

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



جامعة مولود  
كلية الطب  
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵎⴰⵎⵎⵉⵔ ⵏ ⵜⴰⵣⵓⵣⵓ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie  
N° D'ORDRE :

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

Présenté et soutenu publiquement

Le 06 JUILLET 2017

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

Thème :

**L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie homozygote aux deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa en 2017.**

Réalisé par :

CHEMALA Katia

DJEMAI Kenza

Promotrice : Dr. SI SMAIL Nedjma

Co-promotrice : Dr. DIAL Fatima

Membres du jury :

Dr. KESSAL Fatma	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr. SI SMAIL Nedjma	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Dr. DIAL Fatima	Résidente	Faculté de Médecine	UMMTO	Co-promotrice
Dr. HADJ ARAB Dahbia	Assistante	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

---

# Remerciements

---

- ◆ On tient tout d'abord, à remercier Docteur SI SMAIL Nedjma, Maître assistante et chef de service d'Hémodiagnostic-Transfusion sanguine au CHU de Tizi Ouzou .C'est sous sa direction scientifique et grâce à ses conseils, ses encouragements et son orientation que ce travail de mémoire a été réalisé.
- ◆ On remercie aussi sincèrement, Docteur DIAL Fatima, Résidente en Epidémiologie et médecine préventive, d'avoir accepté d'encadrer ce travail, malgré ses multiples occupations, pour ses grandes qualités humaines et professionnelles, qui lui valent le respect et auxquels nous sommes très sensibles. Merci Docteur pour votre grande gentillesse et votre disponibilité.
- ◆ On remercie également, le professeur TOUDEFT Fadila, chef de service d'épidémiologie et médecine préventive.
- ◆ On remercie vivement, Docteur OUHADDA Yazid, Résident en Hémodiagnostic-Transfusion sanguine pour son aide et ses encouragements.
- ◆ On adresse nos profonds remerciements au Docteur KESSAL Fatma, qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.
- ◆ On adresse toute notre gratitude au Docteur HADJ ARAB Dahbia, pour avoir très gentiment accepté d'examiner et de juger ce travail.
- ◆ On remercie aussi Docteur SIACI Farida, Assistante en Hémodiagnostic-Transfusion sanguine au CHU de Bejaïa, pour son aide précieuse à la réalisation de notre étude.
- ◆ On remercie tout le personnel du laboratoire d'Hémodiagnostic-Transfusion sanguine pour la convivialité et leur forte sympathie.
- ◆ Finalement, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

---

# Dédicaces

---

Je dédie ce travail à :

- ◆ Ma mère ; qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, sa bienveillance, ses sacrifices et ses précieux conseils. Reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.
  
- ◆ Mon père ; pour m'avoir toujours soutenu et encouragé à aller de l'avant. Eternelle gratitude.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi, puisse le tout puissant vous garder et vous procurer santé, bonheur et longue vie.

- ◆ Mes sœurs Rania et Kamélia, à mon frère Tarik, merci pour votre appui et soutien moral permanents. Avec toute mon affection.
  
- ◆ Kenza, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenu dans les moments difficiles, que dieu te procure tout le bonheur que tu mérites.
  
- ◆ Mes chers amis ; Fatiha, Ghiles et Ramdane, pour ces six belles années d'étude passées en votre compagnie.
  
- ◆ Toute ma famille, particulièrement ma cousine Lydia.

KATIA.

Je dédie ce travail ;

- ◆ A ma mère ; ma réussite est le fruit de tes efforts, de tes sacrifices et de tes prières en ma faveur. Profonde affection.
- ◆ A mon père ; ton soutien m'a permis de ne pas faillir. Ta rigueur, ton souci du travail bien fait resteront un repère pour moi. Profond respect.
- ◆ A mes frères et sœurs ; plus particulièrement à mon petit ange Yasmine ; merci pour tous les bienfaits que tu m'apportes au quotidien.
- ◆ A ma binôme et sœur de cœur katia ; à deux nous avons formé une bonne équipe, puisse Dieu conserver notre amitié.
- ◆ A ma pharma tribu : Fatiha, Ghiles et Ramdane, avec qui j'ai partagé ces 6 ans d'études. Pour tous ces moments vrais et les retrouvailles à venir.
- ◆ A mes Amies : lynda, Mimi et Dihia ; Pour vos conseils et votre soutien, et bien plus encore... Je ne vous remercierai jamais assez.
- ◆ A Amirouche ; qui révèle tout ce qu'il y'a de meilleur en moi. Profonde reconnaissance.
- ◆ A tous ceux qui ont eu et qui ont confiance en moi.

KENZA.

## Liste des abréviations

**Ag** : Antigène.

**Ac** : Anticorps.

**ATCD** : Antécédents.

**BT** : Bêta-thalassémie.

**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine.

**CGR** : Concentré de globules rouges.

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire.

**CMV** : Cytomégalovirus.

**CSH** : Cellules souches hématopoïétiques.

**Dc** : Diagnostic.

**DEM** : Draa El Mizane.

**DFM** : Déféroxamine.

**DFX** : Déférasirox.

**EB** : Erythroblaste.

**EDC** : Epreuve de compatibilité.

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

**EPO** : Erythropoïétine.

**FNS** : Formule de numération sanguine.

**GR** : Globules rouges.

**GS** : Groupe sanguin.

**Hb** : Hémoglobine.

**HbA** : Hémoglobine adulte.

**HbF** : Hémoglobine fœtale.

**HLA** : Humain leukocyte antigen.

**HPMG** : Hépatomégalie.

**Ig** : Immunoglobuline.

**LB** : lymphocyte B.

**LT** : lymphocyte T.

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

**PCM** : Pâleur cutanéomuqueuse.

**PSL** : Produits sanguins labiles.

**RAI** : Recherche d'agglutinines irrégulières.

**SPMG** : Splénomégalie.

**TCD** : Test de coombs direct.

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

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

**TIA** : Test indirect à l'antiglobuline.

**TO** : Tizi Ouzou.

**TS** : Transfusion sanguine.

**UV** : Ultraviolet.

**VGM** : Volume globulaire moyen.

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Principaux systèmes immunogènes de groupes sanguins, nature des Ac correspondants, phénotype des sujets les produisant ou susceptibles de les produire, et conséquences cliniques.....	25
<b>Tableau II :</b> Règles de compatibilité dans le système Rh.....	42
<b>Tableau III :</b> Règles de compatibilité dans le système Kell.....	43

