sujet dans les cupules qui contiennent le sérum-test anti-D et le réactif témoin Rh.
- Centrifuger la microplaque ou mélanger le contenu de chaque puits manuellement ou à l'aide d'un agitateur de microplaques.

### 7.2.1.1.3. Résultats

- Présence d'agglutination (apparition d'amas globulaires nageant dans un liquide limpide) : présence de l'antigène.
- Absence d'agglutination (suspension uniforme) : absence de l'antigène.

#### ➤ Validation des résultats

Pour toute détermination du groupe sanguin ABO, trois témoins sont utilisés d'une manière systématique :

- **Témoin Auto:** sérum ou plasma échantillon + hématies échantillon. Il permet de valider les deux épreuves quand il est négatif.

- **Témoin Allo:** sérum ou plasma échantillon + hématies tests groupe O. Il permet de valider l'épreuve sérique quand il est négatif.
- **Témoin AB :** sérum AB+ GR du malade. Il garantit l'épreuve globulaire en démontrant s'il est négatif l'absence de poly agglutinabilité, mais son utilisation est actuellement abandonnée car actuellement on utilise des réactifs monoclonaux.
- **Témoin Rhésus:** il contient tous les composants d'un réactif Anti-D sauf l'anti D (=Contrôle réactif).

Les résultats sont considérés comme valides, si la lecture croisée des deux méthodes donne un résultat concordant et si les témoins Auto, Allo et Rh sont négatifs.

**Tableau VII :** les profils de groupages ABO sur les deux épreuves sériques et globulaires

Groupe sanguin	Épreuve globulaire			Épreuve sérique			
	Sérums-tests			Hématies-tests			
	Anti-A	Anti-B	Anti A+B	B	A1	A2	O
<b>A</b>	+	-	+	+	-	-	-
<b>B</b>	-	+	+	-	+	+	-
<b>AB</b>	+	+	+	-	-	-	-
<b>O</b>	-	-	-	+	+	+	-



**Figure 30 :** Méthode de groupage ABO sur microplaque

### 7.2.1.2. Recherche du D faible (Du)

#### 7.2.1.2.1. Principe

Il repose sur la mise en évidence d'une sensibilisation in vitro des hématies du patient par des anti-D (IgG) à l'aide de l'AGH.

Il est recherché lorsque le Rhésus est négatif chez :

- ✓ Le nouveau-né
- ✓ La femme enceinte
- ✓ Les donneurs de sang

Il comporte deux étapes :

- ✓ Sensibilisation des hématies
- ✓ Révélation

#### 7.2.1.2.2. Techniques

Il peut être recherché par deux techniques :

- ✓ Sur tube
- ✓ Sur carte gel

Pendant notre étude on a effectué la technique sur carte gel

##### ➤ Mode opératoire sur carte gel

- Préparer une suspension à 5% ;
- Mettre 10µl de suspension + 25µl d'anti-D ;
- Incuber :
  - 45 min à 37°C ;
  - 15 min à 37°C en tampon LISS.
- Centrifuger pendant 10 min ;

Agglutination = RH positif.

#### 7.2.1.2.3. Résultats

- L'absence d'agglutination dans le tube indique que les hématies ne possèdent pas le variant de l'Ag D et sont considérées comme Rhésus négatif.
- La présence d'agglutination dans le tube indique que les hématies possèdent le variant de l'Ag D et sont considérées comme Rhésus positif.

### 7.2.1.3. Détermination du phénotype Rhésus (C/c, E/e) et Kell

#### 7.2.1.3.1. Principe

La détermination du phénotype Rh et KEL1 est réalisée par une technique d'hémagglutination directe, elle consiste à rechercher, grâce à l'utilisation de sérum-tests, la présence ou l'absence à la surface des GR des 5 antigènes suivants : C(RH2), E(RH3), c(RH4), e(RH5), K(KEL1).

#### 7.2.1.3.2. Techniques

Le phénotype Rh/KEL1 peut s'effectuer :

- Sur plaque
- En tube
- Sur microplaque
- Sur carte gel.

Pendant notre étude, on a effectué la technique sur carte gel.

##### ➤ Mode opératoire

- Préparer une suspension à 5% de GR à tester dans une solution saline isotonique ;
- Identifier la carte par le nom ou le numéro de l'échantillon correspondant ;
- Retirer la languette aluminium des cartes avec précaution pour éviter les contaminations inter-microtubes ;
- Distribuer 10µl de la suspension dans la cupule de chaque microtube de la carte ;
- Centrifuger 10min et lire les résultats.

#### 7.2.1.3.3. Résultats

- La présence d'agglutinats en surface ou dispersés dans le gel correspond à un résultat positif indiquant la présence de l'antigène érythrocytaire correspondant.
- Un culot de globules rouges collectés au fond du microtube correspond à un résultat négatif indiquant l'absence de l'antigène érythrocytaire correspondant.
- ✓ Une réaction positive dans un des microtubes ne peut être validée que si le microtubeCtl est négatif.



**Figure 31** : Détermination du phénotype Rhésus et Kell sur carte gel

#### 7.2.1.4. Recherche des hémolysines

##### 7.2.1.4.1. Principe

Elle consiste en la recherche d'une éventuelle hémolyse des hématies tests A et/ou B en présence du plasma de la mère à examiner pouvant contenir des hémolysines anti A et/ou anti B en présence du complément.

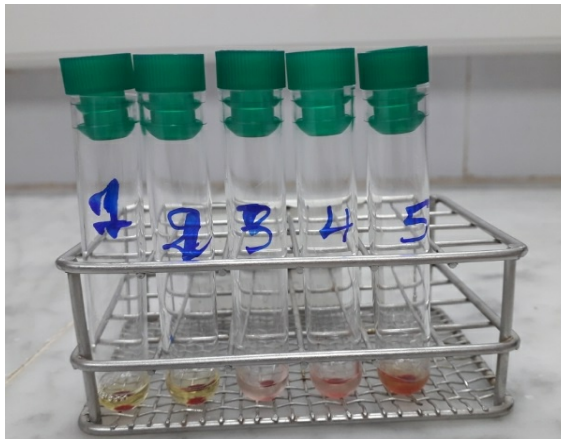
##### 7.2.1.4.2. Technique

- Préparer une suspension d'hématies tests A, B, O à 10% après lavage à l'eau physiologique ;
- Préparer 05 tubes secs et mettre :
  - Dans le 1er tube : 100µl de la suspension d'hématies A et rajouter 200µl du plasma du patient ;
  - Dans le 2ème tube : 100µl de la suspension d'hématies B et rajouter 200µl du plasma du patient ;
  - Dans le 3ème tube : 100µl de la suspension d'hématies A et rajouter 200µl d'eau physiologique ;
  - Dans le 4ème tube : 100µl de la suspension d'hématies B et rajouter 200µl d'eau physiologique ;
  - Dans le 5ème tube : 100µl de la suspension d'hématies O et rajouter 200µl du sérum dupatient.
- Incuber 30 min à 37°C ;
- Centrifuger à 4000 tr/min pendant 03min ;

- Observer une éventuelle hémolyse et noter l'intensité en croix.

#### 7.2.1.4.3. Résultats

- Les tubes 3, 4 et 5 doivent avoir un surnageant clair (absence d'hémolyse) ;
- Les tubes 1 et 2 :
  - Si le surnageant est rose foncé : présence d'hémolyse.
  - Si le surnageant est clair : absence d'hémolyse.
- Si les tubes témoins 3,4 et 5 ne présentent pas d'hémolyse, la réaction est interprétable ;
- Une hémolyse dans le tube 1 indique la présence d'hémolysines anti-A ;
- Une hémolyse dans le tube 2 indique la présence d'hémolysines anti-B ;
- L'absence d'hémolyse dans les tubes 1 et 2 indique l'absence d'hémolysines ;



**Figure 32 : Recherche des hémolysines**

➤ **L'intensité de l'hémolyse est notée en croix :**

- Hémolyse complète (après centrifugation, absence de culot globulaire avec un surnageant teinté) : +++++
- Surnageant rouge foncé : +++
- Surnageant rouge : ++
- Surnageant rouge : +
- Surnageant rose pâle : faible
- Surnageant clair (absence d'hémolyse) : -

### 7.2.1.5. Titrage des hémolysines

#### 7.2.1.5.1. Principe

Il repose sur le même principe que la technique de recherche en testant une série de dilutions à raison de 1/2 en 1/2, du sérum des échantillons en solution saline à 0,9 %.

#### 7.2.1.5.2. Technique

- Tester différentes dilutions du plasma des mères dont les hémolysines sont positives vis-à-vis des hématies correspondantes (A et/ou B) ;

- Les dilutions à réaliser sur le plasma positif sont :

- Dilution 1/2 : mettre 200  $\mu$ l de plasma et 200  $\mu$ l d'eau physiologique ;
- Dilution 1/4 : mettre 200  $\mu$ l de la dilution 1/2 et 200  $\mu$ l d'eau physiologique ;
- Dilution 1/8 : mettre 200  $\mu$ l de la dilution 1/4 et 200  $\mu$ l d'eau physiologique ;
- Dilution 1/16 : mettre 200  $\mu$ l de la dilution 1/8 et 200  $\mu$ l d'eau physiologique ;

- Incuber 30 min à 37°C ;

- Centrifuger à 4000 tr/mn pendant 03 min.



**Figure 33** : Incubation des hémolysines

#### 7.2.1.5.3. Résultats

Le titre des hémolysines correspond à l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction positive.



Figure 34 : Titre 2 des hémolysines



Figure 35 : Titre 4 des hémolysines



Figure 36 : Titre 8 des hémolysines

### 7.2.1.6. Recherche des agglutinines irrégulières (RAI)

#### 7.2.1.6.1. Principe

Elle permet la mise en évidence de la spécificité d'éventuels anticorps anti érythrocytaires présents dans le sérum d'un malade, afin de prévenir un accident transfusionnel avant une transfusion sanguine ou d'identifier l'anticorps responsable d'une allo-immunisation transfusionnelle ou de détecter une incompatibilité fœto-maternelle.

Cet examen consiste à faire réagir un sérum inconnu sur un certain nombre de globules rouges connus (groupe O phénotypé), cet ensemble de globules rouges constitue un panel.

Elle comporte deux étapes :

- **Dépistage** : par le panel de dépistage qui est constitué d'une gamme d'au moins 3 hématies de groupe O et qui doit permettre la détection des anticorps correspondants comportant des Ag et des phénotypes Rh obligatoires :
  - O- ccee.
  - O+ ccEE.
  - O+ CCee.
- **Identification** (lorsque le dépistage est positif) : par le panel d'identification qui est constitué d'au moins 11 hématies test, afin d'identifier la spécificité de ou des anticorp(s) détectés.

Le panel d'identification doit être de groupe O et doit comporter les Ag : D, C, c, E, e, Kell, Cellano, Kpa, Kpb, Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, N, S, s, P1, Lea, Leb, Lua, Lub.

#### 7.2.1.6.2. Techniques

La RAI est effectuée par technique TIA associée à des techniques enzymatiques dans le but de performer le seuil de détection et permettre à certains allo-anticorps de faible concentration d'être mis en évidence car le traitement enzymatique des hématies (trypsine, papaïne) réduit les charges électriques à la surface des hématies ce qui favorise l'agglutination des hématies-test par des anticorps IgG et permet de mieux révéler certains Ag masqués ou encombrés (Ag Rh) , le traitement par la papaïne détruit certains Ag (MNS , Duffy, Xf... )

Il existe différentes techniques :

- En tube.
- En microplaque.
- En gel.

Dans notre étude, on a utilisé la technique en gel, plus sensible et plus rapide, en utilisant un panel d'hématies commercial (Panel Bio-Rad).

#### ➤ Mode opératoire

##### Les hématies-tests utilisées :

- **Le dépistage** : se fait à l'aide d'un panel de 3 hématies en milieu salin et un panel de 3 hématies papaïnées, en suspension 0.8% à 1% prêts à l'emploi phénotypés dans les systèmes : Rhésus, Kell, Kidd, Duffy, Lewis, MNS, Lutheran, Xg. (voir annexe)

- **L'identification** : se fait à l'aide d'un panel de 11 hématies salines et 11 hématies papainées. (Voir annexe)

Avant l'emploi Il faut :

- S'assurer que les hématies-tests soient à température ambiante (18-25°C) lors de l'utilisation.
- Eviter de contaminer les hématies-tests.
- Fermer les flacons après utilisation et les placer au frais (+4°C).

### Les cartes gels utilisées

Les RAI en milieu Coombs indirect nécessitent un support de cartes gel formulés avec une anti-globuline polyvalente et celle effectuée en milieu papainé un support de cartes gel neutres. Pendant notre stage on a travaillé avec des cartes gel de la marque Bio-Rad.

### Test de dépistage :

- Identifier les échantillons sur les cartes gel ;
- Retirer la languette aluminium des cartes gel avec précaution pour éviter les contaminations inter-microtubes ;
- Mettre 50 µl d'hématies-tests dans chaque puits ;
- Mettre les hématies natives dans les puits des cartes gel IgG C3d (3puits) ;
- Mettre les hématies enzymatiques dans les puits des cartes gel neutres (3 puits) ;
- Ajouter 25 µl du sérum du malade dans chaque puits de la carte ;
- Incuber les cartes pendant 15 min à 37°C ;
- Centrifuger pendant 10 min et lire l'hémagglutination.

### Lecture des résultats :

- Positif : Hématies agglutinées formant une ligne à la surface du gel (présence d'Ac).
- Négatif : Hématies en culot compact au fond des puits.

En cas de dépistage positif ; il faut procéder à l'identification c'est à dire la détermination de la spécificité du (ou des) Ac présent (s).

### Test d'identification :

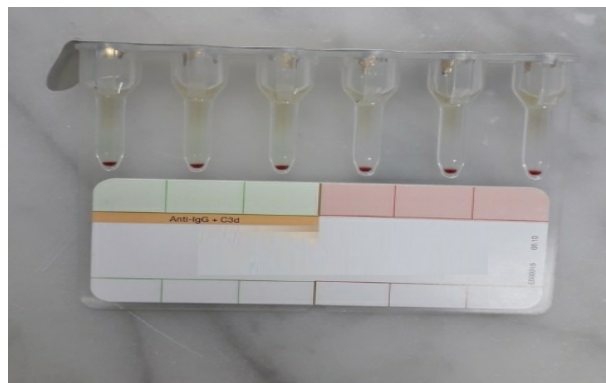
La technique est la même que pour le dépistage mais s'effectue avec 11 hématies-tests au lieu de 3.

**7.2.1.6.3. Interprétation des résultats :****- Interprétation du dépistage :**

Le dépistage permet seulement de dire s'il y a présence ou absence d'Ac dans le sérum. Il ne permet en aucun cas son identification.

- Un résultat négatif ne signifie pas l'absence d'Ac d'une façon certaine, car le dépistage possède une limite de détection qui dépend de la technique utilisée.

- La négativité de toutes les techniques ne signifie pas non plus l'absence d'Ac mais l'absence d'Ac détectable par le panel utilisé.



**Figure 37 :** Résultat de dépistage négatif



**Figure 38 :** Résultat de dépistage positif

**- Interprétation d'une identification**

L'identification nécessite de trouver une relation entre les réactions positives et négatives observées avec la présence ou l'absence d'un antigène sur les hématies testées correspondant à l'anticorps suspecté. Dans tous les cas, il faudra procéder à:

- Au phénotypage RH-KEL1, puisque tout patient possédant (ou ayant possédé) un anticorps doit être transfusé avec du sang qualifié phénotypé et comptabilisé.

L'identification fait appel aux connaissances des fréquences des différents phénotypes dans tous les systèmes de groupes sanguins, des anticorps les plus fréquemment rencontrés en raison de l'immunogénicité des antigènes correspondants, des variations de la force antigénique d'un donneur d'hématies-tests à un autre, des différents types de réactions d'agglutination en fonction des systèmes concernés, des effets de dose de certains anticorps et des techniques préférentielles de mise en évidence des anticorps en fonction des procédés utilisés.

### **7.2.2. Chez le nouveau-né**

#### **7.2.2.1. Groupage sanguin ABO RH**

Même technique que celle utilisée chez la mère.

#### **7.2.2.2. Recherche du D faible (Du)**

Même technique que celle utilisée chez la mère.

#### **7.2.2.3. Phénotype RH et Kell**

Même technique que celle utilisée chez la mère.

#### **7.2.2.4. Test de Coombs direct (TCD)**

##### **7.2.2.4.1. Principe**

Il permet de révéler la présence d'un anticorps spécifique fixé sur l'antigène lui correspondant à la surface du globule rouge in vivo, c'est cet Ac qui est susceptible d'entraîner la destruction du GR.

##### **7.2.2.4.2. Techniques**

- Sur tube
- Sur carte gel

Pendant notre étude, on a réalisé la technique sur carte gel

##### **➤ Mode opératoire**

- Préparer une suspension à 5% de GR à tester dans une solution saline isotonique ;
- Identifier la carte par le nom ou le numéro de l'échantillon lui correspondant ;
- Retirer la languette aluminium des cartes avec précaution pour éviter les contaminations inter-microtubes ;
- Distribuer 10µl de la suspension dans la cupule de chaque microtube de la carte ;
- Centrifuger pendant 10min et lire les résultats.

**7.2.2.4.3. Résultats**

- La présence d'agglutinats en surface ou dispersés dans le gel correspond à un résultat positif indiquant la présence d'un anticorps spécifique fixé sur l'antigène lui correspondant.

- Un culot de globules rouges collectés au fond du microtube correspond à un résultat négatif indiquant que l'anticorps spécifique fixé sur l'antigène correspondant n'a pas été détecté.

Une réaction positive dans un des microtubes ne peut être validée que si le microtubeCtl est négatif.

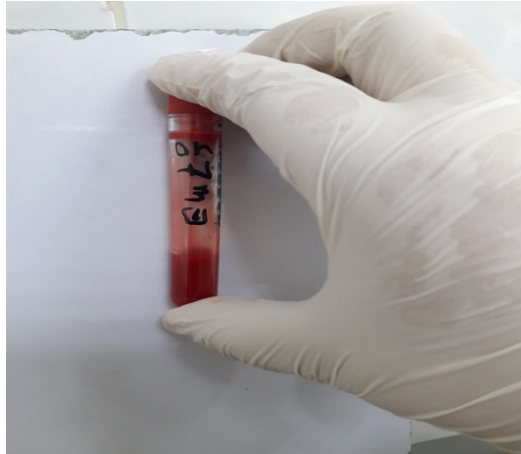
**7.2.2.5. Test d'éluion****7.2.2.5.1. Principe**

Elle permet de recueillir l'anticorps décroché de la surface du GR dans un milieu liquide et d'étudier sa réactivité vis à vis des GR du malade et d'un panel érythrocytaire par méthode de chauffage à 56°C.

Elle trouve son intérêt lorsque TCD est négatif puisqu'elle est plus sensible.

**7.2.2.5.2. Technique**

- Laver 4 à 6 fois le culot globulaire ;
- Mettre 1cc du culot lavé et 1cc d'eau physiologique ;
- Incuber à 56° pendant 20 min (agiter pendant l'incubation) ;
- Centrifuger pendant 3 min ;
- Récupérer l'éluat rapidement et le transvaser aussitôt vers un tube sec ;
- Le tester avec les hématies test sur carte gel IgG :
- 10ul d'hématies A1 ou B et O (témoin) en suspension à 5% ;
- Ajouter 25ul de l'éluat ;
- Incuber à 37°C pendant 30 min (si suspension en eau physiologique) ou 15 min (si LISS) ;
- Centrifuger la carte gel ;
- Lire les résultats.