## Liste des tableaux de la partie pratique

<b>Tableau 1 :</b> Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le phénotype sanguin Rhésus et Kell.....	59
<b>Tableau 2 :</b> Répartition des patients bêta-thalassémiques selon la spécificité des Ac.....	66
<b>Tableau 3 :</b> Répartition des anticorps développés selon le phénotype.....	66
<b>Tableau 4 :</b> Relation entre le sexe et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire en 2017.....	67
<b>Tableau 5 :</b> Relation entre l'âge de début de la transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire en 2017.....	67
<b>Tableau 6 :</b> Relation entre le nombre d'années de transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire en 2017.....	68
<b>Tableau 7 :</b> Relation entre la splénectomie et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire en 2017.....	68

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Répartition des thalassémies dans le monde.....	4
<b>Figure 2</b> : Familles des gènes de globines humaines.....	6
<b>Figure 3</b> : Évolution de la synthèse des chaînes de globine en fonction de l'âge.....	7
<b>Figure 4</b> : Schéma physiopathologique de la bêta thalassémie majeure.....	9
<b>Figure 5</b> : Exemple de chromatogramme et électrophorégramme (Capillarys®2) d'un patient adulte atteint de $\beta$ -thalassémie majeure.....	13
<b>Figure 6</b> : Schéma de la répartition des antigènes érythrocytaires à la surface de l'hématie...22	
<b>Figure 7</b> : Cinétique d'apparition des Anticorps.....	27
<b>Figure 8</b> :Mécanisme d'action des Anticorps anti-érythrocytaires.....	29
<b>Figure 9</b> : Conséquences de l'allo-immunisation transfusionnelle.....	32
<b>Figure 10</b> : Principe du test de coombs indirect.....	35
<b>Figure 11</b> : Schéma illustrant la période propice pour la recherche des allo-Anticorps.....	36
<b>Figure 12</b> :Principe du test de coombs direct.....	37
<b>Figure 13</b> :Règlesde compatibilité ABO pour la transfusion de globules rouges.....	42

## Liste des graphes

<b>Graphe1</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le CHU, 2017.....	55
<b>Graphe 2</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon l'unité de soins, 2017.....	56
<b>Graphe3</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le sexe, 2017.....	56
<b>Graphe 4</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon les tranches d'âge, 2017.....	57

<b>Grphe 5</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon leur origine, 2017.....	57
<b>Grphe 6</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon les signes cliniques, 2017.....	58
<b>Grphe 7</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon les groupes sanguins, 2017...	58
<b>Grphe 8</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le type de CG transfusé, 2017.....	59
<b>Grphe 9</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon la quantité de CG reçue, 2017.....	60
<b>Grphe 10</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon l'âge de début de transfusion, 2017.....	60
<b>Grphe 11</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le nombre d'années de transfusion, 2017.....	61
<b>Grphe 12</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le chélateur en fer,2017.....	61
<b>Grphe 13</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le type de chélateur, 2017...	62
<b>Grphe 14</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le taux de ferritinémie, 2017.....	62
<b>Grphe 15</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon leur bilan biochimique, 2017.....	63
<b>Grphe 16</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon les complications, 2017.....	63
<b>Grphe 17</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon qu'ils soient splénectomisés ou non, 2017.....	64
<b>Grphe 18</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon les renseignements récoltés, 2017.....	64
<b>Grphe 19</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le résultat du TCD, 2017....	65
<b>Grphe 20</b> : Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le résultat de la RAI, 2017..	65

## Résumé

### Introduction

Cette étude épidémiologique multicentrique descriptive à visée analytique conduite sur une période de 6 mois, s'est fixée pour objectif principal d'évaluer la prévalence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, développée par les thalassémiques majeurs polytransfusés en 2017, tout en identifiant les systèmes antigéniques impliqués.

### Méthodologie

Au total 58 patients ont été enrôlés dans les services de Pédiatrie et d'Hématologie, des deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa, des 2 sexes, âgés de 1 à 40 ans avec une moyenne d'âge de 3 ans. Le sex-ratio était de 1.6 en faveur des hommes.

La mise en évidence des allo-anticorps et l'identification de leur spécificité ont été faites par les deux techniques classiques ; en gel ou en filtration de recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) : le test de Coombs indirect et le test à la papaine/ficine.

### Résultats

Les résultats ont montré que la prévalence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire développée par les thalassémiques majeurs polytransfusés était de 6.9% (4 cas) en 2017.

Les allo-anticorps développés sont dirigés contre les antigènes érythrocytaires des systèmes Rhésus et Kell : 25 % anti-E associé à l'anti-C<sup>w</sup>, 75% anti-K1.

On a noté 2 cas d'auto-immunisation (3,5%) et 2 cas de difficultés d'interprétations (3.5%).

### Discussion

Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le sexe, le nombre d'années de transfusion, la splénectomie et l'allo-immunisation ceci pourrait s'expliquer par notre petite taille échantillonnale. En revanche, il existait une relation significative entre l'âge de début de transfusion et l'apparition d'allo-anticorps.

### Conclusion

Notre étude a suggéré l'intérêt de systématiser la transfusion de concentrés de globules rouges RH-KEL compatibles, chez les thalassémiques polytransfusés, afin de réduire le taux d'allo-immunisation aux antigènes érythrocytaires les plus immunogènes.

**Mots clés** : Bêta-thalassémie ; Transfusion ; Allo-immunisation ; RAI ; prise en charge.

## **Abstract**

### **Introduction**

This multicentric, descriptive epidemiological study with an analytical aim, conducted over a period of 6 months, has as its main objective to evaluate the prevalence of anti-erythrocytic alloimmunization, developed by the major thalassemic polytransfused in 2017, while identifying the antigenic systems involved.

### **Methodology**

A total of 58 patients were enrolled in the Pediatrics and Hematology departments of Tizi-Ouzou and Bejaïa CHUs, both sexes, aged 1 to 40 years with an average age of 3 years. The sex ratio was 1.6 in favor of men.

The detection of the alloantibodies and the identification of their specificity were made by the two conventional techniques; Gel or filtration for irregular agglutinin research (RAI): the indirect Coombs test and the papain / ficin test.

### **Results**

The results showed that the prevalence of anti-erythrocytic alloimmunization developed by major polytransfused thalasseemics was 6.9% (4 cases) in 2017.

The developed alloantibodies are directed against the erythrocyte antigens of the Rhesus and Kell systems: 25% anti-E associated with anti-C<sup>w</sup>, 75% anti-K1.

There were 2 cases of autoimmunization (3.5%) and 2 cases of interpretation difficulties (3.5%).

### **Discussion**

We did not find a significant relationship between sex, transfusion years, splenectomy, and alloimmunization. This could be explained by our small sample size. On the other hand, there was a significant relationship between the age at onset of transfusion and the occurrence of alloantibodies.

### **Conclusion**

Our study suggested the advantage of systematizing the transfusion of compatible RH-KEL red blood cell concentrates, in polytransfused thalassemia, in order to reduce the level of alloimmunization to the most immunogenic erythrocytic antigens.

**Key words:** Beta-thalassemia; Transfusion therapy; Alloimmunization; RAI; medical care.

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction et problématique</b> .....	1
<b>2. Partie théorique</b>	
<b>Chapitre I : La bêta-thalassémie homozygote</b>	
1. Définition .....	3
2. Répartition géographique .....	3
2.1. Dans le monde.....	3
2.2. En Algérie .....	4
3. Epidémiologie .....	4
3.1. Dans le monde.....	4
3.2. En Algérie .....	5
4. Génétique .....	5
4.1. Transmission.....	5
4.2. Bases moléculaires .....	5
4.2.1. Les gènes de globines .....	5
4.2.2. Les types d'allèles $\beta$ -thalassémiques .....	6
5. Physiopathologie .....	6
5.1. Rappel physiologique .....	6
5.2. Mécanisme pathologique .....	8
5.2.1. Diminution de la synthèse d'hémoglobine.....	8
5.2.2. Déséquilibre entre chaînes $\alpha$ et non $\alpha$ .....	8
6. Diagnostic .....	9
6.1. Circonstances de découverte.....	9
6.2. Diagnostic clinique.....	9
6.3. Diagnostic biologique.....	10

6.3.1. Diagnostic d'orientation.....	10
6.3.2. Méthodes spécifiques : Etude de l'hémoglobine.....	11
7. Traitements.....	13
7.1. Le Bilan initial .....	13
7.2. Traitement conventionnel.....	14
7.2.1. Transfusions sanguines .....	14
7.2.2. Traitement chélateur .....	15
7.2.3. Splénectomie .....	15
7.3. Traitement curatif.....	15
7.3.1. Transplantation médullaire.....	15
7.3.2. Thérapie génique .....	15
7.4. Autres traitements .....	16

## **Chapitre II: Allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire**

1. Rappel sur les systèmes de groupes sanguins .....	17
1.1. Système ABO .....	17
1.1.1. Les antigènes du système ABO.....	17
1.1.2. Les anticorps du système ABO .....	18
1.2. Système Rhésus .....	18
1.2.1. Les antigènes du système Rh.....	18
1.2.2. Les anticorps du système Rh.....	19
1.3. Système kell.....	20
1.3.1. Les antigènes du système kell .....	20
1.3.2. Les anticorps du système kell.....	20
1.4. Autres systèmes d'intérêt clinique en Transfusion .....	20
1.4.1. Le système Duffy.....	20
1.4.2. Le système KIDD .....	21
1.4.3. Le système MNS .....	21

1.4.4. Le système Lewis .....	22
2. Définitions.....	22
2.1. L'allo-immunisation.....	22
2.2. L'allo-immunisation transfusionnelle .....	23
2.3. L'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire.....	23
3. Propriétés et mécanismes d'apparition des anticorps .....	23
3.1. Propriétés des anticorps.....	23
3.2. Circonstances d'apparition .....	26
3.3. Délais d'apparition .....	26
3.4. Cinétique des allo-anticorps anti-érythrocytaires .....	27
3.5. Mode d'action des allo-anticorps.....	28
3.6. Facteurs influençant l'apparition des allo-anticorps .....	29
3.6.1. Déterminisme génétique de la réponse immunitaire .....	29
3.6.2. Immunogénicité de l'antigène du donneur .....	29
3.6.3. Fréquence des stimulations .....	30
3.6.4. Phénotype érythrocytaire du receveur .....	30
3.6.5. Etat immunitaire du receveur .....	30
3.6.6. Sexe du receveur.....	30
3.6.7. Age.....	30
3.6.8. Ethnie .....	30
4. Conséquences de l'allo-immunisation transfusionnelle .....	31
4.1. Conséquences immédiates.....	31
4.1.1. Hémolyse intravasculaire .....	31
4.1.2. Hémolyse intratissulaire ou extravasculaire.....	31
4.1.3. Transfusion inefficace.....	32
4.2. Conséquences retardées.....	32
5. Diagnostic d'une allo-immunisation transfusionnelle .....	33

5.1. Recherche d'agglutinines irrégulières .....	33
5.1.1. Définition .....	33
5.1.2. Modalités techniques .....	33
5.1.3. Validité.....	36
5.2. Test de coombs direct.....	37
5.3. Adsorption/ élution.....	37
6. Prévention de l'allo-immunisation transfusionnelle et de ses conséquences.....	39
6.1. Objectifs .....	39
6.2. Examens à effectuer .....	40
6.2.1. Phénotypage à minima (Groupage) .....	40
6.2.2. Phénotypage étendu .....	40
6.2.3. Recherche d'agglutinines irrégulières .....	41
6.2.4. Test de compatibilité au laboratoire ou cross match .....	41
6.3. Règles de transfusion à respecter .....	41
6.3.1. La sélection du sang à transfuser .....	41
6.3.2. Le contrôle ultime au lit du malade .....	43
6.3.3. La fiche transfusionnelle .....	43
<b>3. Objectifs.....</b>	<b>45</b>

### **Partie pratique**

<b>4. Matériel et méthodes.....</b>	<b>46</b>
<b>5. Résultats.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Discussion.....</b>	<b>69</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>73</b>
<b>Recommandations.....</b>	<b>74</b>

### **Références**

### **Annexes**

---

# **1. Introduction et problématique**

---

# INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

## 1. Introduction et problématique

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle est la réponse immune développée par des patients transfusés avec des globules rouges incompatibles.