**Figure 39** : Test d'élution chez le nouveau-né

- ❖ **Remarque** : effectuer un test de Coombs direct après le lavage.
  - Si le TCD du NN revient positif et l'élution négative, faire un enrichissement :
    - Prendre 1 volume de culot lavé (le maximum) et  $\frac{1}{2}$  V d'eau physiologique,
    - Incuber 20 min à 56° puis continuer la suite comme précédemment sur cartes gel IgG.
  - Si l'élution revient toujours négative, lancer l'enrichissement sur tube (TCI) :
    - Prendre 50ul d'hématies en suspension à 5% dans le tampon LISS et 50 ul d'éluat ;
    - Incuber 15 min à 37°C ;
    - Faire 03 lavages à l'eau physiologique ;
    - Rajouter 2 gouttes d'AGH ;
    - Centrifuger 1 minute à 1000 tours.

### 7.3. Saisie et analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées sur le logiciel IBM SPSS version 22 et Microsoft Office Excel 2007.

# *Chapitre II*

## *Résultats*

## I. Description de la population étudiée

### 1. Répartition des mères

#### 1.1. Répartition selon les caractéristiques épidémiologiques

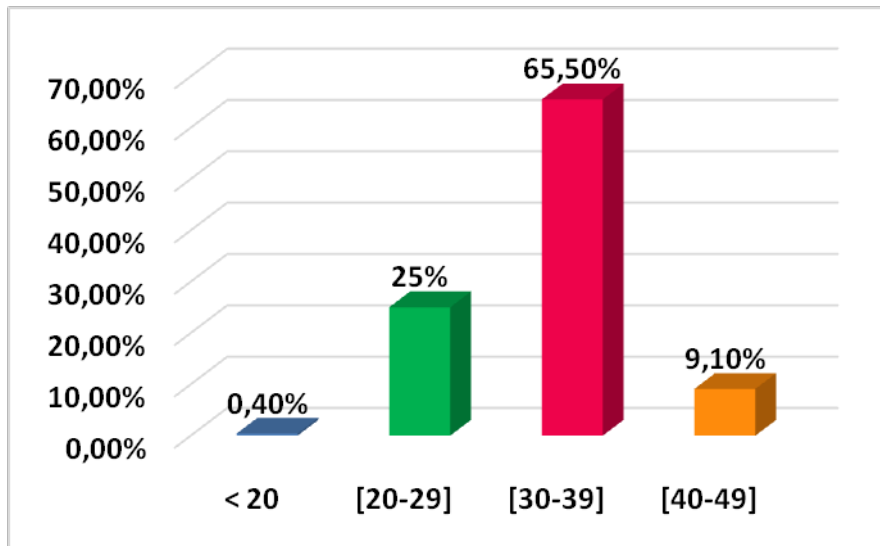
##### 1.1.1. Répartition selon l'âge

Dans la population de notre étude, l'âge moyen des mères était de 32,76 ans  $\pm$  5,41 (Moyenne  $\pm$  Écart type), avec un minimum de 17 ans et un maximum de 48 ans.

Plus de la moitié des mères (65,5%) étaient âgées entre 30 et 39 ans, 25% étaient âgées de 20 à 29 ans, 9,1% âgées de 40 à 49 ans et uniquement 0,4% d'entre elles avaient un âge inférieur à 20 ans.

**Tableau VIII** : Répartition des mères selon les différentes tranches d'âge

Tranches d'âge (ans)	Fréquence	Pourcentage %
< 20	1	0,40%
[20-29]	66	25%
[30-39]	173	65,50%
[40-49]	24	9,10%
<b>Total</b>	<b>264</b>	<b>100%</b>



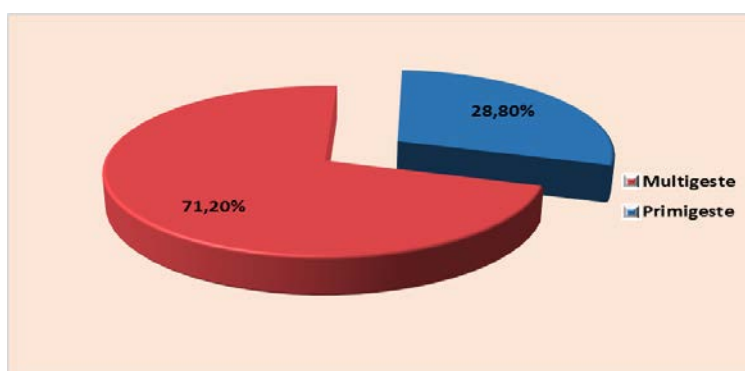
**Figure 40** : Répartition des mères selon les différentes tranches d'âge.

##### 1.1.2. Répartition selon la gestation

188 des mères étaient multigestes soit 71.2%.

**Tableau IX** : Répartition des mères selon la gestation.

Gestation	Fréquence	Pourcentage %
Multigeste	188	71,2%
Primigeste	76	28,8%
Total	264	100%

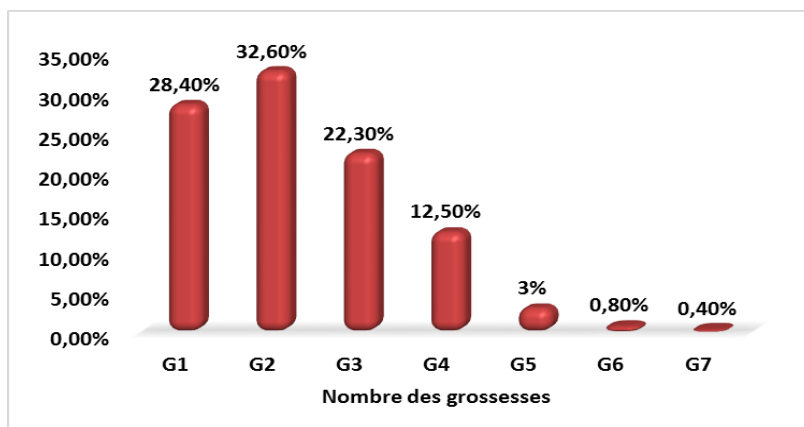
**Figure 41** : Répartition des mères selon la gestation

### 1.1.3. Répartition selon le nombre de grossesses

28,40% des femmes étaient primigestes (1 seule grossesse), tandis que 71,60% d'entre elles étaient multigestes, 32,60% avaient eu 2 grossesses, 22,30% 3 grossesses et 16,2% avaient eu plus de 3 grossesses.

**Tableau X** : Répartition des mères selon le nombre de grossesses

Nombre de grossesses	Fréquence	Pourcentage
G1	75	28,40%
G2	86	32,60%
G3	59	22,30%
G4	33	12,50%
G5	8	3%
G6	2	0,80%
G7	1	0,40%
Total	264	100%



**Figure 42 :** Répartition des mères selon le nombre de grossesses

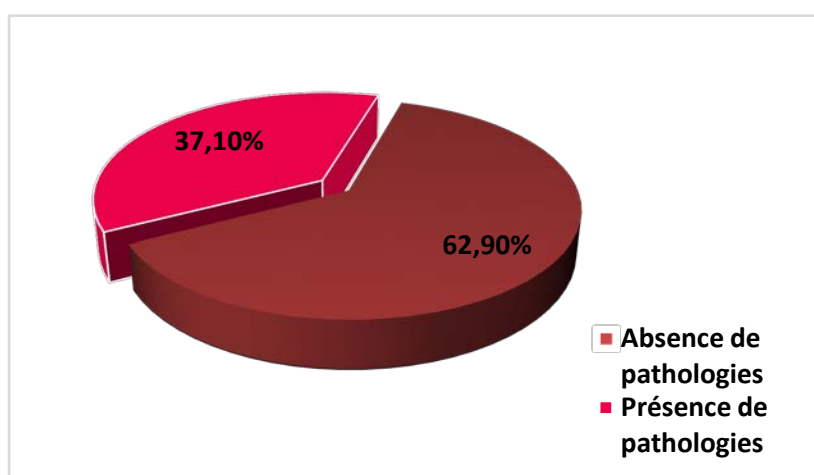
#### 1.1.4. Répartition selon les pathologies associées à la grossesse

##### 1.1.4.1. Selon la présence ou l'absence de pathologies associées

On a constaté que plus de la moitié des mères (62,9%) n'avaient pas présenté de pathologies associées à la grossesse, tandis que 37,10% en avaient présenté.

**Tableau XI :** Répartition des mères selon les pathologies associées à la grossesse

Présence/Absence de pathologies	Fréquence	Pourcentage (%)
Absence de pathologies	166	62,9
Présence de pathologies	98	37,1
Total	264	100



**Figure 43 :** Répartition des mères selon les pathologies associées à la grossesse.

#### 1.1.4.2. Selon le type de la pathologie associée à la grossesse

Le diabète gestationnel et l'hypothyroïdie avaient constitué les pathologies les plus fréquentes retrouvées dans notre étude, représentées par les taux respectifs de 31,36% et 24,58%, suivies de l'hypertension artérielle avec un taux de 15,25%, puis du diabète avec 10,17%.

On a également noté un taux d'infection de 9,32% et un taux d'anémie de 6,78%. Seulement 2,54% des mères souffraient d'une hyperthyroïdie.

**Tableau XII** : Répartition des mères selon le type de pathologies associées

<b>Pathologies associées</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Diabète	12	10,17%
Diabète gestationnel	37	31,36%
Hypertension artérielle	18	15,25%
Hypothyroïdie	29	24,58%
Hyperthyroïdie	3	2,54%
Anémie	8	6,78%
Infection	11	9,32%
Total	118	100%

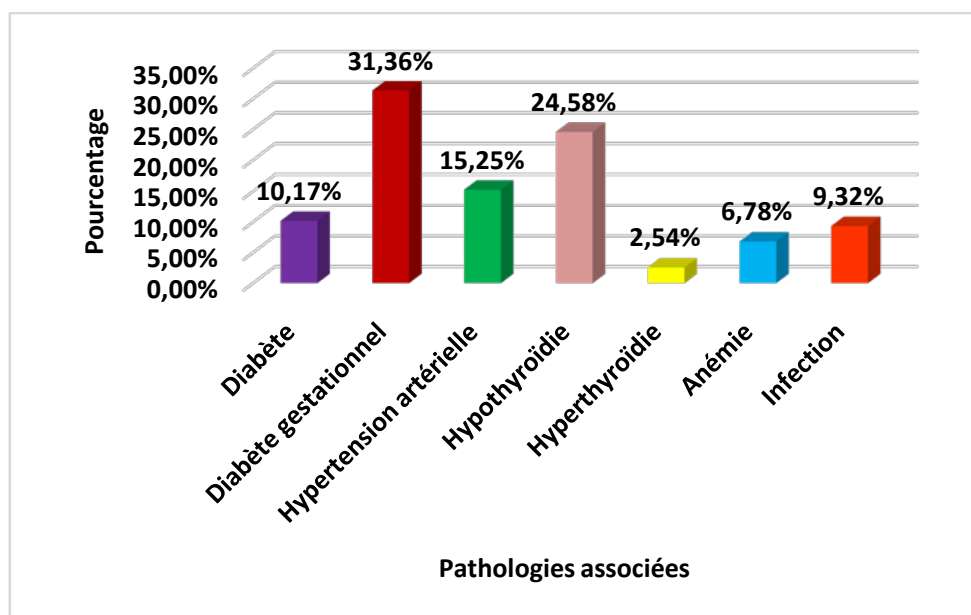


Figure 44 : Répartition des mères selon les pathologies associées

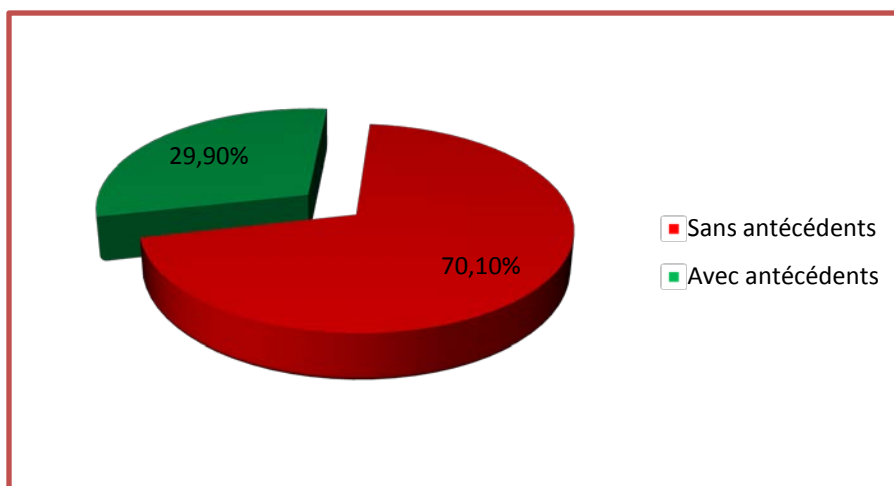
### 1.1.5. Répartition selon les antécédents obstétricaux

#### 1.1.5.1. Répartition selon la présence ou l'absence d'antécédents obstétricaux

La majorité des mères n'avaient aucun antécédent obstétrical (70,1%). Seulement 29,9% en avaient.

Tableau XIII : Répartition des mères selon les antécédents obstétricaux.

Présence/Absence d'ATCD	Fréquence	Pourcentage (%)
Sans antécédents	185	70,1
Avec antécédents	79	29,9
Total	264	100



**Figure 45 :** Répartition des mères selon les antécédents obstétricaux.

### 1.1.5.2. Répartition selon le type de l'antécédent présent

L'antécédent obstétrical prédominant dans notre échantillon est l'ictère dans la fratrie avec un pourcentage de 75,29%, suivi de l'avortement avec 15,29%. 4,71% des mères ont bénéficié d'une prophylaxie Anti-D, 3,52% des mères ont été antérieurement transfusées, tandis que seulement 1,18% ont présenté l'antécédent de mort in utéro.

**Tableau XIV :** Répartition des mères selon le type d'antécédent présent.

Les antécédents obstétricaux	Fréquence	Proportions (%)
Mort in utéro	1	1,18
Avortements	13	15,29
Prophylaxie Anti D	4	4,71
Ictère dans la fratrie	64	75,29
Transfusion antérieure	3	3,52
Total	85	100

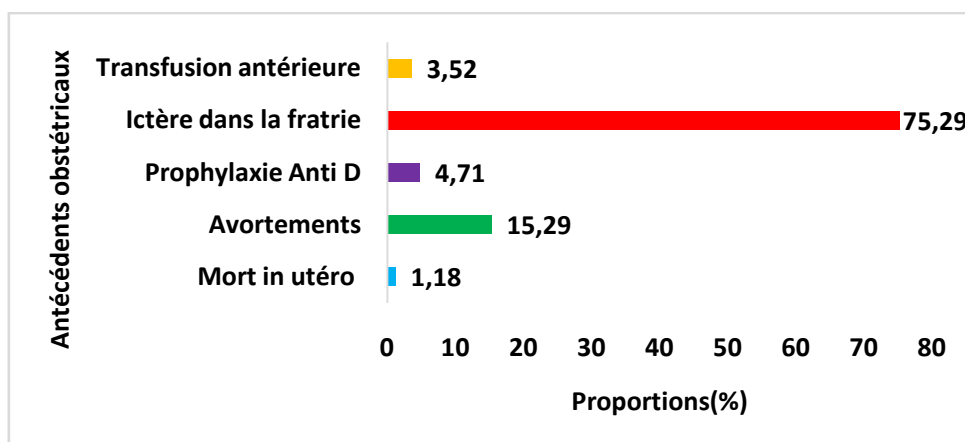


Figure 46 : Répartition des mères selon le type d'antécédent présent.

## 1.2. Répartition selon les caractéristiques immuno-hématologiques

### 1.2.1. Répartition selon le groupe sanguin ABO

Dans notre étude, la totalité des mères étaient de groupe O (100%).

Tableau XV : Répartition des mères selon le groupage ABO

Groupe sanguin	Fréquence	Pourcentage
O	264	100%
A	0	0%
B	0	0%
AB	0	0%
Total	264	100%

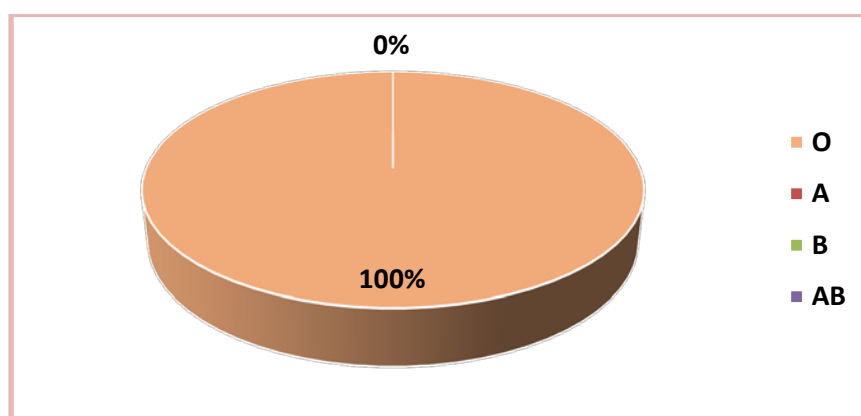


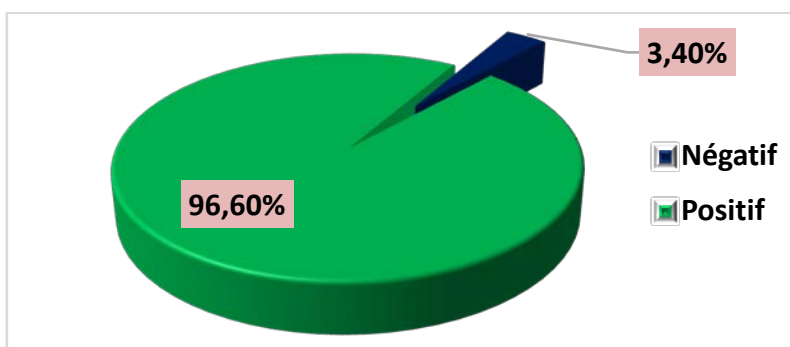
Figure 47 : Répartition des mères selon le groupage ABO

### 1.2.2. Répartition selon le Rhésus D

On a constaté une prédominance du Rhésus D positif (96.6%). Uniquement 3.4% des mères étaient de Rhésus D négatif.

**Tableau XVI :** Répartition des mères dans le système Rhésus

Rhésus D	Fréquence	Pourcentage
Négatif	9	3,40%
Positif	255	96,60%
Total	264	100%



**Figure 48 :** Répartition des mères dans le système Rhésus.

### 1.2.3. Répartition selon le phénotype Rhésus

La majorité des mères possédaient les phénotypes “Ccee” et “CCee” avec des taux de 48.1% et 23.5% respectivement, tandis que le phénotype “ccEE” était minoritaire (0.4%).