Ce conflit immuno-hématologique pose un véritable problème thérapeutique chez les patients polytransfusés notamment ceux atteints d'anémies hémolytiques chroniques comme la bêta-thalassémie homozygote. Cette dernière se place aujourd'hui comme une problématique de santé grandissante, en effet, près de 1.5 % de la population mondiale en est atteinte, dont 200 000 naissances chaque année, principalement au pourtour du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et d'Asie[1-3].

Depuis plus de 30 ans, le duo transfusion itérative-chélation en fer reste le traitement incontournable pour ces patients, et ce malgré le risque important d'allo-immunisation érythrocytaire, la lourdeur et le coût élevé du traitement. En effet le coût annuel de la chélation en fer est estimé entre quarante neuf mille huit cents soixante six à soixante six mille quatre cents quatre vingt huit dollars (49866 à 66488 \$). Cette prise en charge contraignante et la sévérité du tableau clinique exposent le patient et sa famille à divers problèmes d'ordre psycho-sociaux qui nécessitent une aide et un soutien permanent [4].

Il faut savoir qu'en dehors des grands CHU, généralement situés au nord du pays, le reste des structures hospitalières comme les EPH et les EPSP ne sont dotées ni de personnel qualifié ni de moyens techniques pour assurer la sécurité transfusionnelle des patients polytransfusés, car mis à part les groupes sanguins ABO et Rhésus D, les autres antigènes qui sont pourtant très immunogènes ne sont pas recherchés. Il faut s'attendre dans ce cas à une forte prévalence de l'allo-immunisation, ayant pour conséquences des accidents hémolytiques graves et pouvant conduire à une impasse transfusionnelle engendrant ainsi le pronostic vital.

Dans certains pays d'Afrique, des études ont été faites pour déterminer la fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire transfusionnelle, et ont montré une fréquence élevée avec 10,3% sur 78 patients à Bamako au Mali et 17,07% sur 96 patients à Rabat au Maroc; alors que normalement seuls 08% des receveurs d'une population polytransfusée ayant reçu 20 transfusions sanguines s'immunisent contre les antigènes érythrocytaires[1,5].

## INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

Aux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa, la majorité des patients polytransfusés reçoivent systématiquement des concentrés érythrocytaires compatibles dans le système ABO, système Rhésus (D, C, c, E, e) et Kell, ceci évite certes l'immunisation contre les systèmes les plus immunogènes, mais ne protège pas les patients contre les autres systèmes tel que les systèmes Kidd, Duffy, Lewis et autres.

En effet le coût élevé du phénotypage élargi constitue un obstacle majeur à assurer une bonne prise en charge transfusionnelle aux malades, et à éviter l'accident hémolytique post-transfusionnel.

Il nous est alors apparu intéressant de nous pencher sur cette question, et de réaliser une étude multicentrique, qui aura pour objectif principal de déterminer la prévalence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les patients polytransfusés, atteints de bêta-Thalassémie majeure au niveau des services d'hématologie et de pédiatrie du CHU de Tizi-Ouzou et du CHU de Bejaïa en 2017.

---

## **2. Partie théorique**

---

# **Chapitre I : La $\beta$ -thalassémie homozygote**

## 1. Définition

Maladie héréditaire monogénique fréquente avec une répartition mondiale très hétérogène, la bêta-thalassémie homozygote se caractérise par un déficit partiel ou total de la production de la chaîne  $\beta$  de l'Hb. Les deux gènes  $\beta$  altérés ; la production d'Hb normale est très insuffisante ( $\beta^+$ ) voir nulle ( $\beta^0$ ). Ce déficit a pour conséquence spécifique un déséquilibre entre les chaînes, avec un excès de chaînes  $\alpha$  non appariées. Elle est due à un nombre élevé de défauts moléculaires spécifiques à chaque population, Cette donnée est essentielle pour le diagnostic moléculaire.

La  $\beta$ -thalassémie homozygote est la plus grave des anémies hémolytiques congénitales puisque, laissée à son évolution naturelle, le décès de l'enfant survient dans 90% des cas, dès les premières années de la vie, mais avec une prise en charge optimale une survie prolongée peut être espérée[6,7].

## 2. Répartition géographique

### 2.1. Dans le monde

Les mouvements de populations liés aux guerres, à la décolonisation et enfin à l'immigration économique, ont fourni des flux importants de populations à risque pour cette maladie génétiquement transmissible. La  $\beta$ -thalassémie est très répandue dans le monde, elle atteint surtout les personnes originaires du pourtour méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Sicile, Grèce, Afrique du Nord), du Moyen-Orient, d'Asie (Chine, Inde, Viêt-Nam, Thaïlande) et d'Afrique noire.

Ces dernières décennies, à cause du phénomène de sédentarisation des populations à risque d'une part, et à cause d'une forte endogamie pendant au moins deux à trois générations d'autre part, les hémoglobinopathies prennent en Europe du nord un caractère tellement permanent que le problème ne peut plus être ignoré[6,8].



**Figure 1.** Répartition des thalassémies dans le monde.

## 2.2. En Algérie

Une étude sur les  $\beta$ -thalassémies, a montré qu'elles sont très fréquentes à l'Est Algérien, dans la zone frontalière Algéro-Tunisienne.

Une autre étude a permis de montrer que la fréquence élevée des génotypes homozygotes, pouvait s'expliquer en grande partie par le niveau élevé de la consanguinité mesurée dans notre pays ; atteignant 30 à 32% [9].

## 3. Epidémiologie

### 3.1. Dans le monde

La BT touche chaque année 200 000 enfants à la naissance, faisant d'elle la maladie génétique la plus fréquente au monde, elle touche 10-15% des individus méditerranéens et du Sud Est asiatique et 0.8 % des Noirs américains, très rare en Europe du Nord et en France en particulier, où l'incidence est de 1 sur 100 000 naissances [10,11].

L'incidence la plus élevée du trait  $\beta$ -thalassémique est rapportée dans les Maldives (18%), à Chypres (14%), en Sardaigne (10.3%) et en Asie du Sud-est (3-5%) [11].

Environ 56000 enfants naissent dans le monde avec une thalassémie symptomatique (majeure), dont 30000 auront des besoins transfusionnels réguliers [12].

### **3.2. En Algérie**

Peu d'études ont été faites dans ce sens en Algérie. Selon une étude rétrospective faite en 2007, sur 750 malades  $\beta$ -thalassémiques pris en charge dans des structures hospitalières publiques sur le territoire national de façon aléatoire(entre 1995-2005) :77.6% sont atteints de la forme majeure[13].

## **4. Génétique**

### **4.1. Transmission**

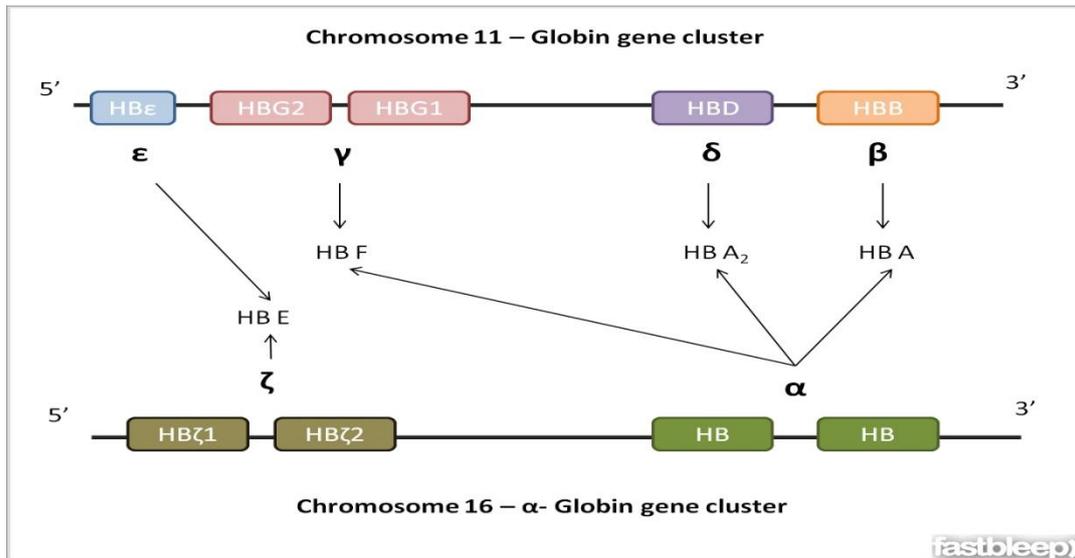
La  $\beta$ -thalassémie se transmet sur un mode autosomique récessif. Seuls les sujets homozygotes sont atteints.

Si les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux A/a(couples de sujets hétérozygotes), la transmission est alors mendélienne, en conséquence, un enfant sur quatre sera malade homozygote (25%), un sur quatre sera sain (25%) et deux sur quatre seront hétérozygotes (50%)[12].

### **4.2. Bases moléculaires**

#### **4.2.1. Les gènes de globines**

L'un codant pour les chaînes  $\alpha$ globine (chaîne polypeptidique de 141 résidus), situé sur le chromosome 16.L'autre codant pour les chaînes non  $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ , comportant 146 résidus), situé sur le chromosome 11[14].



**Figure 2.** Familles des gènes de globines humaines.

#### 4.2.2. Les types d'allèles $\beta$ -thalassémiques

On distingue schématiquement 3 types d'allèles  $\beta$ -thalassémiques, en fonction de la quantité et/ou de la stabilité des chaînes  $\beta$ -globines résiduelles synthétisées par le chromosome 11 atteint :

- Allèles  $\beta^0$ -thalassémiques : aucune synthèse résiduelle de chaînes  $\beta$ ;
- Allèles  $\beta^+$ -thalassémiques : la synthèse de chaînes  $\beta$  par le chromosome 11 atteint est sensiblement diminuée mais pas inexistante. Quand la diminution de synthèse est vraiment très faible, on parle parfois d'allèle  $\beta^{++}$ -thalassémique ;
- Allèles  $\beta$ -thalassémiques dominants ( $\beta$  dom) : synthèse de chaînes  $\beta$  mais ces dernières sont tronquées, allongées ou de séquence anormale en terme de composition d'acides aminés, et ne peuvent former de tétramères avec les chaînes  $\alpha$ -globines [6].

## 5. Physiopathologie

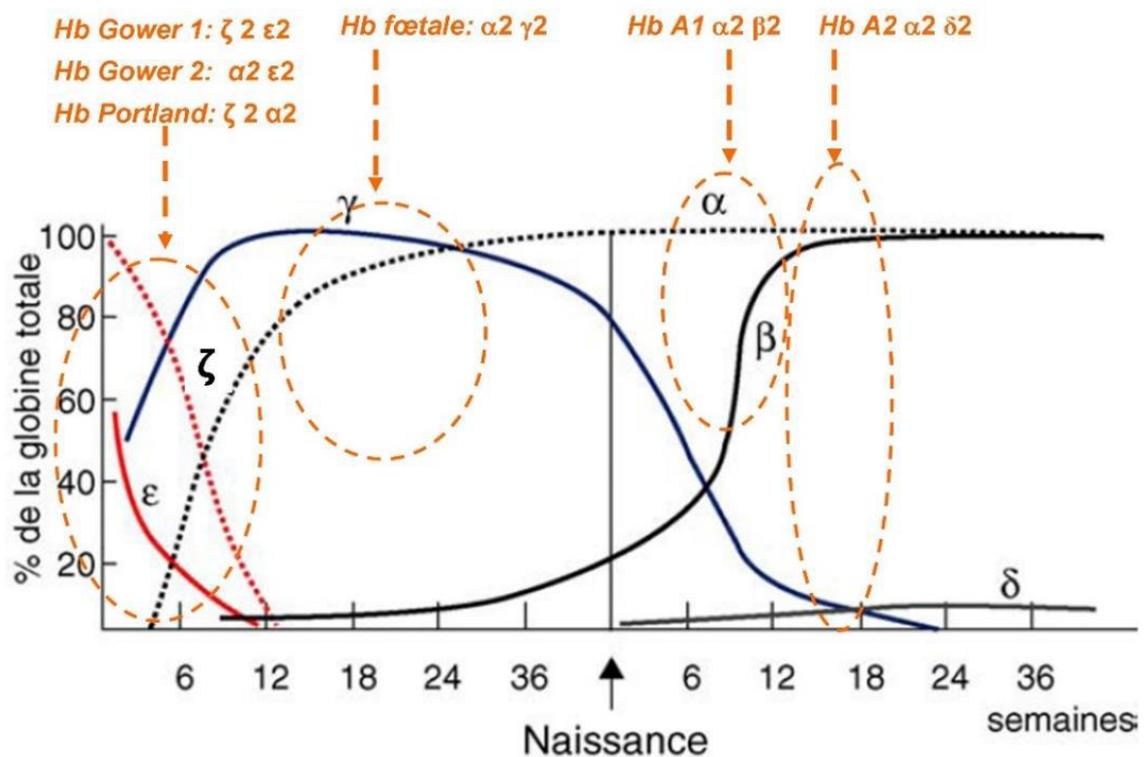
### 5.1. Rappel physiologique

Chez le sujet sain, Lors du passage de l'état embryonnaire à l'état fœtal (vers 10 semaines de gestation) des commutations  $\epsilon \rightarrow \gamma$  et  $\zeta \rightarrow \alpha$  permettent la synthèse d'HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

Lors du passage de l'état fœtus à celui de nouveau-né la commutation  $\gamma \rightarrow \beta$  permet la synthèse d'HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ).