**Tableau XVII :** Répartition des mères selon le phénotype Rhésus

Phénotype	Fréquence	Pourcentage
ccee	43	16,30%
ccEe	10	3,80%
Ccee	127	48,10%
CcEe	21	8%
CCee	62	23,50%
ccEE	1	0,40%
Total	264	100%

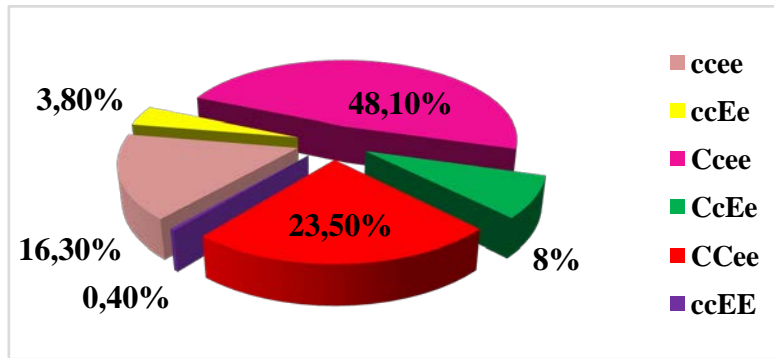


Figure 49 : Répartition des mères selon le phénotype Rhésus.

#### 1.2.4. Répartition selon le système Kell

Dans notre étude, 89,4% des mères possédaient l'antigène Kell tandis que 10,6% ne le possédaient pas.

Tableau XVIII : Répartition des mères selon le système Kell

Kell	Fréquence	Pourcentage
Négatif	236	89,40%
Positif	28	10,60%
Total	264	100%

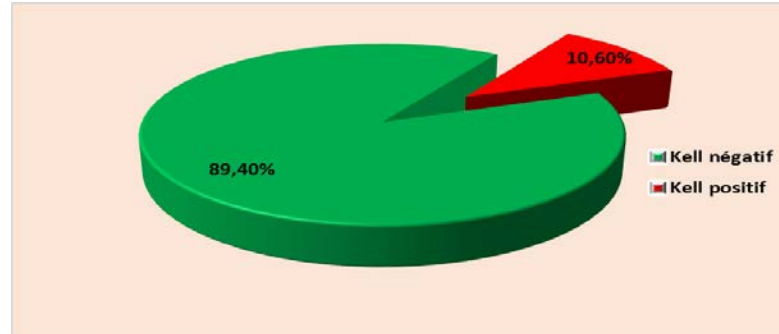


Figure 50 : Répartition des mères selon le système Kell.

#### 1.2.5. Répartition selon les résultats de la RAI

Parmi les 264 patientes étudiées et chez lesquelles la recherche d'agglutinines irrégulières a été effectuée, 9 étaient positives et ceci correspond à un taux de 3,4%.

Les anticorps identifiés lors de la RAI sont de spécificité Anti-D.

Tableau XIX : Répartition des mères selon la RAI

RAI	Fréquence	Pourcentage
Négatif	255	96,60%
Positif	9	3,40%
Total	264	100%

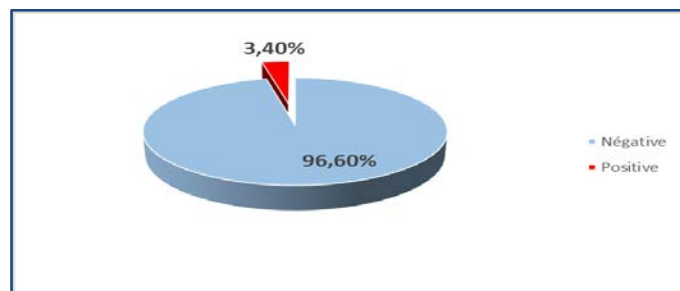


Figure 51 : Répartition des mères selon la positivité de la RAI.

### 1.2.6. Répartition selon les résultats de la recherche des hémolysines

La recherche des hémolysines a été révélée positive chez 232 patientes, soit une fréquence de 87,90%. 32 patientes avaient présenté une recherche d'hémolysines négative, soit une fréquence de 12,1%.

Tableau XX : Répartition selon la présence ou l'absence des hémolysines

Présence/Absence des hémolysines	Fréquence	Pourcentage
Absence	32	12,10%
Présence	232	87,90%
Total	264	100%

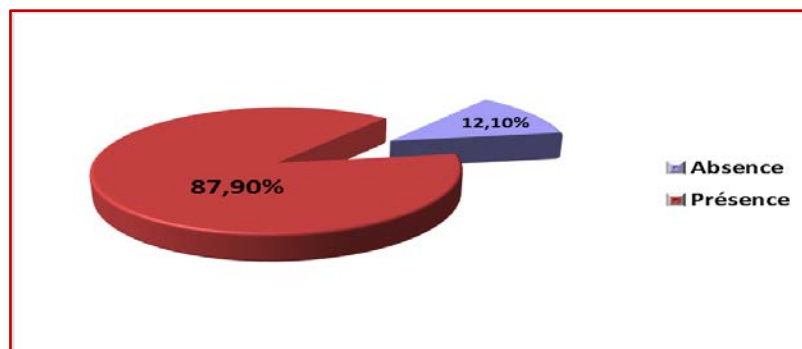


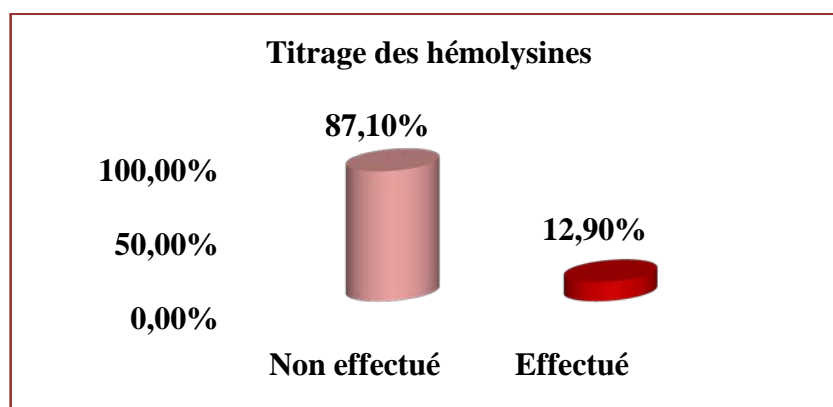
Figure 52 : Répartition selon la présence ou l'absence des hémolysines.

### 1.2.7. Répartition selon le titrage des hémolysines

Sur l'ensemble des 232 recherches d'hémolysines positives, 30 titrages ont été réalisés soit 12,90% (étude prospective, entre décembre 2021 et avril 2022). Le titrage n'a pas été effectué pour le reste.

**Tableau XXI** : Répartition des mères selon le tirage des hémolysines

Titrage	Fréquence	Pourcentage
Non effectué	202	87,10%
Effectué	30	12,90%
Total	232	100%



**Figure 53** : Répartition des mères selon le titrage des hémolysines.

### 1.3. Caractéristiques de la recherche d'hémolysines chez la population positive

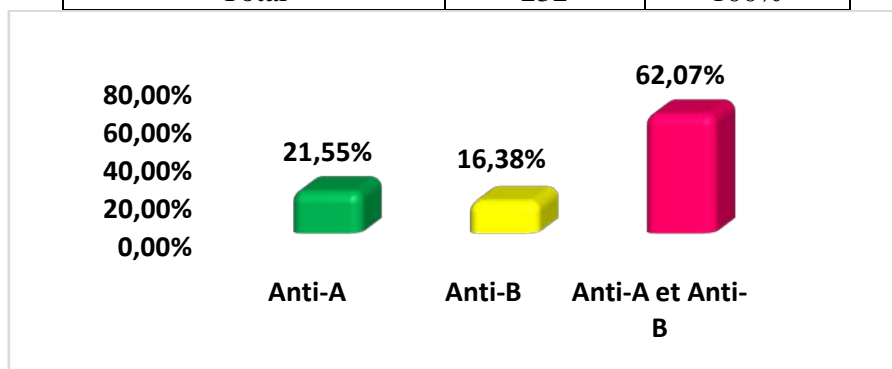
Parmi les 264 mères étudiées, on a répertorié 232 dont la recherche des hémolysines était positive.

#### 1.3.1. Spécificité de l'anticorps

Une présence simultanée d'hémolysines anti-A et anti-B a été retrouvée chez 144 patientes (62,07%), suivie d'une présence d'hémolysines de type anti-A chez 50 patientes (21,55%), puis d'hémolysines de type Anti-B chez 38 patientes seulement (16,38%).

**Tableau XXII** : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps.

Spécificité d'anticorps	Fréquence	Pourcentage
Anti-A	50	21,55%
Anti-B	38	16,38%
Anti-A et Anti-B	144	62,07%
Total	232	100%

**Figure 54** : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps.

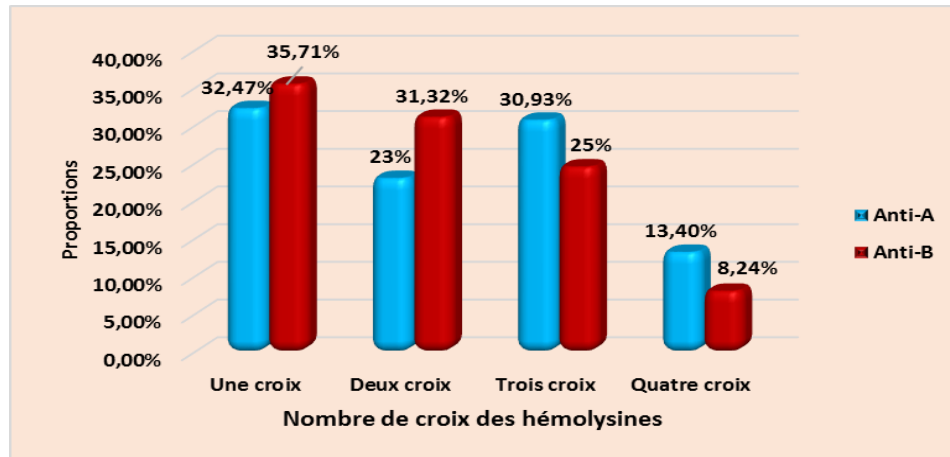
### 1.3.2. Intensité des hémolysines en croix

Dans notre étude, on a constaté la présence des hémolysines anti-B, avec intensité d'une croix chez 35,71% des mères, de deux croix chez 31,32%, de trois croix chez 25% et de quatre croix chez 8,24% des mères.

L'Anti-A était présente à une croix avec un taux de 32,47%, à deux et trois croix avec des taux de 23% et 30,93% respectivement et à quatre croix avec un taux de 13,40%.

**Tableau XXIII**: Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps et le nombre de croix.

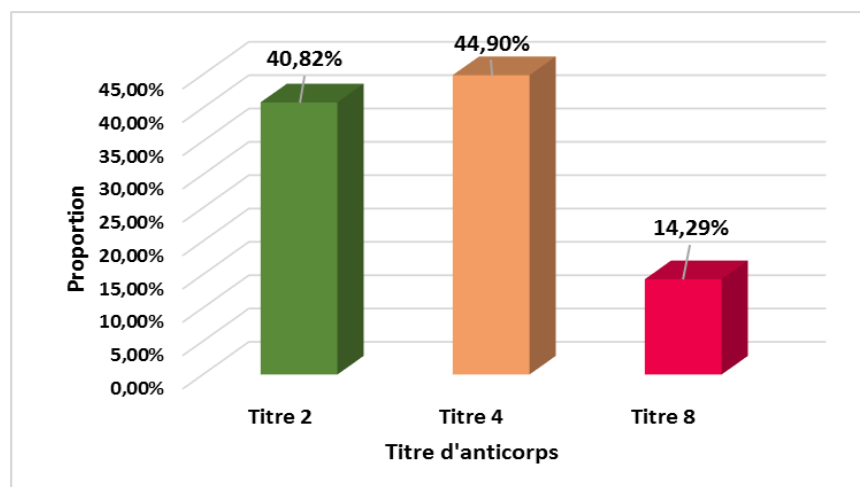
Nombre de croix	Anti-A		Anti-B	
	Fréquence	Proportion	Fréquence	Proportion
Une croix	63	32,47%	65	35,71%
Deux croix	45	23%	57	31,32%
Trois croix	60	30,93%	45	25%
Quatre croix	26	13,40%	15	8,24%
Total	194	100%	182	100%



**Figure 55** : Répartition des hémolysines selon la spécificité d'anticorps et le nombre de croix.

### 1.3.3. Titre des hémolysines

Dans notre échantillon, on a noté une prédominance du titre 4 avec un taux de 44,90%, suivi du titre 2 (40,82%), puis du titre 8 (14,29%).



**Figure 56** : Répartition selon le titre des hémolysines.

### 1.3.4. Spécificité et titre de l'anticorps

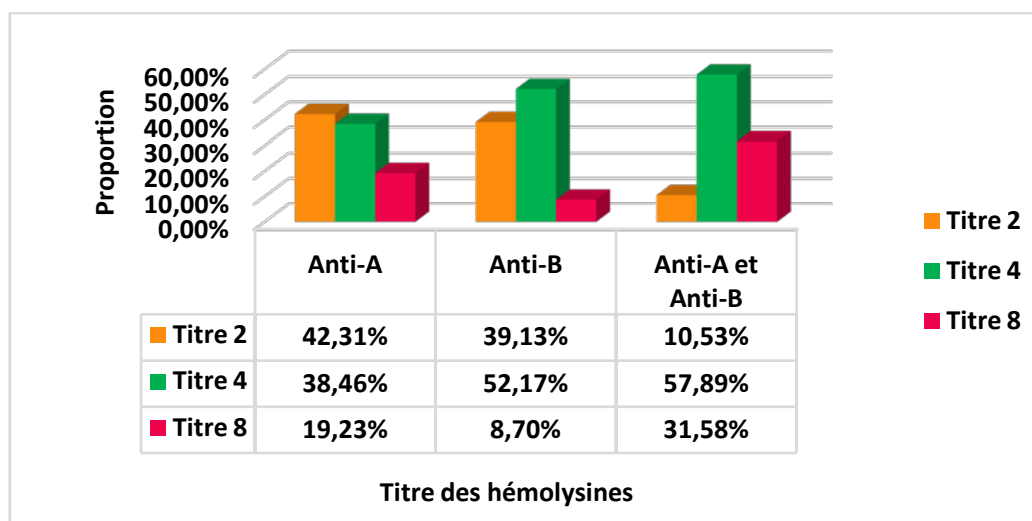
L'hémolysine de type anti-A a présenté une fréquence élevée du titre 2 avec un pourcentage de 42,31%.

L'hémolysine de type anti-B a présenté une fréquence élevée du titre 4 avec un pourcentage de 52,17%.

Cependant, le titre 8 était le moins retrouvé pour les deux types d'hémolysines avec des pourcentages de 19,23% (anti-A) et de 8,70% (anti-B).

**Tableau XXIV:** Répartition des hémolysines selon le titre et la spécificité de l'anticorps.

Titre des hémolysines	Anti-A		Anti-B		Anti-A et Anti-B	
Titre 2	11	42,31%	9	39,13%	2	10,53%
Titre 4	10	38,46%	12	52,17%	11	57,89%
Titre 8	5	19,23%	2	8,70%	6	31,58%
Total	26	100%	23	100%	19	100%



**Figure 57 :** Répartition des hémolysines selon le titre et la spécificité de l'anticorps.

## 2. Répartition des nouveau-nés

### 2.1. Répartition selon les caractéristiques épidémiologiques

#### 2.1.1. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, 56,8% des nouveau-nés étaient de sexe masculin et 43,2% étaient de sexe féminin.

**Tableau XXV:** Répartition des nouveau-nés selon le sexe

Sexe du nouveau-né	Fréquence	Pourcentage
Fille	114	43,20%
Garçon	150	56,80%
Total	264	100%

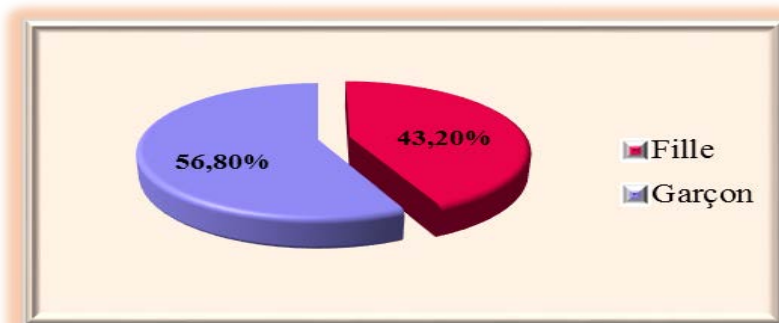


Figure 58 : Répartition des nouveau-nés selon le sexe.

### 2.1.2. Répartition selon le terme

La majorité des nouveau-nés (87,10%) étaient nés à terme (> 37 SA), contre 12,90% qui étaient nés entre 33 et 37 SA.

Tableau XXVI : Répartition des nouveau-nés selon le terme

Semaines d'aménorrhée (SA)	Fréquence	Pourcentage
(33-37) SA	34	12,90%
> 37 SA	230	87,10%
Total	264	100%

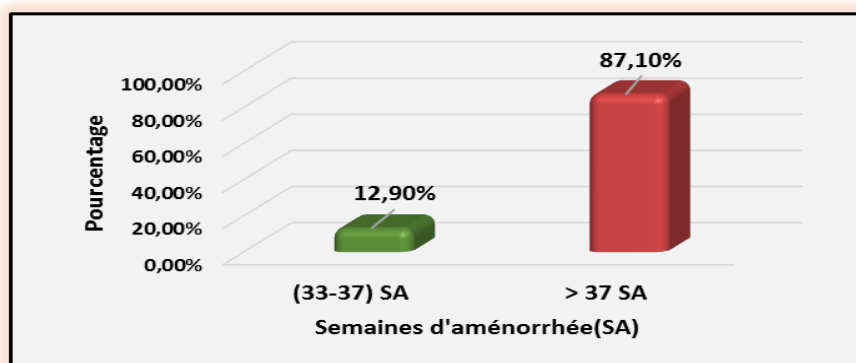


Figure 59: Répartition des nouveau-nés selon le terme.

### 2.1.3. Répartition selon la durée d'hospitalisation

16,70% des NN ont été hospitalisés pendant moins de 24H, 34,10% pendant une journée, 22% pendant deux jours (48h), 9,80% pendant trois jours (72h), 16,3% entre 4 et 9 jours et 1,50% pendant plus de dix jours.

Tableau XXVII: Répartition selon la durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisation	Fréquence	Pourcentage
< 24 H	44	16,70%
1 <sup>ère</sup> jour	90	34,10%
2 <sup>ème</sup> jour	57	22%
3 <sup>ème</sup> jour	26	9,80%
4 <sup>ème</sup> jour	14	5,30%
5 <sup>ème</sup> jour	11	4,20%
6 <sup>ème</sup> jour	5	1,90%
7 <sup>ème</sup> jour	9	3,40%
8 <sup>ème</sup> jour	1	0,40%
9 <sup>ème</sup> jour	3	1,10%
> 10 jours	4	1,50%
Total	264	100%

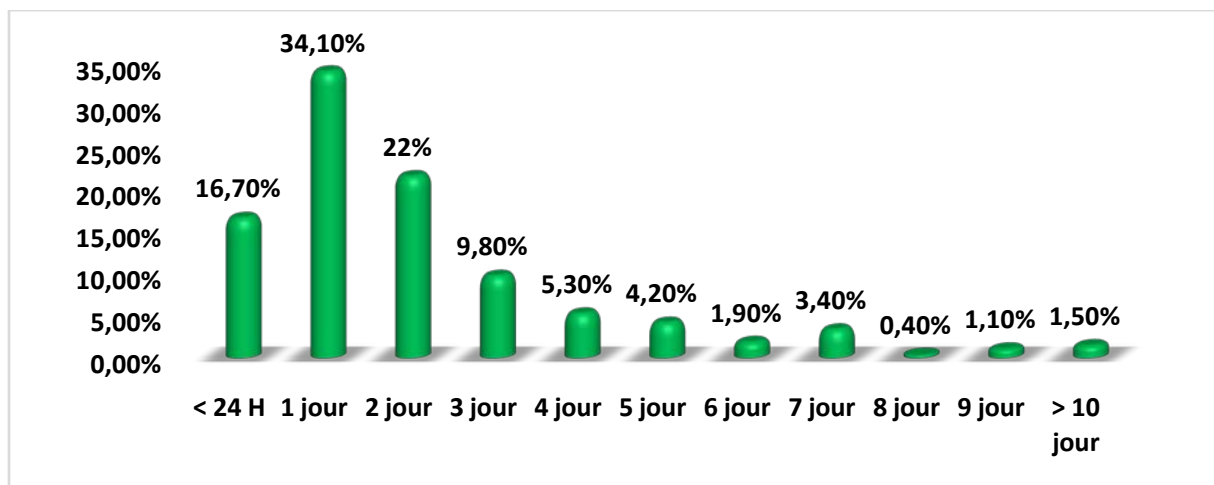


Figure 60 : répartition des nouveau-nés selon la durée d'hospitalisation.