Peu avant la naissance la synthèse d'HbF cesse et celle d'HbA s'intensifie : vers 3 – 6 mois, il n'y a presque plus d'HbF et uniquement de l'HbA.

Chez l'adulte, L'Hb normale est composée à 97 % d'HbA 1 ( $\alpha_2\beta_2$ ), 2-3% d'HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) qui n'a pas de rôle physiologique ; Elle a en revanche, un intérêt diagnostique car elle est légèrement augmentée chez les individus hétérozygotes pour une bêta-thalassémie. Et moins de 1 % d'HbF[15–17].



**Figure 3.**Évolution de la synthèse des chaînes de globines en fonction de l'âge.

## **5.2. Mécanisme pathologique**

Le déficit sélectif d'une ou plusieurs chaînes polypeptidiques a deux conséquences immédiates : une diminution de la synthèse de l'Hb et un déséquilibre entre la production de chaînes  $\alpha$  et non  $\alpha$ [18].

### **5.2.1. Diminution de la synthèse d'hémoglobine**

Le déficit ou l'absence de chaînes  $\beta$  entraîne une diminution de synthèse de l'HbA responsable d'une anémie microcytaire hypochrome.

### **5.2.2. Déséquilibre entre chaînes $\alpha$ et non $\alpha$**

#### **5.2.2.1. Formation d'inclusions intracellulaires**

La formation d'inclusions est due à l'accumulation de chaînes  $\alpha$  en excès, qui tétramérisent entre elles. Ces tétramères insolubles et très instables précipitent dans les GR et les EB médullaires [12].

#### **5.2.2.2. Augmentation de l'érythropoïèse médullaire**

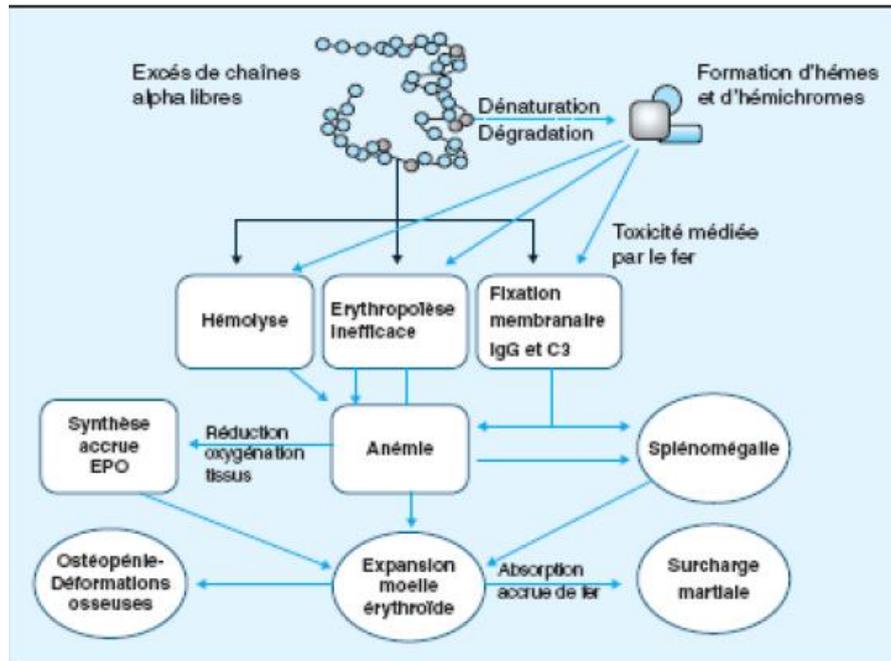
L'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse sont les deux principaux mécanismes responsables de l'anémie. L'hypoxie tissulaire qui en résulte, stimule l'augmentation de la sécrétion d'EPO rénale, dont le rôle est de favoriser la différenciation et la multiplication des CSH[11,12].

#### **5.2.2.3. Hématopoïèse extra-médullaire**

L'hématopoïèse extra-médullaire est une prolifération non néoplasique du tissu hématopoïétique en dehors de la moelle osseuse, elle est mise en place suite à une dysérythropoïèse réactionnelle inefficace[19].

#### **5.2.2.4. Hyperhémolyse**

Le siège de destruction des hématies est la rate, on observe donc une splénomégalie suite à l'hémolyse périphérique[12].



**Figure 4.** Schéma physiopathologique de la bêta-thalassémie majeure.

## 6. Diagnostic

### 6.1. Circonstances de découverte

Une anomalie de l'Hb peut être recherchée :

- Devant des signes cliniques, le plus souvent une pâleur, une asthénie, un essoufflement, un ictère, une hépato-splénomégalie ;
- En raison de la constatation d'éléments purement biologiques comme une hémolyse ou une microcytose ;
- Elle peut enfin être révélée lors d'une enquête familiale, ou du dépistage chez une personne appartenant à une ethnie dite « à risque » (Afrique sub-saharienne, Afrique du Nord, Bassin méditerranéen, Antilles, Asie, Moyen-Orient et Proche-Orient)[20].

### 6.2. Diagnostic clinique

#### ➤ Pâleur

Sous sa forme homozygote, la  $\beta$ -thalassémie est responsable d'une anémie sévère, débutant chez le nourrisson, avec pâleur cutanéomuqueuse et asthénie[21].

➤ **Ictère**

Coloration jaunâtre des conjonctives ou ictère franc étendu sur tout le corps[22].

➤ **Splénomégalie**

Elle représente souvent une source d'inconfort abdominal notable.

➤ **Hépatomégalie**

Une HPMG progressive s'observe dès les premiers mois de la vie, peut acquérir un volume considérable et déformer l'abdomen.

➤ **Manifestations osseuses**

Chez certains enfants, un retard de croissance, des manifestations osseuses peuvent apparaître surtout en l'absence de traitement ; les os du visage s'épaississent prenant un aspect mongoloïde ; élargissement des os malaires, aplatissement de la base du nez, hypertélorisme, protrusion du maxillaire supérieur qui tend à masquer la base du nez et à découvrir les dents de la mâchoire supérieure, épaississement de la voûte crânienne avec aspect en «poil de brosse», et diminution de la transparence osseuse avec aspect aréolaire à la radiographie. L'ensemble de ces anomalies cranio-faciales constitue le « le faciès thalassémique ».

➤ **Calculs biliaires**

Une lithiase biliaire peut survenir, une cholécystectomie est parfois recommandée[23–25].

### **6.3. Diagnostic biologique**

#### **6.3.1. Diagnostic d'orientation**

##### **6.3.1.1. Examens hématologiques : l'hémogramme**

C'est le premier examen donnant des renseignements utiles permettant de suspecter une anomalie hémoglobinique.

**❖ FNS**

L'anémie est constante et sévère à un taux d'hémoglobine de 4 à 7 g/dl, microcytaire (VGM : 60-65 fl), hypochrome (TCMH < 26 pg, CCMH < 33g/dl), et peu régénérative (réticulocytes entre 80 000 et 150 000 / mm<sup>3</sup>)[25].

**❖ Frottis sanguin**

- Le frottis sanguin montre une anisocytose, une poikilocytose, des hématies à ponctuations basophiles et une érythroblastose parfois très élevée, jusqu'à 100 000 éléments par mm<sup>3</sup> dont certains dystrophiques, des hématies cibles ;
- Plaquettes : normales, ou discrètement augmentées, ou diminuées (hypersplénisme) ;
- Leucocytes normaux (veiller aux EB qui peuvent perturber la numération leucocytaire), parfois hyperleucocytose d'entraînement[26].

**6.3.1.2. Examens biochimiques****❖ Le dosage du fer sérique**

Ce dosage s'avère nécessaire pour faire le Dc différentiel avec les anémies microcytaires causées par une carence martiale.

Le bilan du fer est toujours augmenté, même en l'absence de transfusion, du fait de l'hyperabsorption intestinale du fer secondaire à la dysérythropoïèse[22].

Valeur normale chez l'adulte : 12 – 25  $\mu$  mol/L.

**❖ Le dosage de la ferritine**

Elle permet de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins. Son dosage permet d'apprécier les réserves en fer de l'organisme[22].

Valeur normale chez l'adulte : 12 – 300  $\mu$ g/L.

**6.3.2. Méthodes spécifiques : Etude de l'hémoglobine****6.3.2.1. Méthodes électrophorétiques**

L'électrophorèse désigne l'ensemble des méthodes visant à séparer et à identifier les

constituants d'une phase solide chargée, suspendue dans une phase liquide tamponnée, quand on leur applique un champ électrique continu.

#### ❖ **L'électrophorèse capillaire**

L'électrophorèse capillaire (EC) est une technique complémentaire des méthodes chromatographiques qui permet la séparation d'un grand nombre de molécules, elle regroupe un grand nombre de modes selon la nature de l'électrolyte de séparation et du capillaire utilisé (électrophorèse de zone, électrophorèse micellaire, isoélectrofocalisation etc.), elle permet de séparer les molécules sur la base de leur différence de rapport charge/taille.

La migration se fait à un très haut voltage (9000V) et s'effectue à travers un tube capillaire très fin de 20  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$ [27].

#### ❖ **L'isoélectrofocalisation**

C'est la technique de référence pour un programme de dépistage.

La migration de l'Hb se fait sur un gel d'agarose contenant des ampholytes de pH 6 à 8 [28].

#### ❖ **Électrophorèse sur acétate de cellulose à PH alcalin**

C'est l'électrophorèse sur membrane d'acétate de cellulose à pH alcalin (pH 8,6) qui est l'examen de base le plus utilisé en pratique courante. La lecture se fait par un densitomètre [28].

#### ❖ **Électrophorèse à PH acide**

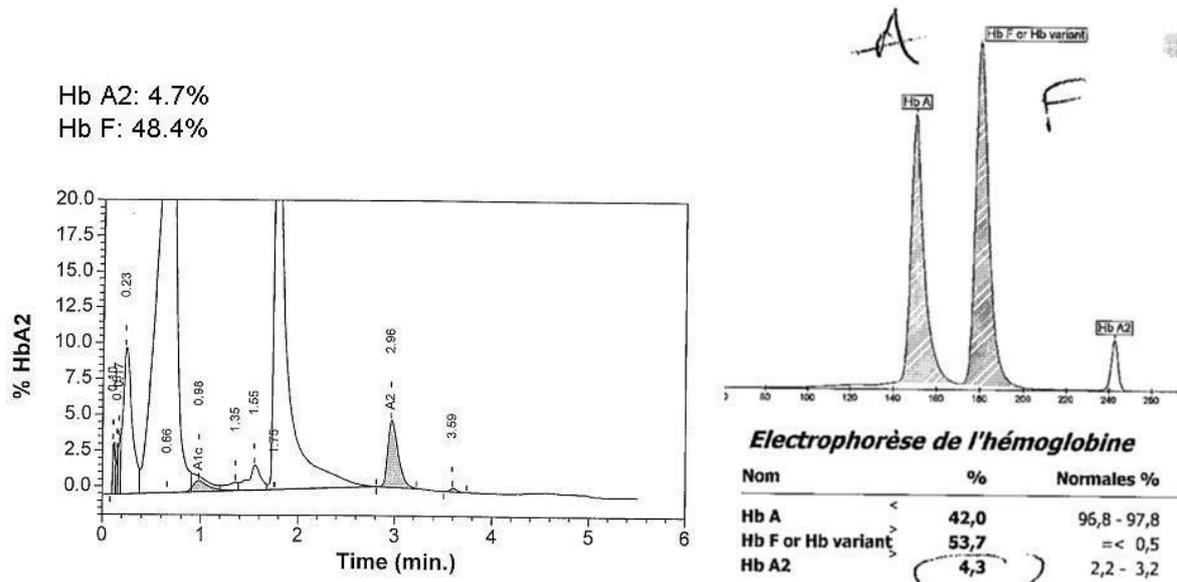
L'électrophorèse à pH acide (pH 6,2) sur agar citraté permet une bonne séparation, mais elle est peu utilisée dans le cas des protéines[28].