#### 2.1.4. Répartition selon l'âge d'admission

44% des NN ont été admis au service de néonatalogie avant 24H de vie, 27,60% à l'âge de 24H, 9,90% à l'âge de 48H, 7,30% à l'âge de 72H, 10,7% avaient entre 4 et 9 jours à leur admission et 0,40% seulement avaient plus de 10 jours.

Tableau XXVIII: Répartition selon l'âge d'admission

Age d'admission	Fréquence	Pourcentage
< 24 H	102	44%
1 <sup>ère</sup> jour	64	27,60%
2 <sup>ème</sup> jour	23	9,90%
3 <sup>ème</sup> jour	17	7,30%
4 <sup>ème</sup> jour	14	6%
5 <sup>ème</sup> jour	3	1,30%
6 <sup>ème</sup> jour	3	1,30%
7 <sup>ème</sup> jour	0	0%
8 <sup>ème</sup> jour	4	1,70%
9 <sup>ème</sup> jour	1	0,40%
> 10 jours	1	0,40%
Total	264	100%

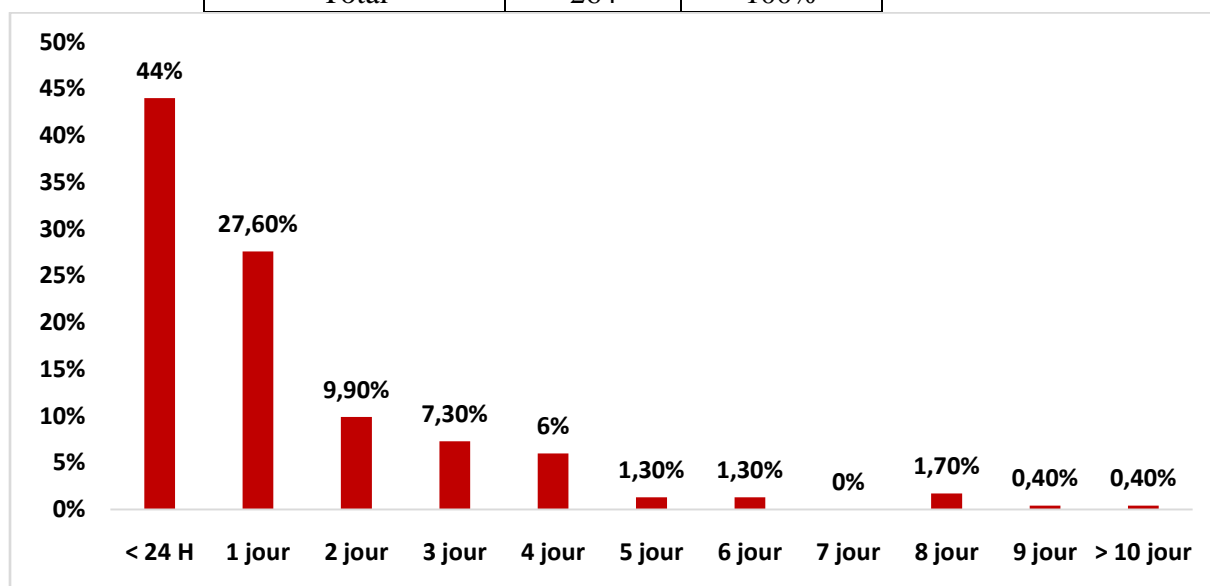


Figure 61 : Répartition des nouveau-nés selon l'âge d'admission

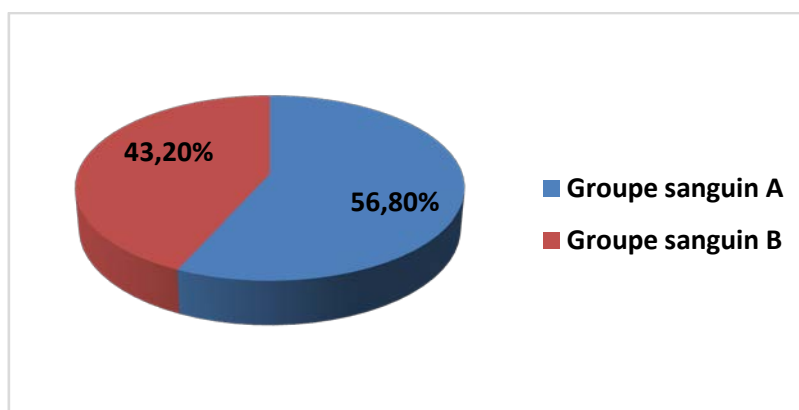
## 2.2. Répartition selon les caractéristiques immuno-hématologiques

### 2.2.1. Répartition selon le groupe sanguin ABO

56,80% des NN étaient de groupe A, contre 43,20% qui étaient de groupe B.

Tableau XXIX: Répartition des nouveau-nés selon le groupage ABO

Groupe sanguin	Fréquence	Pourcentage
Groupe sanguin A	150	56,80%
Groupe sanguin B	114	43,20%
Total	264	100%



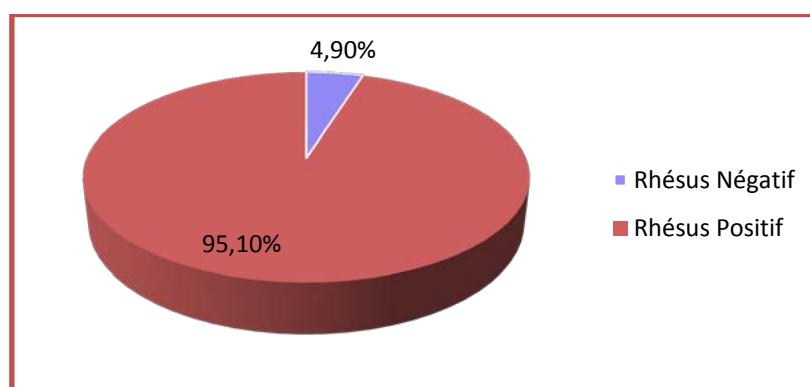
**Figure 62** : Répartition des NN selon le groupe ABO.

### 2.2.2. Répartition selon le Rhésus D

Presque la totalité des NN (95,10%) étaient de Rhésus positif.

**Tableau XXX**: Répartition des nouveau-nés selon le Rhésus D

Rhésus	Fréquence	Pourcentage
Rhésus Négatif	13	4,90%
Rhésus Positif	251	95,10%
Total	264	100%



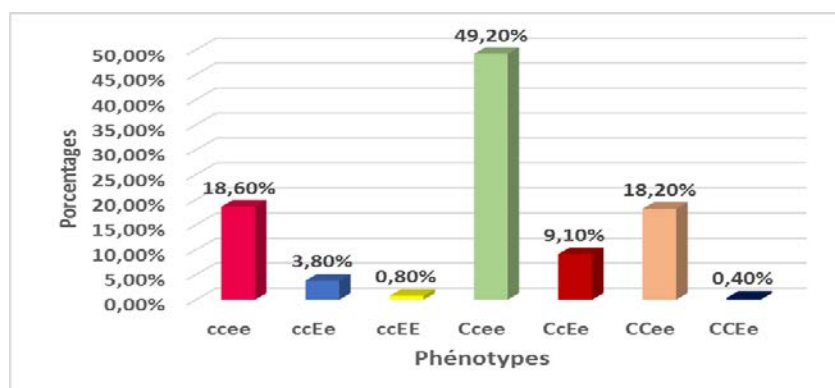
**Figure 63** : Répartition des nouveau-nés selon le Rhésus D.

### 2.2.3. Répartition selon le phénotype Rhésus

Le phénotype le plus répandu est le Ccee avec un taux de 49,20%, suivi des phénotypes ccee (18,60%), CCee (18,20%), CcEe (9,10%), ccEe (3,80%), ccEE (0,80%) et CCEe (0,40%).

**Tableau XXXI:** Répartition des nouveau-nés selon le phénotype Rhésus

Phénotypes	Fréquence	Pourcentage
ccee	49	18,60%
ccEe	10	3,80%
ccEE	2	0,80%
Ccee	130	49,20%
CcEe	24	9,10%
CCee	48	18,20%
CCEe	1	0,40%
Total	264	100%

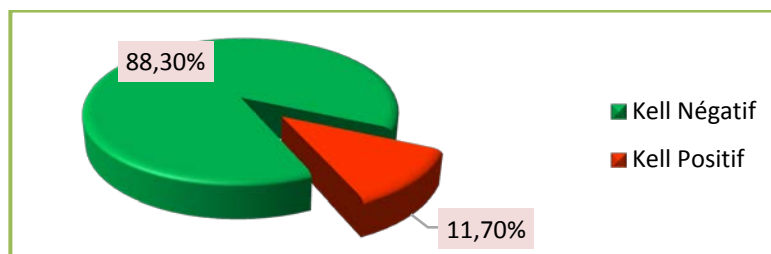
**Figure 64 :** Répartition des NN selon le phénotype Rhésus.

#### 2.2.4. Répartition selon le système Kell

88,30% des nouveau-nés ne possédaient pas l'antigène Kell (Kell négatif).

**Tableau XXXII:** Répartition des nouveau-nés selon le système Kell

KELL	Fréquence	Pourcentage
Kell Négatif	233	88,30%
Kell Positif	31	11,70%
Total	264	100%

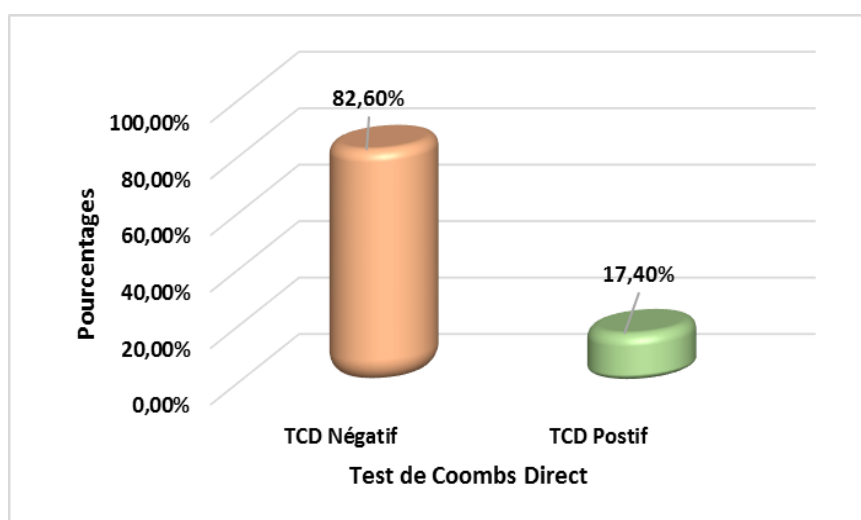
**Figure 65 :** Répartition des NN selon le système kell.

### 2.2.5. Répartition selon les résultats du TCD

82,60% des NN avaient présenté un TCD négatif, tandis que chez 17,40% d'entre eux le TCD était positif.

**Tableau XXXIII:** Répartition des nouveau-nés selon le TCD

Test de Coombs Direct	Fréquence	Pourcentage
TCD Négatif	218	82,60%
TCD Positif	46	17,40%
Total	264	100%



**Figure 66 :** Répartition des NN selon les résultats du test de Coombs.

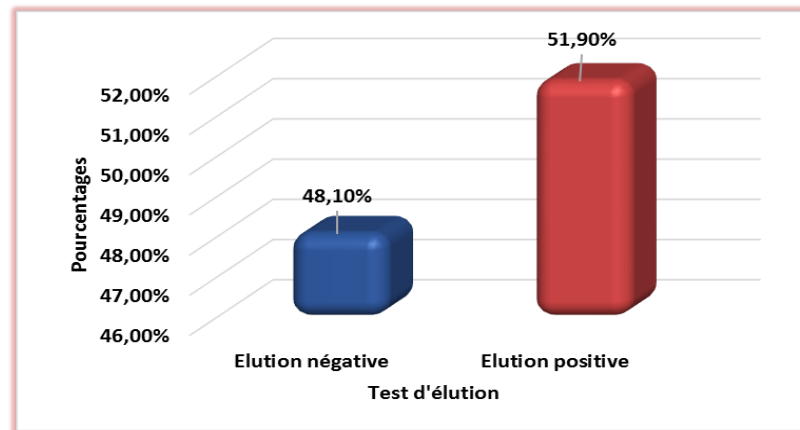
### 2.2.6. Répartition selon les résultats de l'élution

#### 2.2.6.1. Répartition selon la positivité de l'élution

L'élution était positive chez plus de la moitié des NN (51,90%).

**Tableau XXXIV:** Répartition des nouveau-nés selon la positivité d'élution

Élution	Fréquence	Pourcentage
Élution négative	127	48,10%
Élution positive	137	51,90%
Total	264	100%



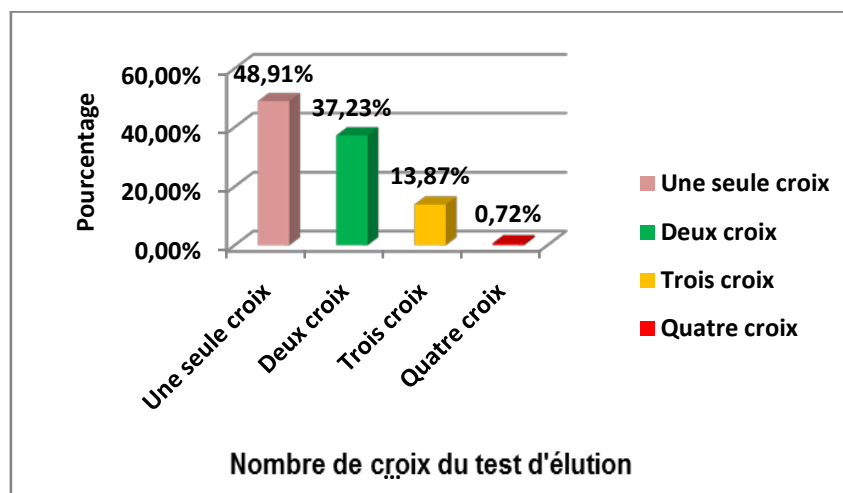
**Figure 67** : Répartition des NN selon la positivité de l'éluion.

### 2.2.6.2. Répartition selon l'intensité de l'éluion

Dans notre échantillon, l'intensité de l'éluion chez 48,91% NN (dont l'éluion était positive) est estimée à une seule croix, à deux croix chez 37,23% et à trois croix chez 13,87% des NN.

**Tableau XXXV**: Répartition des nouveau-nés selon l'intensité de l'éluion

Nombre de Croix	Fréquence	Pourcentage
Une seule croix	66	48,91%
Deux croix	51	37,23%
Trois croix	19	13,87%
Quatre croix	1	0,72%
Total	137	100%



**Figure 68** : Répartition des NN selon le nombre de croix du test d'éluion.

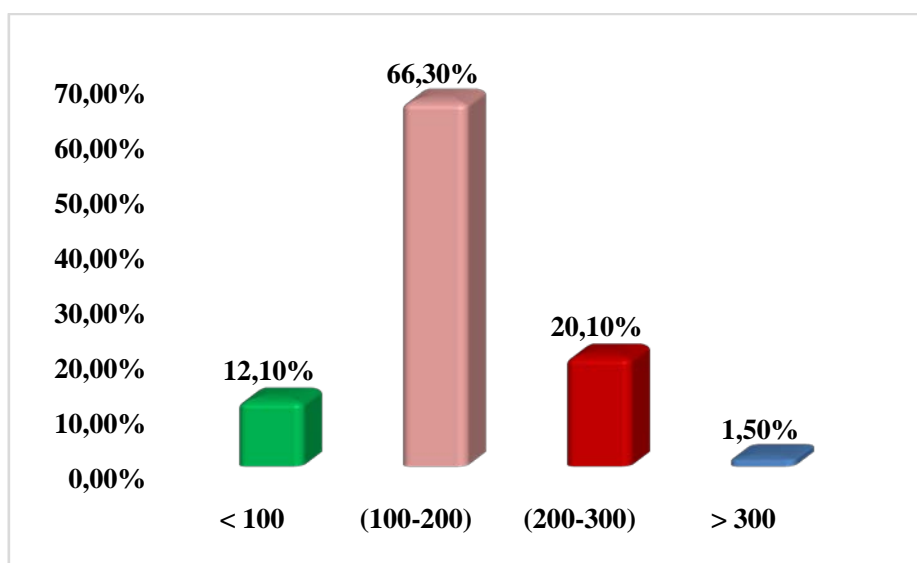
## 2.3. Répartition selon les autres résultats biologiques

### 2.3.1. Taux de bilirubines

12,10% des NN avaient eu des taux de BT inférieurs à 100mg/l, 66,30% entre 100 et 200 mg/l, 20,10% entre 200 et 300 mg/l et seulement 1,50% d'entre eux avaient des taux supérieurs à 300mg/l.

**Tableau XXXVI:** Répartition selon les taux de bilirubines

Taux de bilirubine total (mg/l)	Fréquence	Pourcentage
< 100	32	12,10%
(100-200)	175	66,30%
(200-300)	53	20,10%
> 300	4	1,50%
Total	264	100%



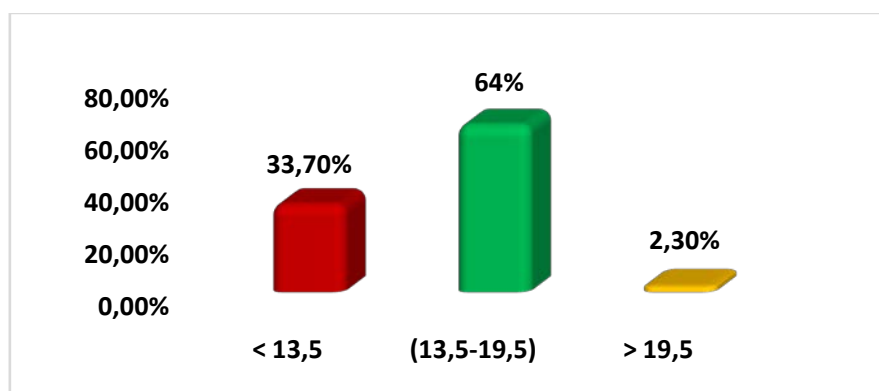
**Figure 69 :** Répartition selon les taux de bilirubines.

### 2.3.2. Taux d'hémoglobine

33,70% des NN avaient eu des taux d'Hb inférieurs à 13,5 g/dl, 64% entre 13,5 et 19,5 g/dl et uniquement 2,30% d'entre eux ont eu des taux supérieurs à 19,5 g/dl.

**Tableau XXXVII:** Répartition selon les taux d'hémoglobine

Taux d'hémoglobine(g/dl)	Fréquence	Pourcentage
< 13,5	89	33,70%
(13,5-19,5)	169	64%
> 19,5	6	2,30%
Total	264	100%

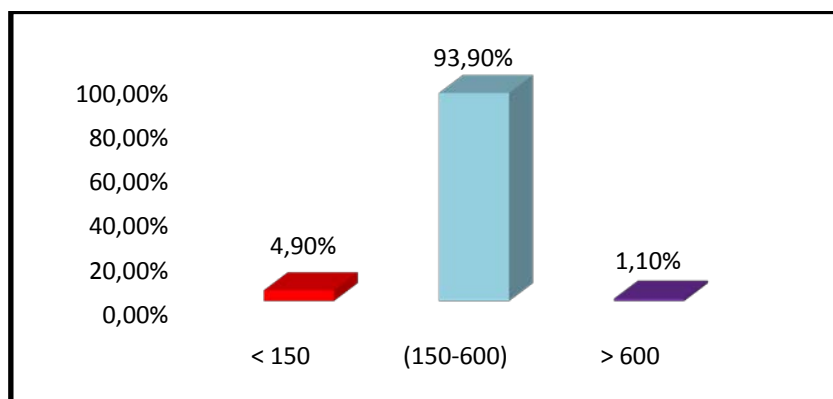
**Figure 70 :** Répartition selon les taux d'hémoglobine.

### 2.3.3. Taux de plaquettes

La plupart (93,90%) des NN avaient eu des taux de plaquettes compris entre 150 et 600 G/L.

**Tableau XXXVIII:** Répartition selon les taux de plaquettes

Taux de plaquettes(G/L)	Fréquence	Pourcentage
< 150	13	4,90%
(150-600)	248	93,90%
> 600	3	1,10%
Total	264	100%

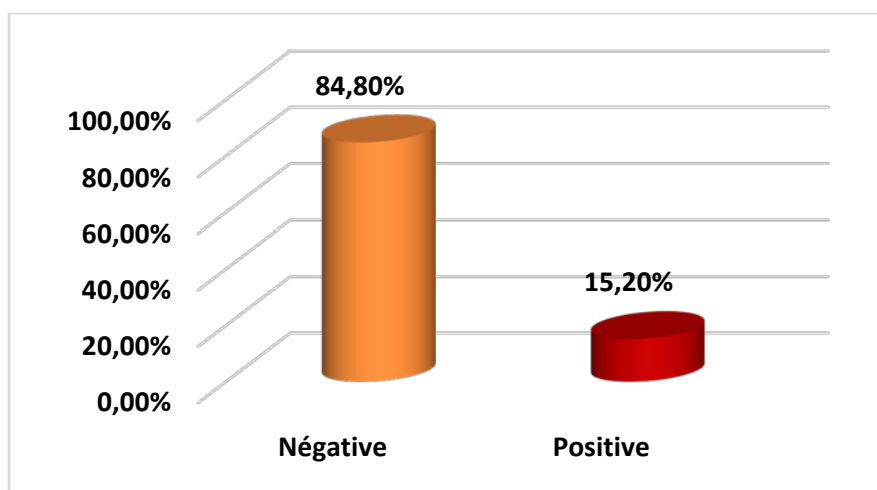
**Figure 71 :** Répartition selon les taux de plaquettes.

### 2.3.4. CRP

La CRP était revenue positive chez 15,20% des NN.

**Tableau XXXIX:** Répartition selon les résultats de la CRP.

CRP	Nombre	Pourcentage
Négative	224	84,80%
Positive	40	15,20%
Total	264	100%



**Figure 72 :** Répartition selon les résultats de la CRP.

### 2.3.5. Score d'APGAR

La plupart des NN avaient eu un score d'APGAR de 8/10 à la 1<sup>ère</sup> minute (81,44%) et de 9/10 à la 5<sup>ème</sup> minute (81,10%).

**Tableau XL:** Répartition selon le score d'APGAR

Score d'APGAR	1ère minute		5ème minute	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
5	4	1,51%	0	0%
6	4	1,51%	0	0%
7	31	11,74%	4	1,50%
8	215	81,44%	36	13,60%
9	10	3,79%	214	81,10%
10	0	0%	10	3,80%
Total	264	100%	264	100%

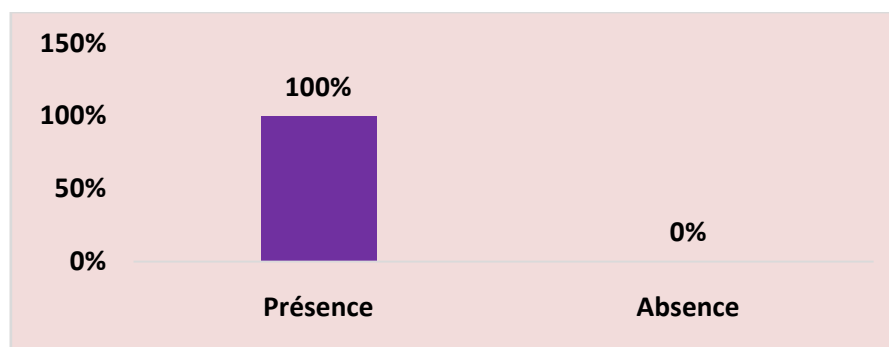
## 2.4. Répartition selon la symptomatologie clinique

### 2.4.1. Pâleur cutanéomuqueuse

Tous les NN de notre étude avaient présenté une pâleur cutanéomuqueuse.

**Tableau XLI:** Répartition selon la pâleur cutanéomuqueuse

Pâleur cutanéomuqueuse	Fréquence	Pourcentage
Présence	264	100%
Absence	0	0%
Total	264	100%



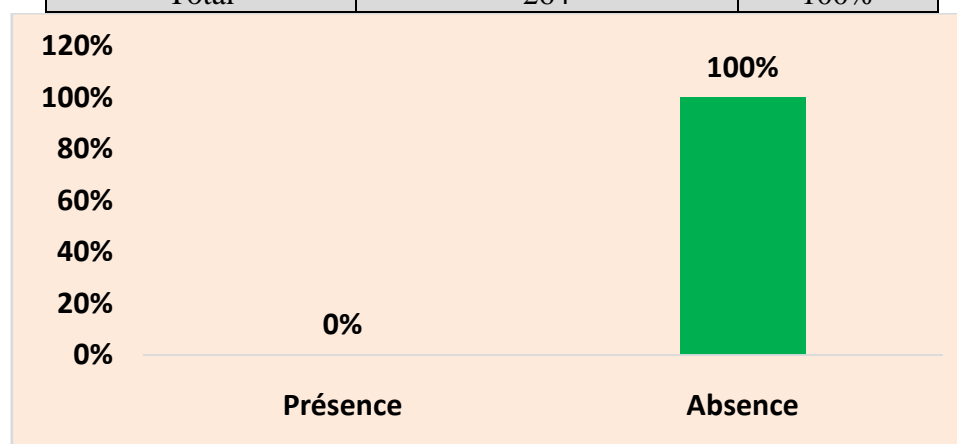
**Figure 73 :** Répartition selon la pâleur cutanéomuqueuse.

### 2.4.2. Hépatosplénomégalie

Aucun des NN n'a présenté une hépatosplénomégalie.

**Tableau XLII:** Répartition selon l'hépatosplénomégalie

Hépatosplénomégalie	Fréquence	Pourcentage
Présence	0	0%
Absence	264	100%
Total	264	100%



**Figure 74 :** Répartition selon l'hépatosplénomégalie.

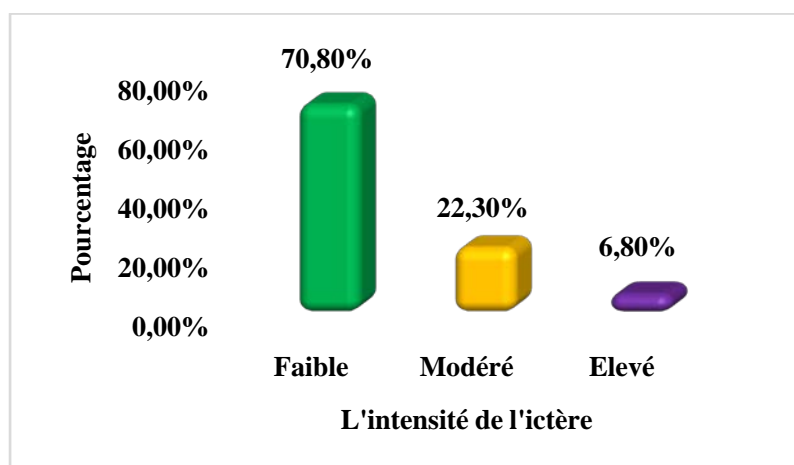
### 2.4.3. Répartition selon l'ictère

#### 2.4.3.1. Selon l'intensité de l'ictère

On constatait que la majorité des NN avait un ictère faible (70,80%) et 22,30% avait un ictère modéré tandis que 6,80% avait un ictère d'intensité élevée.

**Tableau XLIII:** Répartition des nouveau-nés selon l'intensité de l'ictère

Gravité de l'ictère	Fréquence	Pourcentage
Faible	187	70,80%
Modéré	59	22,30%
Élevé	18	6,80%
Total	264	100%



**Figure 75 :** Répartition des NN selon l'intensité de l'ictère.

#### 2.4.3.2. Selon le délai d'apparition de l'ictère

45,50% des ictères étaient apparus avant 24h après la naissance, 45,50% entre 24 et 72h et 9,10% après 72h.

**Tableau XLIV:** Répartition des nouveau-nés selon le délai d'apparition de l'ictère

Délai d'apparition d'ictère	Fréquence	Pourcentage
< 24h	120	45,50%
24-72h	120	45,50%
> 72h	24	9,10%
Total	264	100%

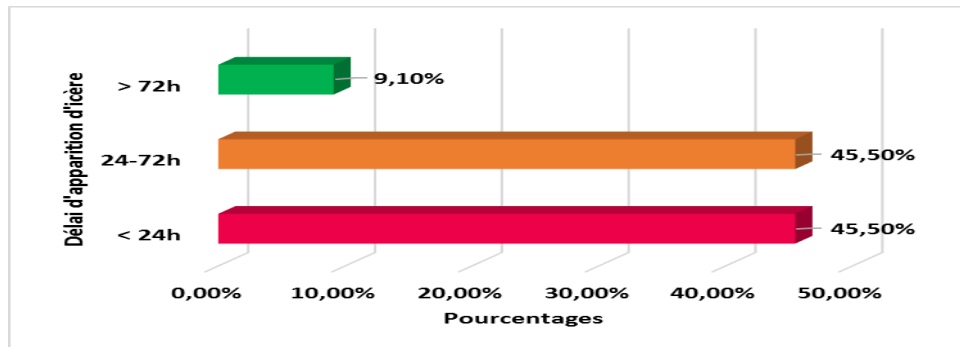


Figure 76 : Répartition des NN selon le délai d'apparition de l'ictère.

### 2.4.3.3. Selon le mode d'installation de l'ictère

L'installation des ictères était aiguë chez 65,90% des NN, progressive chez 30,30% et prolongée chez 3,40%.

Tableau XLV: Répartition des nouveau-nés selon le mode d'installation de l'ictère

Mode d'installation d'ictère	Fréquence	Pourcentage
Aiguë	175	65,90%
Progressif	80	30,30%
Prolongé	9	3,40%
Total	264	100%

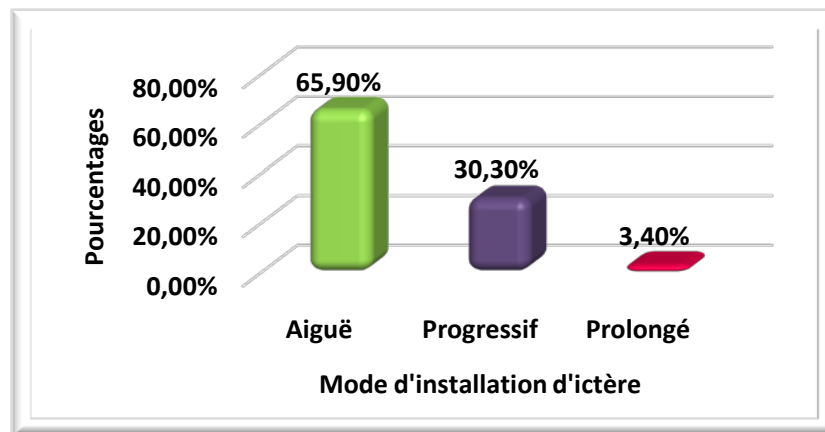


Figure 77 : Répartition des NN selon le mode d'installation de l'ictère.

## 2.4.4. Évaluation de l'intensité de l'ictère

### 2.4.4.1. En fonction du terme du NN

$P=0 < 0.05$ , il existe une relation statistique significative entre l'intensité de l'ictère et le terme du NN.

Tableau XLVI: l'intensité de l'ictère en fonction du terme du NN

Terme du nouveau-né		(30-32) SA	(33-37) SA	> 37 SA	
Intensité d'ictère	Faible	Effectif	0	4	163
		Pourcentage	0,00%	2,40%	97,60%
	Modéré	Effectif	0	10	38
		Pourcentage	0,00%	20,80%	79,20%
	Élevé	Effectif	1	13	3
		Pourcentage	5,90%	76,50%	17,60%

#### 2.4.4.2. En fonction du type d'allaitement

$P=0.44 > 0.05$ , il n'existe pas de différence significative donc le type d'allaitement n'influence pas l'intensité de l'ictère.

Tableau XLVII: l'intensité de l'ictère en fonction d'allaitement du nouveau-né

Allaitement du nouveau-né		Artificiel	Mixte	Sein	
Intensité d'ictère	Faible	Effectif	22	57	88
		Pourcentage	13,20%	34,10%	52,70%
	Modéré	Effectif	10	16	22
		Pourcentage	20,80%	33,30%	45,80%
	Élevé	Effectif	3	3	11
		Pourcentage	17,60%	17,60%	64,70%

#### 2.4.4.3. En fonction de l'ATCD d'ictère dans la fratrie

$P= 0.77$ , l'ATCD d'ictère dans la fratrie n'a pas d'influence sur l'intensité de l'ictère.

Tableau XLVIII: l'intensité de l'ictère en fonction de la fratrie

ATCD d'ictère dans la fratrie		Absence	Présence	
Intensité d'ictère	Faible	Effectif	125	42
		Pourcentage	74,90%	25,10%
	Modéré	Effectif	37	11
		Pourcentage	77,10%	22,90%
	Élevé	Effectif	14	3
		Pourcentage	82,40%	17,60%

## 2.5. Répartition selon les modalités de la prise en charge

### 2.5.1. Photothérapie

La photothérapie intensive était la plus utilisée (38,30%) suivie par l'utilisation simultanée des photothérapies intensive et conventionnelle (37,10%).

La photothérapie conventionnelle seule n'était utilisée que chez 24,60% des NN.

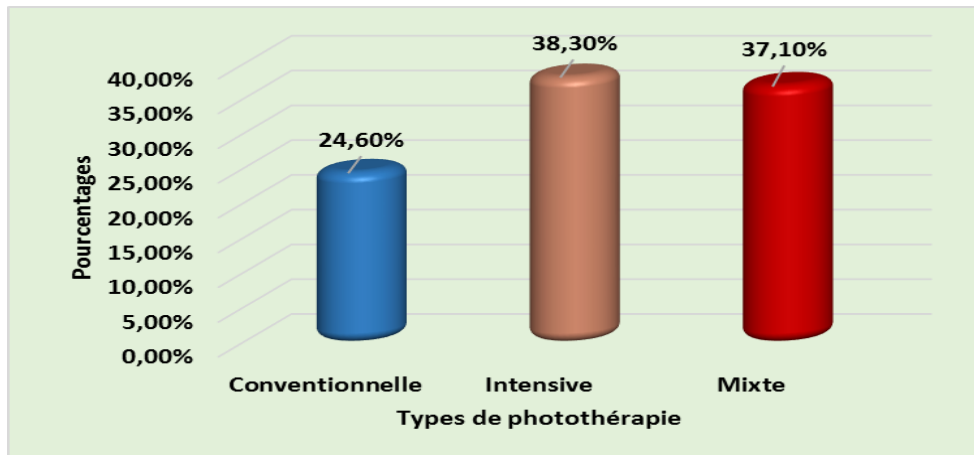


Figure 78 : Représentation des types de photothérapies réalisées chez les NN.

### 2.5.2. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses Ig IV

La majorité des NN de notre étude (92,40%) n'avaient pas reçu d'injection d'Ig.

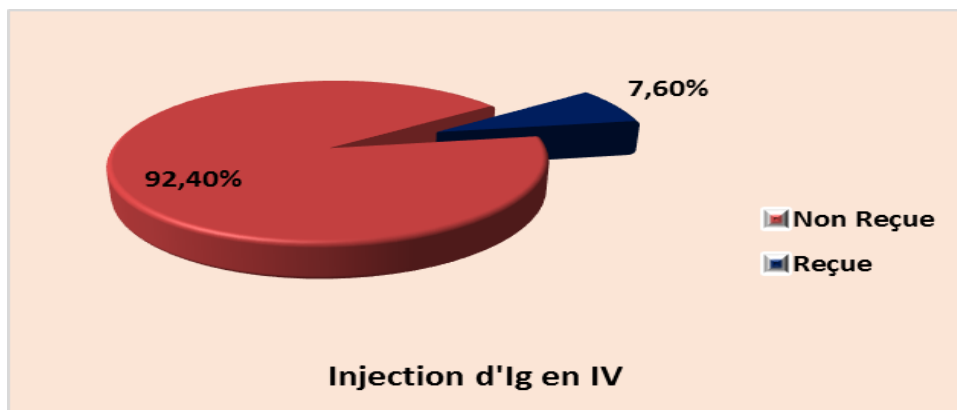


Figure 79 : Taux des NN ayant reçu des injections d'Ig.

### 2.5.3. Albumine

79,50% des NN recensés n'avaient pas reçu de perfusion d'albumine.

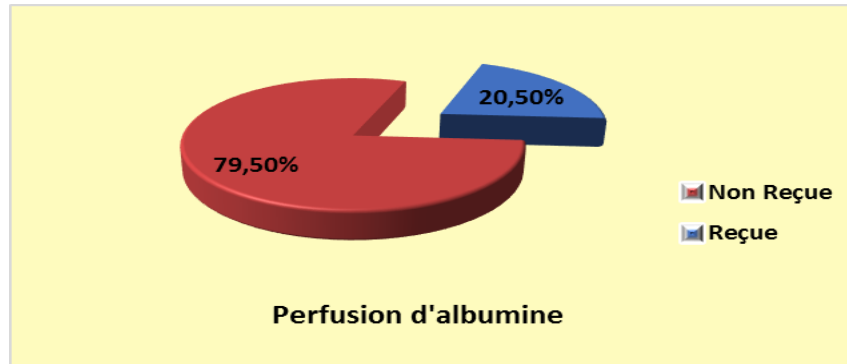


Figure 80 : Taux des NN ayant été perfusés en albumine.

#### 2.5.4. Transfusion isolée

Seulement 12,10% des NN de notre étude ont été transfusés.

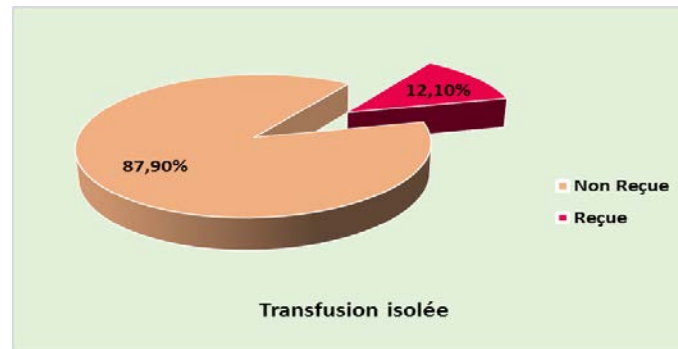


Figure 81 : Taux des NN ayant été transfusés.

#### 2.5.5. Exsanguino-transfusion

Dans notre série, aucun nouveau-né n'a nécessité l'exsanguino-transfusion.

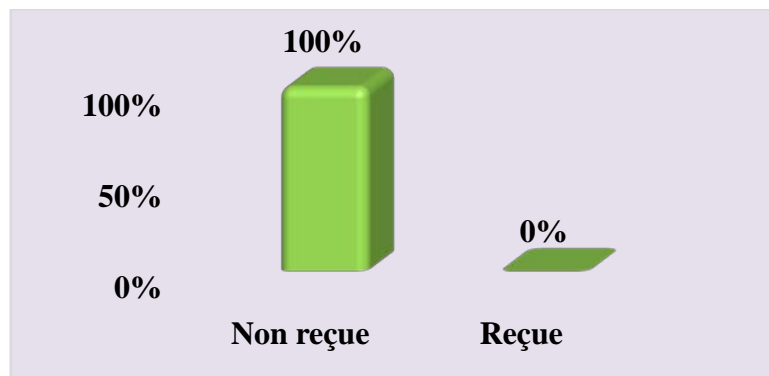


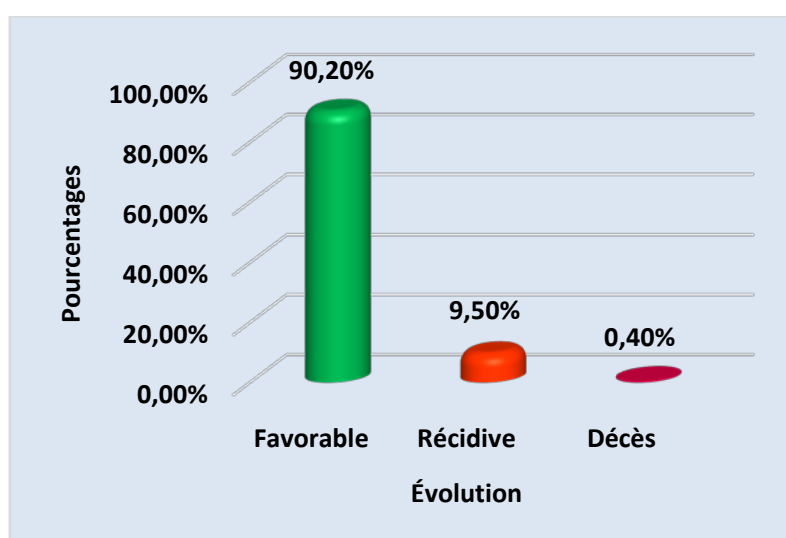
Figure 82 : Répartition des NN selon l'exsanguino-transfusion.

## 2.6. Répartition selon l'évolution

L'évolution était favorable pour la majorité des NN (90,20%), 9,50% d'entre eux avaient récidivé et seulement un seul cas (0,40%) n'avait pas survécu.

**Tableau XLIX :** Répartition des nouveau-nés selon l'évolution

Évolution	Fréquence	Pourcentage
Favorable	238	90,20%
Récidive	25	9,50%
Décès	1	0,40%
Total	264	100%



**Figure 83 :** Répartition des NN selon l'évolution.

## II. Étude des corrélations entre l'intensité des hémolysines et d'autres paramètres

### 1. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et le degré de l'ictère

$P=0,22 > 0,05$  Il n'y a donc pas de corrélation entre l'intensité des hémolysines et le degré de l'ictère.

Tableau L : L'intensité des hémolysines en fonction du degré de l'ictère

Intensité de l'ictère	Intensité des hémolysines					
	Nombre de croix	Une croix	Deux croix	Trois croix	Quatre croix	Total
Faible	Effectif	42	46	48	31	167
	Pourcentage	25,10%	27,50%	28,70%	18,60%	100,00%
Modéré	Effectif	10	18	13	7	48
	Pourcentage	20,80%	37,50%	27,10%	14,60%	100,00%
Élevé	Effectif	2	2	9	4	17
	Pourcentage	11,80%	11,80%	52,90%	23,50%	100,00%

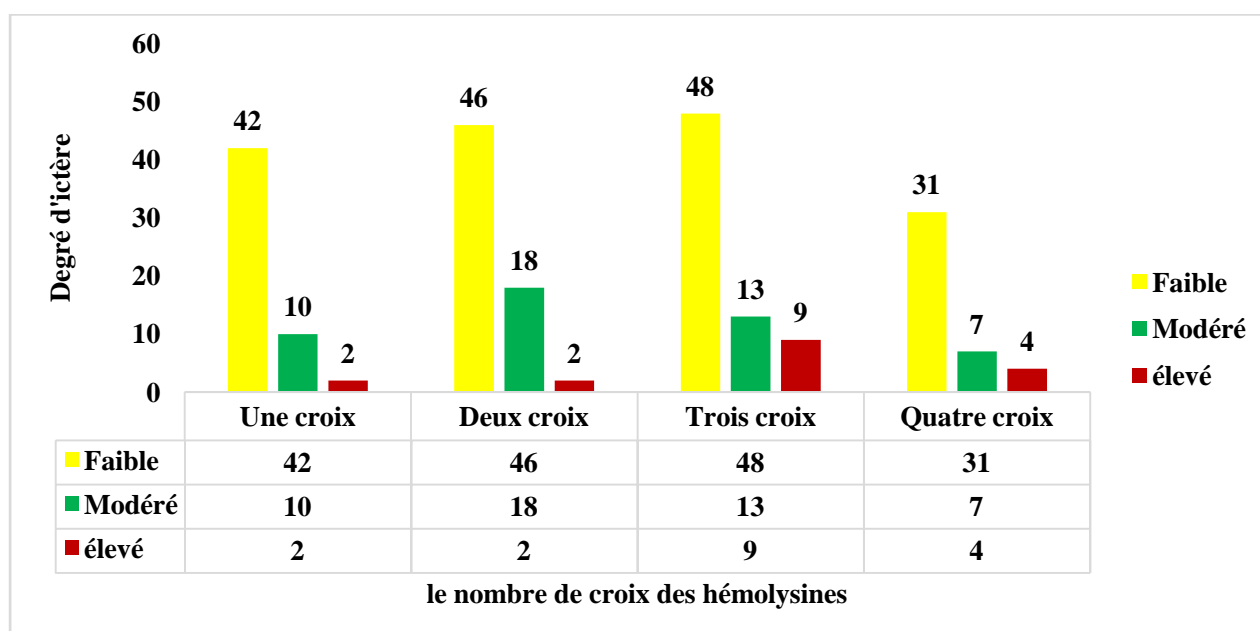


Figure 84 : l'intensité des hémolysines en fonction du degré de l'ictère.

## 2. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et la gestation

$P=0,66 > 0,05$ , il n'existe pas de relation statistique significative entre la gestation de la mère et l'intensité des hémolysines.

**Tableau LI:** l'intensité des hémolysines en fonction de la gestation

Gestation	Intensité des hémolysines						
	Nombre de croix		Une croix	Deux croix	Trois croix	Quatre croix	Total
	Multigeste	Effectif	38	51	50	28	167
Pourcentage		22,80%	30,50%	29,90%	16,80%	100,00%	
Primigeste	Effectif	16	15	20	14	65	
	Pourcentage	24,60%	23,10%	30,80%	21,50%	100,00%	
Total	Effectif	54	66	70	42	232	

### 3. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et le TCD

$P=1.14 > 0.05$ , il n'existe pas de relation statistique significative entre l'intensité des hémolysines et les résultats du TCD.

**Tableau LII:** l'intensité des hémolysines en fonction du TCD

Nombre de croix des hémolysines		Unecroix	Deuxcroix x	Troiscroix x	Quatrecroix x
TCD négatif	Effectif	45	58	52	31
	Pourcentage	24,20%	31,20%	28,00%	16,70%
TCD positif	Effectif	9	8	18	11
	Pourcentage	19,60%	17,40%	39,10%	23,90%

### 4. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et le test d'éluion

$P=0.56 > 0.05$ , il n'existe pas de relation statistique significative entre l'intensité des hémolysines et les résultats du test d'éluion.

**Tableau LIII:** l'intensité des hémolysines en fonction de l'éluion

Nombre de croix des hémolysines		Une	Deux	Trois	Quatre
Éluion négative	Effectif	25	28	32	14
	Pourcentage	25,30%	28,30%	32,30%	14,10%
Éluion positive	Effectif	29	38	38	28
	Pourcentage	21,80%	28,60%	28,60%	21,10%

### 5. Corrélation entre l'intensité des hémolysines et les ATCD d'ictère dans la fratrie

$P=0.75 > 0.05$ , l'ATCD d'ictère dans la fratrie n'a pas d'influence sur l'intensité des hémolysines.

**Tableau LIV:** l'intensité des hémolysines en fonction d'ATCD de l'ictère

		Nombre de croix des hémolysines	Une	Deux	Trois	Quatre
ATCD d'ictère dans la fratrie	Présence	Effectif	25	28	32	14
		Pourcentage	25,30%	28,30%	32,30%	14,10%
	Absence	Effectif	29	38	38	28
		Pourcentage	21,80%	28,60%	28,60%	21,10%

### III. Tableau récapitulatif

**Tableau LV:** Représentation de l'intensité des hémolysines en fonction de l'ictère et des examens biologiques (TCD et Élution)

Intensité des hémolysines	Une croix	Deux croix	Trois croix	Quatre croix
TCD positif	19,60%	17,40%	39,10%	23,90%
TCD négatif	24,20%	31,20%	28,00%	16,70%
Elution positive	21,80%	28,60%	28,60%	21,10%
Elution négative	25,30%	28,30%	32,30%	14,10%
Ictère	Présence chez toute la population			

# *Chapitre III*

## *Discussion*

### Biais et contraintes

Notre travail a porté sur l'étude de l'allo-immunisation fœto-maternelle dans le système ABO chez les nouveau-nés de groupes sanguins A ou B de mères de groupe O, hospitalisés et suivis au niveau du service de néonatalogie du CHU NEDIR Mohamed de TO pour ictère hémolytique par IFM ABO, et cela de janvier 2020 à avril 2022.

Durant notre étude, nous avons fait face à un certain nombre de difficultés :

- Les registres et les fiches de renseignements nous ont certes beaucoup aidées, mais nous y avons trouvé des manques dans les résultats des examens cliniques et biologiques (degré de l'ictère, recherche des hémolysines, test de Coombs direct, test d'élution...).
- Le titrage des hémolysines n'a concerné que les patientes hospitalisées de Décembre 2021 à Avril 2022.
- Nous faisons les titrages qu'à raison de deux fois par semaine (nos journées mémoire) tandis que la recherche était faite à la réception du prélèvement.
- Notre étude est monocentrique (elle n'a concerné que les mères et les NN hospitalisés au CHU NEDIR Mohamed de TO).

Malgré les contraintes rencontrées, nous avons pu réaliser une étude de qualité tout en répondant aux objectifs fixés préalablement.

### Discussion

Nous avons effectué notre étude sur 264 couples mères/nouveau-nés.

L'âge moyen des mères était de 32,76ans avec un minimum de 17ans et un maximum de 48ans avec prédominance de la tranche allant de 30 à 39ans, ceci correspond à l'âge de procréation.

Elles étaient toutes de groupe sanguin O (100%). La plupart d'entre elles étaient de Rhésus positif (96,60%).

Nous avons noté une prédominance du phénotype "Ccee" avec une fréquence de 48,10% suivi des phénotypes "CCee" (23,50%), "ccee" (16,30%), "CcEe" (7,80%), "ccEe" (4,3%) et "ccEE" (0,4%). Ainsi qu'une nette prédominance du Kell négatif (89,40%). Ces

données sont conformes à la littérature indiquant que le Kell négatif est de loin le phénotype kell le plus répandu dans la population.

28,40% des femmes étaient primigestes (1 seule grossesse), tandis que 71,60% d'entre elles étaient multigestes, 32,60% avaient eu 2 grossesses, 22,30% 3 grossesses et 16,2% avaient eu plus de 3 grossesses. Selon une étude Française réalisée en 2012, le rang de la grossesse ne semble pas influencer sur la gravité de l'expression clinique de l'IFM ABO. Lorsque nous avons étudié l'intensité des hémolysines en fonction de la gestation, aucune relation statistique n'est ressortie ( $p=0,66$ ). (69)

La majorité des mères de notre étude n'avaient aucun antécédent obstétrical (70,1%). Seulement 29,9% en avaient. L'antécédent le plus retrouvé dans notre échantillon est l'ictère dans la fratrie avec un taux de 75,29%, suivi de l'avortement avec un taux de 15,29%. 4,71% des mères à rhésus négatif ont bénéficié d'une prophylaxie Anti-D, 3,52% d'entre elles ont été antérieurement transfusées, tandis que seulement 1,18% ont présenté l'antécédent de mort in utéro.

Nous avons constaté que plus de la moitié (62,9%) des mères n'avaient pas présenté de pathologies associées à la grossesse, 37,10% d'entre elles seulement en avaient présenté. Le diabète gestationnel et l'hypothyroïdie ont constitué les pathologies les plus fréquemment retrouvées, avec les taux 31,36% et de 24,58% respectivement, suivies de l'hypertension artérielle avec un taux de 15,25%, puis du diabète avec 10,17%. Nous avons également noté un taux d'infection de 9,32% et un taux d'anémie de 6,78%. Seulement 2,54% des mères ont souffert d'hyperthyroïdie. Ces pathologies constituent des facteurs de risque de développement de l'immunisation et donc d'induction de souffrance fœtale et influencent considérablement les paramètres anthropométriques du nouveau-né, ces derniers sont pris en charge dans les courbes d'indication thérapeutique définies par la société française de néonatalogie. (54,105)

Au cours de la réalisation des examens biologiques chez les mères, une recherche d'hémolysines (Anti-A et Anti-B) est systématiquement effectuée. Nous avons répertorié 232/264 cas de mères avec une recherche d'hémolysines positive soit une fréquence de 87,90%.

Nous avons enregistré la présence concomitante des hémolysines anti-A et anti-B chez 144 patientes (62,07%), suivie de la présence des hémolysines de type anti-A chez 50 patientes

(21,55%), puis des hémolysines de type Anti-B chez 38 patientes seulement (16,38%). Nos résultats semblent comparables à ceux trouvés par Bigot et Al dans l'étude de l'incompatibilité ABO à CONTONOU en Afrique Noire en 1996 qui a rapporté des taux de 72% d'Anti-A+Anti-B, 14% d'Anti-A et de même pour l'Anti-B. (41)

L'intensité des hémolysines est exprimée en croix allant de 1 à 4 croix. Dans notre étude, nous avons constaté la présence des hémolysines anti-A avec une intensité d'une seule croix chez 32,47% des mères, de deux croix chez 23%, de trois croix chez 30,93% et de quatre croix chez 13,40% des mères. L'anti-B était présente avec une intensité d'une seule croix chez 35,71% des mères, de deux croix chez 31,32%, de trois croix chez 25% et de quatre croix chez 8,24% des mères. Lorsque nous avons étudié l'intensité des hémolysines en fonction du degré de l'ictère, aucune relation statistique n'a été décelée ( $p=0,22$ ), cela concorde étroitement avec les données de la littérature qui affirment la non proportionnalité des hémolysines avec l'atteinte du NN. (83)

Nous avons effectué au cours de notre étude le titrage des hémolysines chez uniquement 30 mères (12,90%), celles hospitalisées durant la période allant de décembre 2021 à avril 2022 (étude prospective).

Dans notre échantillon, nous avons noté la prédominance du titre 4 avec un taux de 44,90%, suivi du titre 2 (40,82%), puis du titre 8 (14,29%). Le titre 8 était le titre maximal obtenu. Dans une étude faite par D.Fopa et Al à l'hôpital de Yaoundé en 2013 portant sur la recherche des hémolysines Anti-A et Anti-B chez les femmes en post partum, le titre maximal obtenu était le 64.(61)

Nous avons étudié ces titres en fonction de la spécificité de l'anticorps, et nous avons trouvé que l'anti-A a présenté une fréquence élevée du titre 2 avec un pourcentage de 42,31%, l'anti-B a présenté une fréquence élevée du titre 4 avec un pourcentage de 52,17%. Par ailleurs, le titre 8 a été le moins retrouvé pour les deux types d'hémolysines avec des taux de 19,23% pour l'anti-A et de 8,70% pour l'anti-B.

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) se fait également dans le diagnostic de la MHNN ABO, elle permet de détecter des Ac dirigés contre les Ag des systèmes érythrocytaires autres qu'ABO (69,82). Elle était négative chez 223/232 femmes soit une fréquence de 96,10%, mais elle s'est révélée positive à l'anti-D chez 9 femmes. Pour ces patientes, bien qu'elles aient reçu la prophylaxie anti-D après l'accouchement, nous ne

pourrons être sûrs que l'AIFM soit uniquement due aux Ag ABO car les microtitrages n'ont pas été réalisés.

Dans l'analyse des données concernant les NN, nous avons compté 56,80% de NN de sexe masculin et sexe féminin avec un sexe-ratio de 1,31%. Ces résultats convergent avec les résultats d'autres études comme celle réalisée au CHU Mohammed VI de Marakech (Maroc) en 2015 avec un sexe-ratio de 1.33 (106) et celle de H. Tairan en 2009 qui a trouvé que 57.5% des NN hospitalisés étaient de sexe masculin. (103)

Dans notre série, nous avons constaté que 56,80% des NN étaient de groupe A et 43,20% de groupe B, ces résultats sont presque similaires à ceux trouvés par S. Haiat dans l'étude de la prise en charge des IFM ABO et Rhésus à propos de 33 cas colligés au niveau du service de néonatalogie de l'hôpital d'enfant au Rabat en 2014(83), elle a enregistré 60% de NN de groupe A et 40% de groupe B. Nos résultats rejoignent également les taux retrouvés par Lehlimi et Al dans leur étude portant sur l'IFM ABO réalisée au CHU Ibn Rochd à Casablanca (Maroc) en 2019 (62,20%) de NN de groupe A versus 37,80% de groupe B)(5). Mais contrastent avec ceux trouvés par Bigot et Al, ils ont enregistré une prédominance du groupe B (68,75%) par rapport au groupe A (31,25%)(41)

Presque la totalité des NN (95,10) étaient de Rhésus positif, 88,30% d'entre eux avaient un Kell négatif. Environ la moitié (49,20%) des NN portaient le phénotype Ccee, celui-ci est considéré comme étant le plus répandu parmi les autres phénotypes selon les données de la littérature.

La plupart (87,10%) des NN étaient nés à terme (>37SA), seulement 12,90% étaient prématurés (33-37SA).

Ces nouveau-nés ont été hospitalisés pour ictère suspecté par IFM ABO au service de néonatalogie. L'admission avait lieu juste après la naissance (<24h) pour la plupart d'entre eux (44% des cas), 27,60% des cas étaient admis au 1<sup>er</sup> jour de vie, avec des taux de bilirubine se situant entre 100 et 200 $\mu$ mol/L pour 66,30% des NN, 1,50% des NN ont présenté des taux supérieures à 300  $\mu$ mol/L. (présence de risque de développement d'une encéphalopathie hyperbilirubinémique).

L'ictère franc était prédominant dans notre étude, il était présent chez 96,60% des NN, un taux l'avoisinant (95%) a été retrouvé dans une étude sur les IFM ABO au CHU d'Oran en 2019.

## Partie pratique Chapitre III : Discussion

---

La majorité (70,80%) des NN ont eu un ictère faible, 22,30% ont eu un ictère modéré et rien que 6,80% d'entre eux ont eu un ictère grave. Cela confirme le caractère bénin de l'AIFM ABO comme rapporté dans la littérature.

L'installation de l'ictère était aiguë chez 66,30% des NN, progressive chez 30,30%, et prolongée chez 3,40% d'entre eux. 45,50% des ictères étaient apparus avant 24h de vie, 45,50% entre 24 et 72h et 9,10% après 72h de vie. Ces résultats témoignent de la précocité de la survenue de l'ictère néonatal par IFM ABO et concordent avec les résultats obtenus dans une étude réalisée au CHUO en 2019 portant sur les IFM ABO, où il a été noté que dans la majorité des cas, l'ictère était d'installation aiguë (avant 24h de vie), 2,2% des cas dans les 72h et 1,1% des cas après 72h.

Lorsque nous avons étudié l'intensité de l'ictère en fonction du terme du NN, nous avons trouvé qu'il existe une relation statistique significative entre ces deux paramètres ( $P=0 < 0.005$ ). En effet, la prématurité est un facteur de risque aggravant le degré de l'ictère. (7)

Dans le diagnostic clinique de l'ictère, nous avons recensé la présence de pâleur cutanéomuqueuse chez tous les NN hospitalisés et l'absence totale d'hépatosplénomégalie. Ce résultat est similaire à celui trouvé dans une étude faite à Oran sur les IFM ABO, ceci témoigne de l'inconstance et de la discrétion de l'HPSMG dans l'IFM ABO(63). Par ailleurs, 20% de cas d'hépatosplénomégalie ont été retrouvés dans une étude indienne réalisée par Bhat et Pavan Kumar à l'hôpital de Kasturba de novembre 2008 à juillet 2009. (107)

Le TCD sert à confirmer l'origine immunologique de la MHNN. En effet, selon la littérature l'incidence d'un TDA positif en cas d'IFM dans le système ABO serait de 20 à 40 %. (5) Dans notre étude, 82,60% des NN ont présenté un TCD négatif tandis que seulement 17,40% ont présenté un TCD positif. Ces résultats concordent avec ceux trouvés par Lehlimi et Al dans l'étude de l'IFM ABO (81,40% des NN ont eu un TCD négatif et 18,60% un TCD positif) (5), légèrement supérieur au taux retrouvé par R.Bhat et al (12% des cas à TCD positif). (107)

Le test d'éluion trouve son intérêt lorsque le TCD est négatif. Dans notre série, il était positif chez plus de la moitié (51,90%) des NN.

Lorsque nous avons étudié l'intensité des hémolysines en fonction du TCD et du test d'éluion, nous n'avons pas trouvé de relations statistiques entre ces paramètres ( $p>0,05$ ).

## Partie pratique Chapitre III : Discussion

---

90 NN issus de mères à hémolysines positives, ont présenté des manifestations cliniques (présence de l'ictère) mais les examens biologiques (TCD et élution) étaient négatifs, cela s'explique par la neutralisation des IgG maternelles (Anti-A et Anti-B) par les tissus vu la large distribution des antigènes ABO (effet de dilution).

4 NN issus de mères à hémolysines négatives et ayant manifesté des ictères néonataux, ont eu des TCD négatifs mais des tests d'élution positifs, ceci s'explique par la sensibilité du test d'élution.

28 NN issus de mères à hémolysines négatives et ayant manifesté des ictères néonataux, ont eu des examens biologiques (TCD et test d'élution) négatifs, cela s'explique par la présence d'autres étiologies qui seraient à l'origine des ictères et qu'il faudrait déceler (l'origine infectieuse : virale, bactérienne ou parasitaire ; les déficits enzymatiques en G6PD et en glucuro-conjugaison (maladie de Crigglér-Najjar et maladie de Gilbert).(79)

Quant aux modalités de prise en charge des NN, la photothérapie a constitué le traitement de première intention, tous les NN ont bénéficié au moins d'une séance de PT. Dans notre série, la photothérapie intensive a été utilisée seule chez 38,30% des NN, en association avec la photothérapie conventionnelle chez 24,60% d'entre eux, tandis que la photothérapie conventionnelle a été utilisée seule chez 24,60% des NN. Ceci diverge avec les résultats trouvés au CHU d'Oran où la photothérapie conventionnelle a concerné 80% des cas, mais concorde avec ceux trouvés au CHU d'Annaba où la photothérapie intensive était utilisée dans 93,3% des cas. (108)

Les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées comme traitement adjuvant à la photothérapie dans le but de diminuer l'hémolyse, elles ont concerné 7,60% des NN.

Nous avons noté un taux de 33,77% de NN souffrant d'une anémie néonatale (<13,5g/dl), pour pallier à cette dernière, une transfusion sanguine a été mise en place et ceci en fonction de l'âge du NN et de l'existence de facteurs de risque sous-jacents. Elle n'a été nécessaire que pour 12,10% des NN de notre étude.

En ce qui concerne la perfusion d'albumine, on a trouvé un taux de 20,50% de NN qui l'ayant reçu à la dose de 1g/kg et cela dans le but de prévenir la neurotoxicité de la bilirubine et de diminuer rapidement les taux de BNC circulantes. Il est à noter qu'une association de plusieurs de ces démarches thérapeutiques peut être envisageable et cela en fonction de la

## **Partie pratique Chapitre III : Discussion**

---

présence ou de l'absence de facteurs de risque et en suivant les recommandations de l'association française de néonatalogie.(108)

Le recours à l'exsanguino-transfusion est réservé en cas d'échec de la photothérapie intensive afin de corriger une anémie profonde ou mal tolérée et soustraire l'excès de bilirubine et une partie d'Ac circulants (7). Durant notre étude, nous n'avons compté aucun NN ayant nécessité l'EST, cela témoigne de l'efficacité de la photothérapie intensive au niveau du service de néonatalogie. Notre résultat est similaire à celui retrouvé par S.Haiat (aucun cas d'EST)(83). mais il est différent de celui trouvé par Bhat et Pavan Kumar (6% de NN ont reçu l'EST).(107)

Au final, nous tenons à préciser que l'évolution de la MHNN par IFM ABO était favorable chez la majorité des NN (90,20%). Notre résultat est comparable à celui trouvé au Congo par Josephine (95,34%), légèrement supérieur à celui de Mutombo en 2014 (82,7% des cas à Mbuji-Mayi)(109). 9,50% des NN ont récidivé suite à l'effet rebond de l'hyperbilirubinémie et cela a nécessité leur rehospitalisation à nouveau.

La plupart de nos résultats concordent avec les données de la littérature qui confirme le caractère bénin de l'AIFM ABO.

***Conclusion et  
recommandations***

## Conclusion et recommandations

---

La maladie hémolytique du nouveau-né par allo-immunisation fœto-maternelle dans le système ABO est une affection répandue en néonatalogie, mais peu d'études accomplies la concernant sont présentes dans la littérature.

Comme démontré tout au long de ce travail, la MHNN est certes une pathologie à caractère bénin, mais cela n'exclue pas le risque de toxicité nucléaire survenant lorsque les taux de BNC avoisinent ou excèdent les 340 $\mu$ mol/l, d'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate.

L'examen clinique est primordial, mais souvent insuffisant car il ne permet pas d'apprécier à lui seul l'intensité de l'atteinte, le recours à la biologie est indispensable. Le relais de l'information entre pédiatres néonatalogues et biologistes concernant l'ensemble des données cliniques et immuno-hématologiques est un élément clé du diagnostic afin de garantir une prise en charge optimale de la MHNN.

La prise en charge des nouveau-nés dans notre étude semble respecter les recommandations actuelles. La photothérapie est le traitement de référence dans le cas d'ictère simple à modéré. Les prises en charge les plus invasives sont laissées en derniers recours, elles sont réservées aux cas de MHNN graves. Des courbes de prise en charge préétablies indiquent le type de traitement à adopter.

### **Recommandations :**

Afin d'éviter toute complication éventuelle et assurer l'évolution favorable de l'état du NN, des mesures devront être adoptées :

- Le groupage phénotypé et le test de Coombs direct devront être réalisés systématiquement chez tout NN de groupe sanguin A ou B dont la mère est de groupe O.
- L'hospitalisation des NN présentant des taux de bilirubine élevés, au service de néonatalogie est essentielle, pour qu'ils soient surveillés par des professionnels.
- Devant tout ictère suspecté par IFM ABO, une recherche d'hémolysines chez la mère et un test d'élution (si TCD négatif) chez le NN sont essentiels, ils permettent de poser le diagnostic de la MHNN ABO.
- Des bilans sanguins doivent être réalisés chez les NN pour surveiller l'hyperbilirubinémie pendant et après le traitement par photothérapie.

## Conclusion et recommandations

---

- Toute maternité doit être équipée d'un bilirubinomètre transcutané, méthode non invasive permettant de suivre la courbe de bilirubine et d'estimer l'intensité de l'ictère.
- Une adaptation meilleure et une surveillance adéquate de l'allaitement maternel devront être assurées, afin d'éviter toute déshydratation aggravant l'hyperbilirubinémie.
- La sortie précoce de maternité menace la résurgence du risque d'ictère nucléaire. Une durée de séjour appropriée en maternité et une consultation par le pédiatre avant la sortie sont de règle.
- La surveillance systématique après 48h de la sortie est obligatoire.

## Références bibliographiques

---

1. Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie. juin 2005;
2. Sawadogo S, Bationo BG, Nebie K, Konseibo A, Koanda JE, Deneys V, et al. Titre des hémolysines alpha et beta chez les donneurs de sang de groupe sanguin O et leurs impact potentiel sur la sécurité de receveur de produits sanguins au BURKINA FASO. Université Lomé (Togo); 2020.
3. Lefrère JJ, Berche P. Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins. Transfusion Clinique et Biologique. févr 2010;
4. Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N’Guyen A, et al. Incompatibilités foeto maternelles érythrocytaires.
5. Lehlimi M, El Korchi Z, Chemsy M, Badre A, Habzi A, Benomar S. L’incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO.
6. Merger R, Levy J, Melchior J. Livre précis d’obstétrique. 6ème édition.
7. Joubert C. Evaluation du risque immunohémolytique d’un anticorps anti-érythrocytaire dans un contexte d’incompatibilité foeto maternelle [Thèse]; 2021.
8. 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. Revue Francophone des Laboratoires. mars 2015;
9. Janot C, Mannessier L, Chiaroni J, Lejealle A, Mathieu-N S, Roubinet F. Immunohématologie et groupes sanguins. Cahier de Formation Biologie médicale. Paris; 2002.
10. Aymard JP. Karl Landsteiner (1868–1943) et la découverte des groupes sanguins. Transfusion Clinique et Biologique. nov 2012;19(4- 5):244- 8.
11. Rath G, Mitra R, Mishra N. Blood groups systems. Indian J Anaesth. 2014;58(5):524.
12. International Society of Blood Transfusion (ISBT).
13. Taleb S, Markus J, Dagmar K. Les systèmes ABO et Rhésus. 2017.
14. Groupes sanguins ABO : Aspects immunologiques, antigènes et anticorps. Disponible sur: <https://tenma123.files.wordpress.com/2008/10/23-groupes-sanguins-abo.pdf>.
15. Jouvenceaux A, Lapierre Y, Meyer F. Livre Immuno-hématologie. 2e éd. Paris: Flammarion; 1988.
16. Goudemand M, Salmon C. Immuno-hématologie et immunogénétique. Flammarion Médecine-Sciences; 1980.

## Références bibliographiques

---

17. Aireche H. Polymorphisme érythrocytaire dans la population algérienne, étude des systèmes de groupes sanguins à définition immunologique (ABO,Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lewis, P, Luthéran, Xg) [thèse].1987.
18. Shved JF. IMMUNO-HEMATOLOGIE ERYTHROCYTAIRE. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes; 2007.
19. Tout sur la transfusion [En ligne]. 2021 [consulté en Déc 2021]. Disponible sur : <https://www.toutsurlatransfusion.com>.
20. Goudemand M, Delmas Y. Elément de l'immuno-hématologie. 1ère édition. Paris: Flammarion; 1970. In.
21. Louati N, Cherif J, Ben amor I, Rekik H, Gargouri J. Recherche des hémolysines chez les donateurs du sang.
22. Rouger P, Salmon C. Les groupes sanguins : approche d'une nouvelle définition et classification. Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie. juin 1986;29(3):163- 74.
23. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Windle JA. Autoimmune haemolysis and red cell autoantibodies with ABO blood group specificity. Haematologia (Budap). 1995;26(3):121- 9.
24. Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine [Thèse]. Lorraine : Faculté de médecine; 2012.
25. Beranger N. Hématologie, immunologie. Paris: Éditions Vernazobres-Grego; 2015. (Pharma quizz).
26. Ray S, Gorakshakar AC, Vasantha K, Nadkarni A, Italia Y, Ghosh K. Molecular genotyping of ABO blood groups in some population groups from India. Indian J Med Res. janv 2014;139(1):105- 11.
27. Elyamani R. Approches aux mécanismes moléculaires du polymorphisme de groupes sanguins [Thèse]. Université Mohammed V-rabat; 2012.
28. Vaubourdolle M. Biochimie hématologie tome 2. 3ème éd. Paris: Le moniteur. 2007.
29. Badet, J. Activités glycosyltransférases sériques associées à la biosynthèse des antigènes de groupe sanguins A et B. Application à l'étude de sujets B normaux et Cis AB, Rev. Franc. Transf. Immuno-Hémat . 19 :105–116.
30. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens. National Center for Biotechnology Information (US) Bethesda (MD). 2005.
31. Wolpin BM, Kraft P, Mousheng X, Steplwski E, Olsson ML, Arslan AA, et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer. Canc Epid BiomarkPrev. Déc 2010.

## Références bibliographiques

---

32. Yamamoto F ichiro, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S itiroh. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*. mai 1990;345(6272):229- 33.
33. Kisito M. Etude des caractéristiques démographiques et hémobiologiques des donneurs de sang de la banque de sang du centre hospitalier national yalgado ouedraogo [thèse]; 1988.
34. Pasternack JJ. Génétique moléculaire humaine : une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. De Boeck Supérieur. 2003.
35. Chester M, Olsson M. The ABO blood group gene: A locus of considerable genetic diversity. *Transfusion Medicine Reviews*. juill 2001;15(3):177- 200.
36. Rahali FZ. Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier [Thèse]. Marrakech : Faculté de médecine et de pharmacie; 2018.
37. Daniels G. The molecular genetics of blood group polymorphism. *Transplant Immunology*. août 2005;14(3- 4):143- 53.
38. Tazerout M, Galinier Y. Les clés de l'hémovigilance. Coordination Régionale d'Hémovigilance. Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales Midi-Pyrénées.
39. Lefrère JJ, Rouger P. Transfusion sanguine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
40. Senterre T, Minon JM, Rigo J. L'allo-immunisation foëto-maternelle ABO peut être sévère. *Archives de Pédiatrie*. mars 2011;18(3):279- 82.
41. Bigot A, Zohoun I, Kodjoh N, Apovo LF, Akuete E. Étude de l'incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO à COTONOU : à propos de 16 cas.
42. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo-immunisations foëto-maternelles antiérythrocytaires. *Transfusion Clinique et Biologique*. avr 2011;18(2):269- 76.
43. Ben amor I, Dimassi I, Betbout W, Gargouri J. Diagnostic immuno-hématologique des anémies hémolytiques auto-immunes. *Immunohematological diagnosis of autoimmune hemolytic anemia*.
44. Loustau V, Guillaud C, Garcon L, Godeau B, Michel M. Anémie hémolytique chez l'adulte : principales causes et démarche diagnostique. *La Presse Médicale*. mai 2011;40(5):470- 85.
45. Rigal D, Meyer F. Anémies hémolytiques auto-immunes : diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfusion Clinique et Biologique*. avr 2011;18(2):277- 85.
46. Toviho HVM. Recherche des hémolysines du système ABO chez les femmes enceintes suivies L'Hôpital de zone de LAKOSSA.

## Références bibliographiques

---

47. Fressy P. Rôle du système ABO dans les transplantations et greffes. *Revue Française de Transfusion et d'Hémodiologie*. oct 1992;35(5):363- 77.
48. Goel S, Palmkvist M, Moll K, Joannin N, Lara P, R Akhoury R, et al. RIFINs are adhesins implicated in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Nat Med*. avr 2015;21(4):314- 7.
49. Uneke CJ. *Plasmodium falciparum* malaria and ABO blood group: is there any relationship? *Parasitol Res*. 24 janv 2007;100(4):759- 65.
50. Shokri P, Golmohammadi S, Noori M, Nejadghaderi SA, Carson-Chahhoud K, Safiri S. The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or development of severe outcomes: A review. *Reviews in Medical Virology* [Internet]. janv 2022 [cité 4 mai 2022];32(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2247>
51. Camps G. *Encyclopédie berbère*. Aix-en-Provence: Édisud; 2000.
52. Chadli S, Brakez B, Belhachmi A, Izaabel H. Gradient de distribution des allèles du système ABO au Maroc: Polymorphisme du système ABO dans la population du Souss. 2007.
53. Castleman JS, Kilby MD. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenatal Diagnosis*. août 2020;40(9):1099- 108.
54. Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. *Transfusion Clinique et Biologique*. déc 2012;19(6):321- 32.
55. Fella L, Djennadi N, Chara YD, Chergui N, Dahmane M. L'alloimmunisation foeto-maternelle anti-érythrocytaire en Algérie. *Laboratoire central et Centre de Transfusion Sanguine de l'hôpital de Kouba, Alger*. Juil-Sept 2013.
56. Chiaroni J, Roubinet F. Les analyses immuno-hématologiques et leur applications cliniques, étude réalisée chez les caucasiens.
57. Basu S, Kaur R, Kaur G. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. *Asian J Transfus Sci*. janv 2011;5(1):3- 7.
58. Kumawat V, Kulkarni K, Goyal M, Lokadas V. ABO Hemolytic Disease of Fetus and Newborn; Still a Diagnostic Dilemma: A Case Report. *Indian J Hematol Blood Transfus*. janv 2018;34(1):183- 4.
59. Murray NA, Roberts IAG. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2007;92(2):F83-88.
60. Francoual C, Huraux-Rendu C, Bouillié J. *Pédiatrie en maternité*. 2e éd. Paris: Flammarion; 1999.
61. Sock Sock D, Kamdem SD, Boula A, Netongo PM. Fréquence et titrage des hémolysines anti-A et anti-B chez les mères d'enfants ictériques à Yaoundé, Cameroun. *Pan Afr Med J*

## Références bibliographiques

---

- [Internet]. 2020 [cité 6 mai 2022];35. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/35/13/full/>
62. Mozziconacci P, Saudubray JM. Pédiatrie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1982.
  63. Baghriche M, Arbiabennaceur M, Benhalladjadoun KN, Benhassine F, Benhassine ML, Boufersaoui A, et al. Livre de pédiatrie.
  64. Poissonnier MH, Brossard Y, Soulié JC, Maynier M, Larsen M, Lefevre M, et al. Extrait des mises à jour en Gynécologie et obstétrique. Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. Paris. Déc 2001.
  65. Rambaud J. Pédiatrie. Paris: Maloine; 2010. (Premier tour ECN).
  66. Imbert M, Gouault-Heilmann M, Sultan C. Aide-mémoire d'hématologie. Paris: Flammarion; 1987. (Aide-mémoire).
  67. Bensenouci A, Mazouni M. Livre éléments de pédiatrie Tome 1. Office des publications universitaires. éd OPU. Mai 2014.
  68. Lansac J, Berger C, Magnin G. Obstétrique pour le praticien. Paris: Masson; 1997.
  69. Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses. juill 2012;7(3):1- 22.
  70. Adny A. LES ANÉMIES NÉONATALES (A PROPOS DE 169 CAS) [Thèse]. Marrakech. Université Cadi Ayyad. Avr 2010.
  71. Cynober T, Brossard Y, Bader-Meunier B. Anémies hémolytiques du nouveau-né EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS); Pédiatrie. 2002.
  72. Lacambra A. Prévention anténatale de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 : état des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France. Gynécologie et obstétrique 2014.
  73. Guindo G. Aspects épidémiologique et cliniques de l'ictère chez le nourrisson et l'enfant dans le département de pédiatrie du CHU GABRIEL TOURE [Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako. Mali. 2017.
  74. Cortey A. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né après sortie de maternité : de la physiopathologie à la pratique. Perfectionnement en Pédiatrie. juin 2018;1(2):127- 34.
  75. Cortey A, Raignoux J, Renesme L, Bedu A, Tourneux P, Casper C, et al. Éléments de physiologie appliqués à la prise en charge de l'ictère à bilirubine libre en maternité. Archives de Pédiatrie. mai 2014;21(5):63- 5.
  76. Badre A, Lehlimi M, Chemsy M, Habzi A, Benomar S. Surveillance de l'ictère à la maternité. Revue Marocaine des Maladies de l'enfant. Juin 2020.

## Références bibliographiques

---

77. Tourneux P, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Truffert P, et al. Prise en charge de l'ictère en sortie de maternité chez le nouveau-né  $\geq 35$  SA. Archives de Pédiatrie. mai 2014;21(5):71- 2.
78. Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. Archives de Pédiatrie. févr 2017;24(2):192- 203.
79. Houlier M, Dusser P, Keslick A, Le Gouëz M, Marsaud C, Labrune P. Diagnostic et prise en charge de l'ictère à bilirubine libre. Service de pédiatrie. Hôpital Antoine-Béclère, Clamart. Université Paris-Sud.
80. Brossard Y. La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité foeto-maternelle. Revue Française des Laboratoires. janv 2001;2001(329):7- 10.
81. Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Transfusion Clinique et Biologique. févr 2005;12(1):45- 55.
82. Chentouf H. LES ALLO-IMMUNISATIONS FOETO-MATERNELLES ÉRYTHROCYTAIRES ET RHÉSUS [Thèse]. Rabat : Faculté de médecine et de pharmacie; 2018.
83. Haiat S. PRISE EN CHARGE DES ALLO-IMMUNISATIONS FOETO-MATERNELLES ABO ET RHÉSUS [Thèse]. Rabat : Faculté de médecine et de pharmacie; 2014.
84. Salah H, Rahmouni S. L'ictère néonatal [Thèse]. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. 2012.
85. Lemale J. Revue de presse. Le score d'Apgar est-il toujours adapté pour prédire le risque de mortalité des nouveau-nés. PLoS ONE; 2013.
86. Cortey A, Blanchard B. Prise en charge néonatale des formes sévères d'incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires. Rev med perinat. déc 2013;5(4):195- 202.
87. Zandecki M. Maladie hémolytique du nouveau-né ou alloimmunisation érythrocytaire foetomaternelle. Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France; Oct 2006.
88. Hemolytic Disease of the Newborn. Intensive Care Nursery House Staff Manual. Children's Hospital at University of California. San Francisco, Medical Center. Mai 2018.
89. Bocoum A. POROFIL DE L'HEMOGRAMME DES NOUVEAUX-NE HOSPITALISES POUR INFECTION MATERNO-FOETALE DANS LE SERVICE DE NeONATOLOGIE DU CHUGABRIEL TOUR [Thèse] ; 2019.
90. Mailloux A, Cortey A, Larsen M, Brossard Y. Intérêt du dosage de la Bilirubine Non Liée à l'albumine (BNL) chez les nouveaux-nés ictériques.

## Références bibliographiques

---

91. Hmida S, Yacoub Jemni S, BHatira S, Kaabi H, Mojaat N. Travaux Pratiques d'Immunologie Erythrocytaire et Leuco plaquettaire EPU D'HEMATOLOGIE Faculté de Pharmacie de Monastir.
92. Padaro E, Fétéké L, Kuéviakoé IM, Agbétiafa K.; Magnang H, Mawussi K, Layibo Y, Vovor A, Ségbéna AY. Prévalence des hémolysines chez les donneurs de groupe O au centre national de transfusion sanguine (C.N.T.S) de Lomé; Togo.
93. Cortey A, Pernel H. Efficacité des dispositifs médicaux de photothérapie dans le traitement de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né. IRBM News. juill 2014;35(4):105- 11.
94. Cortey A, Bedu A, Casper C, Raignoux J, Renesme L, Truffert P, Tourneux P. Ictère néonatal à bilirubine libre Aspects physiopathologiques et thérapeutiques le groupe « Ictère » de la Société française de néonatalogie.
95. Mailloux A, Cortey A, Delatour V, Poupon C, Rota M, Schmitt F, et al. Analytical and clinical guidelines on neonatal bilirubinemia. Annales de Biologie Clinique. août 2020;78(4):383- 97.
96. Plaisant F. Évolution des pratiques transfusionnelles en néonatalogie : recommandations actuelles. Transfusion Clinique et Biologique. avr 2011;18(2):262- 8.
97. Pérel Y, Runel C, Huguenin Y, Renesme L, Aladjidi N. La transfusion et ses problématiques particulières en pédiatrie et néonatalogie. Transfusion Clinique et Biologique. sept 2017;24(3):101- 5.
98. Bourget P, Broise I, Quinquis-Dermaris V, Gabilan JC. Pharmacocinétique du clofibrate chez le nouveau-né à terme ictérique. Arch. Pédiatre. 1995.
99. Gabilan JC. Traitement pharmacologie de l'ictère du nouveau-né, Un nouvel essor. Service de pédiatrie néonatale, hôpital Antoine-Beciers. France.
100. Benoit ML. Intérêt des immunoglobulines dans l'ictère néonatal [Thèse]. Bourges : université de Limoges, faculté de médecine; 2011.
101. Kreo Z. Etude de la prise en charge de l'ictère néonatal : recommandations et utilisations pratiques [Thèse]. Maroc : Université Mohammed V de RABAT; 2021.
102. Monpoux F, Dageville C, Maillotte AM, De Smet S, Casagrande F, Boutté P. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire. Archives de Pédiatrie. sept 2009;16(9):1289- 94.
103. Tairan H. Les ictères néonataux EXPERIENCE DU CHU MOHAMMED VI [Thèse]. Marrakech : Université Cadi Ayyad; 2009.
104. Abaaziz T. LES PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES CHEZ LES NOUVEAUNÉS (Etude rétrospective à propos de 79 cas) [Thèse]. Taza : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah; 2010.

## Références bibliographiques

---

105. Indication de photothérapie intensive et d'exsanguino-transfusion pour les nouveaux-nés de 35 semaines et plus. Assoc des Prof de la médecine néonatale; 2013.
106. Erreguig L, El Idrissi Slitine N, Farid N, Maoulainine F. Ictère néonatal au CHU Mohammed VI de Marrakech. Maroc. Déc 2014.
107. Bhat YR, Pavan Kumar CG. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. Paediatrics and International Child Health. Département de pédiatrie. India. 2012.
108. Brouk H, Refai S, Zemouli A, Djabri Y, Boukartouta N, Ouelaa H. Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire ABO : sévérité clinique. Transfus Clin Biol. Juin 2013.
109. Kabamba Mutombo A, Mukuku O, Kabulo BK, Mutombo AM, Ngeleka AM, Mutombo JD, et al. Ictères pathologiques du nouveau-né à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo Case series Open Access. Pan African Med Journal- ISSN. 2014.

# *Annexes*



## Annexes

Annexe II :Fiche des résultats de l'exploration biologique de la MHNN

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

Nom et prénom du Nv- né :

Service :

Nom et prénom de la mère :

N° de l'examen :

**RÉSULTATS DE L'EXPLORATION BIOLOGIQUE DE LA  
MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU NÉ (MHNN)  
PAR INCOMPATIBILITÉ ABO**

**I- Examens réalisés chez la mère :**

- Groupage sanguin phénotypé :
- Recherche des Agglutinines irrégulières (RAI) :
- Recherche des Hémolysines **anti A et anti B** :

<i>TECHNIQUE D'HÉMOLYSE SUR TUBE</i>		
<i>Dépistage</i>	<i>Spécificité de l'anticorps</i>	<i>intensité de l'hémolyse</i>
	.....	.....
	.....	.....

**II- Examens réalisés chez le nouveau né :**

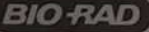
- Groupage sanguin phénotypé :
- Test direct à l'antiglobuline (TDA) :
- Éluion des Hémolysines **anti A / anti B** par la chaleur à 56°C :

**III- Conclusion :**



Validé par :

# Annexes

## Annexe III :Panel de dépistage BIO-RAD.



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

**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 / Tabla de antígenos

Rh-ir	Möglicher Genotyp Probable Genotype Probable genotipo Genotype probable Genotipo probable	Spender-Donor Donneur Donatore Donante Donor	Rh-ir						Kell				Duffy		Kidd		Lewis		P		MNS					Luth		Xg		Spez. Antigene Special / Spécial Antigènes / Antígenos Antigeni (pericolati) Ordre Antigènes Tipos Rhocitas	Resultat / Result / Résultat / Resultado / Resultado / Resultado			
			D	C	E	c	e	C <sup>w</sup>	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sup>1</sup>	M	N	S	s	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	Xg <sup>1</sup>	Xg <sup>2</sup>	IAT	Enzyme		4°C			
I	CCC <sup>w</sup> D.ee	R <sub>1</sub> <sup>w</sup> R <sub>1</sub>	127	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	+	+	+	+	N/A			
II	ccD.EE	R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	4948	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	N/A			
III	ccddee	rr	4669	0	0	0	+	+	0	+	+w	+	+	nt	nt	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	N/A			

**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)

2022.05.02 (Japan: 02.05.22)

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 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 Interpretación Interpretação	Datum Date Date Data Fecha Data



8004311 10.18 04.02.2022 / 11.02 V.01  DiaMed GmbH, Fra Rond 23, 1785 Cressier FR, Switzerland, www.bio-rad.com

# Annexes

## Annexe IV :Panel de d'identification BIO-RAD.

Set ID-DiaPanel: 45161.37.x (Japan: 4516.37.xx) **LOT** 06171.37.x - 06271.37.x (Japan: 0617.37.xx - 0627.37.xx) 2022.05.02 (Japan: 02.05.22)

Set ID-DiaPanel P: 45171.37.x (Japan: 4517.37.xx) 05361.37.x - 05461.37.x (Japan: 0536.37.xx - 0546.37.xx)

**ID-DiaPanel**  
**ID-DiaPanel-P**

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes / Tabella antigenica / Tabla de antígenos / Tabela de antígenos  
 Antikörper-Identifizierung / Antibody identification / Identification d'anticorps / Identificazione anticorpale / Identificación del anticuerpo / Identificação do anticorpos **IVD** 0123

Rh-Gr	Möglicher Genotyp Possible genotype Genotipo probabile Probabile genotipo Genotipo probabile Genotipo probabile	Spender Donor Donateur Donante Donante Dador	Rh-Gr						Kell				Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part. Antigeni particolari Otros Antígenos Tipos especiais	Resultat/Result/ Résultat/Risultato/ Resultado/Resultado	Bemerkungen Remarks Remarques Note Observaciones Observações		
			D	C	E	c	e	D <sup>u</sup>	K	k	Kp <sup>a</sup>	Kp <sup>b</sup>	Js <sup>a</sup>	Js <sup>b</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	P <sub>1</sub>	M	N	S	s	Lu <sup>i</sup>	Lu <sup>P</sup>				Xg <sup>1</sup>	Xg <sup>2</sup>
1	CCC*D.ee	R <sub>1</sub> *R <sub>1</sub>	218686	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	nt	nt	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	N/A	1	
2	CCD.ee	R <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	717220	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	N/A	2		
3	ccD.EE	R <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	902421	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	nt	N/A	3	
4	Ccddee	r'r	116493	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	nt	nt	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	nt	N/A	4	
5	coddEe	r''r	263777	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	0	+	N/A	HLA*	5	
6	ccddee	rr	760960	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	nt	nt	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	+	N/A	6		
7	ccddee	rr	563958	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	N/A	7		
8	ccD.ee	R <sub>0</sub> r	000447	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	nt	nt	0	0	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	N/A	M1+w*	8	
9	ccddee	rr	790891	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	nt	nt	+	0	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	N/A	9	
10	ccddee	rr	662534	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	nt	nt	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	+	N/A	HLA*	10	
11	ccddee	rr	656980	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	N/A	11		

Patient/Patient/Patient/Paciente/Paciente/Paciente

Eigensinnige Autocentris  
Autocentris/Autocentris/  
Autocentris/Autocentris

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 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 Interpretación Interpretação	Datum Date Date Data Fecha Data

8004115 10.18 08.02.2022 / 15.05 V.01 DiaMed GmbH, Pra Rond 23, 1785 Cressier FR, Switzerland, www.bio-rad.com

## Annexes

---

### Annexe V : Schéma d'injection des immunoglobulines

01 flacon = 25cc = 02,5g.

Dose : 01g/kg soit 03g = 30cc.

- [0-30min] 0,25cc/kg/h soit 0,75cc/h = 0,375cc.
- [30min-1h] 0,5cc/kg/h soit 1,5cc/h = 0,75cc.
- [1h-1h30min] 0,75cc/kg/h soit 2,25cc/h = 1,25cc.
- [1h30min-2h] 1cc/kg/h soit 3cc/h = 1,5cc.
- [2h-2h30min] 1,25cc/kg/h soit 3,75cc/h = 1,875cc.
- [2h30min-3h] 1,5cc/kg/h soit 4,5cc/h = 2,25cc.

- Le reste ( $30\text{cc} - 7,87 = 22,14\text{cc}$ ) ==> à faire passer en 5 heures à débit constant à raison de 4,5cc/h.
- La surveillance doit être stricte.

## Annexes

### Annexes VI : Courbes de d'indication de la photothérapie

Figure 1 Risque faible = NNé de plus de 38 SA sain

RF



## Annexes

Figure 2 : *Risque modéré* (Nné de plus de 38 SA avec facteurs de risque, ou 35 -37 SA sains) RM



**Figure 3 : Risque élevé** : Nné 35 -37 SA avec facteurs de risque, ou prématuré < 35 SA avec ou sans facteurs de risque RE



**NB :** les facteurs de risque sont :

*maladie hémolytique iso-immune ; déficit en G6PD ; sépsis ; acidose, asphyxie néonatale, détresse respiratoire ; dysrégulation thermique*

## **Résumé**

La MHNN ABO est une affection néonatale répandue, elle se manifeste cliniquement par un ictère et biologiquement par l'élévation des taux de bilirubine. L'objectif principal de notre étude est de détecter d'éventuelles corrélations entre les manifestations cliniques de la Maladie hémolytique du nouveau-né et les résultats des examens biologiques. Il s'agit d'une étude rétrospective (de la période allant de janvier 2020 à novembre 2021) et prospective (de décembre 2021 à mai 2022), elle s'est déroulée au niveau du CHUTO sur 264 couples mères/nouveaux-nés, l'âge moyen des mères était de 32,76 ans avec un minimum de 17 ans et un maximum de 48 ans. Nous nous sommes intéressés à la recherche et au titrage des hémolysines chez des mères de groupes O ayant eu des nouveaux-nés de groupes A ou B chez lesquels la MHNN par incompatibilité fœto-maternelle ABO s'est manifestée. La recherche des hémolysines s'est révélée positive chez 232 mères, nous avons constaté que la présence simultanée des hémolysines anti-A et anti-B prédominait (144 mères). L'intensité des hémolysines en croix n'influence pas le degré de l'ictère ( $p = 0,22 > 0,05$ ). Le nombre de titrages effectués était de 30, les titres 4 et 2 étaient les plus retrouvés (44,90% et 40,82%), le titre 8 était minoritaire (14,29%). Parmi les NN ayant eu un TCD négatif, 45,90% ont eu une élution positive, ceci est dû au fait que le test d'élution est plus sensible que le TCD. 70,80% des NN ont manifesté des ictères faibles avec une installation aiguë chez 66,30%. Nous avons constaté l'existence d'une relation statistique significative entre l'intensité de l'ictère et le terme du NN ( $P = 0$ ). Tous les NN de notre étude ont bénéficié d'une photothérapie, La PI était la plus utilisée (38,30%) suivie de l'utilisation simultanée des PI et PC (37,10%). Seulement 12,10% des NN ont été transfusés. Pour éviter toute complication, la systématisation du groupage phénotypé et du TCD chez tous les NN de groupes sanguins A ou B dont les mères sont de groupe O doit être de rigueur.

**Mots clés :** Hémolysines, titrage, incompatibilité fœto-maternelle ABO, Maladie hémolytique du nouveau-né, photothérapie.

## **Abstract**

ABO HDN is a common neonatal condition, manifested clinically by jaundice and biologically by elevated bilirubin levels. The main objective of our study is to detect possible correlations between the clinical manifestations of Hemolytic Disease of the Newborn and the results of biological examinations. It is a retrospective study (from January 2020 to November 2021) and prospective (from December 2021 to May 2022), it took place at the CHUTO on 264 mother/newborn couples, the average age of the mothers was 32.76 years with a minimum of 17 years and a maximum of 48 years. We were interested in the research and titration of hemolysins in group O mothers who had group A or B newborns in whom the HDN by fetomaternal ABO incompatibility was manifested. Hemolysin testing was positive in 232 mothers, and we found that the simultaneous presence of anti-A and anti-B hemolysins predominated (144 mothers). The intensity of the hemolysins did not influence the degree of jaundice ( $p = 0,22 > 0,05$ ). The number of titrations performed was 30, titers 4 and 2 were the most found (44,90% and 40,82%), titer 8 was in the minority (14,29%). Among the newborns with negative DAT, 45,90% had a positive elution, this is due to the fact that the elution test is more sensitive than the DAT. 70,80% of the newborns showed mild jaundice with acute onset in 66,30%. We found a significant statistical relation between the intensity of jaundice and the term of the newborns ( $P = 0$ ). All newborns in our study received phototherapy, IP was the most used (38,30%) followed by simultaneous use of IP and CP (37,10%). Only 12,10% of newborns were transfused. To avoid any complication, phenotypic grouping and DAT in all newborns of blood groups A or B whose mothers are of group O should be systemized.

**Key words:** Hemolysins, titration, fetomaternal ABO incompatibility, hemolytic disease of the newborn, phototherapy.