### 6.3.2.2. Méthodes chromatographiques

#### ❖ **La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)**

La chromatographie liquide à haute performance est une méthode physico-chimique. Les produits à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit

dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des produits, ceux-ci sont adsorbés sur une colonne de silice micro-granulaire (colonne chromatographique). L'éluion de la colonne est faite par des gradients de solvants, et le dosage s'effectue par spectrophotométrie dans l'UV[28].



**Figure 5.**Exemple de chromatogramme et électrophorégramme (Capillarys®2) d'un patient adulte atteint de  $\beta$ -thalassémie majeure.

## 7. Traitements

### 7.1. Le Bilan initial

Le bilan initial se réalise avant le début du traitement et comprend :

- Numération Formule Sanguine ;
- Frottis sanguin avec morphologie érythrocytaire et numération des réticulocytes ;
- Détermination du groupe sanguin ABO Rhésus, ainsi que du phénotype érythrocytaire étendu (RH, KEL1, FY, JK, MNS3 et MNS4) ;
- Recherche d'agglutinines irrégulières ;
- Ferritinémie ;
- Sérologie CMV ;
- Typage HLA intrafamilial (pour une éventuelle greffe)[12].

## **7.2. Traitement conventionnel**

### **7.2.1. Transfusions sanguines**

La TS reste un élément clé dans la prise en charge des patients atteints de BT majeure, par l'administration de concentrés de globules rouges déleucocytés et phénotypés (RH, KEL, FY, JK, MNS3 et MNS4), associée au traitement chélateur du fer, elle constitue le traitement conventionnel[12].

On sait qu'en règle générale le maintien en permanence d'un taux d'Hb au dessus de 10 g/dl permet des activités scolaires, ludiques ou professionnelles normales, et empêche l'apparition de l'hyperplasie érythroïde responsable des déformations morphologiques[29].

#### **7.2.1.1. Suivi transfusionnel**

L'évolution des taux d'Hb pré et post-transfusionnels doit être analysé par rapport aux quantités sanguines transfusées. Une consommation de l'ordre de 150-200 ml/kg/an de concentrés érythrocytaires maintient normalement le taux d'Hb moyen proche de 12 g/dl. Une consommation supérieure à 200 ml/kg/an doit faire rechercher la cause de l'inefficacité transfusionnelle, souvent due à un hypersplénisme, qui conduit habituellement à pratiquer une splénectomie[29].

Une surveillance régulière par la RAI est essentielle dans le suivi des transfusions.

Toutes les informations (groupage sanguin, phénotype étendu, recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, récapitulatif des TS administrées, incidents transfusionnels) sont consignées dans le dossier transfusionnel du patient. En cas de consignes transfusionnelles particulières, une carte transfusionnelle est remise au patient[12].

#### **7.2.1.2. Complications post-transfusionnelles**

##### **❖ L'allo-immunisation anti-érythrocytaire**

L'allo-immunisation est une complication fréquente de la thérapie transfusionnelle, survenant chez 10-20% des patients atteints de thalassémie[11].

### ❖ La surcharge en fer

La surcharge en fer post-transfusionnelle est jusqu'à présent la conséquence la plus inéluctable et constitue un facteur majeur de co-morbidité et de surmortalité chez les patients exposés, Celui-ci peut s'accumuler dans le sang et dans les organes au fur et à mesure des transfusions, principalement au niveau du foie, ce qui engendre à long terme des lésions anatomiques et fonctionnelles irréversibles[30].

#### 7.2.2. Traitement chélateur

En plus de l'augmentation de l'absorption gastro-intestinale du fer chez les personnes atteintes de BT majeure, chaque CGR transfusé apporte 200 mg de fer dans le corps. Par conséquent, un traitement chélateur du fer est systématiquement associé.

Trois médicaments existent à présent :déféroxamine, le défériprone, déférasirox[11].

#### 7.2.3. Splénectomie

Elle est proposée devant :

- Un hypersplénisme (thrombopénie, neutropénie, splénomégalie) qui apparaît en général entre 6 et 8 ans ;
- Des besoins transfusionnels supérieurs à 200 ml/kg/an ;
- Un raccourcissement de l'intervalle entre les transfusions ;
- Une chute du taux de l'Hb.

La splénectomie expose les patients à un risque infectieux accru, notamment aux germes encapsulés[6,30].

### 7.3. Traitement curatif

#### 7.3.1. Transplantation médullaire

La greffe de CSH médullaires ou périphériques (sang de cordon) reste le seul traitement curateur pour la BT majeure, et les premières pratiques remontent à plus de 30 ans[12].

### 7.3.2. Thérapie génique

Cette thérapie s'est imposée comme une alternative aux thérapeutiques classiques, elle consiste en une transplantation de cellules souches CD34+ autologues, transduites ex-vivo avec un vecteur lentiviral  $\beta$  A-T87Q-globine (LentiGlobin® BB305 Drug Product) qui introduit le gène de la  $\beta$  globine normal modifié ponctuellement[31].

### 7.4. Autres traitements

- ✓ **Inducteurs d'Hb fœtale** :Trois classes de médicaments induisent une augmentation de l'HbF :
  - Les agents cytotoxiques et/ou hypométhylants parmi lesquels on trouve l'hydroxy-urée (HU), la décitabine et la 5-azacytidine ;
  - Les dérivés des acides gras à chaîne courte ; phénylbutyrate de sodium, le butyrate d'arginine et l'isobutyrate ;
  - L'érythropoïétine recombinante[32].
  
- ✓ **agonistes de l'hépcidine** : permettent de limiter l'absorption digestive du fer.
  
- ✓ **Sotatercept et Luspatercept** : ce sont des protéines de fusion du récepteur de l'activine, impliquées dans le dernier stade de la différenciation et de la maturation des précurseurs des érythrocytes, elles permettent l'amélioration de l'érythropoïèse inefficace[33].

**Chapitre II : Allo-immunisation  
transfusionnelle anti-érythrocytaire**

## 1. Rappel sur les systèmes de groupes sanguins

### 1.1. Système ABO

Le système ABO est le système majeur de l'immunologie transfusionnelle, et le plus important sur le plan clinique. Il a été découvert en 1900 par Landsteiner qui avait observé que le sérum de certains sujets agglutinait les hématies d'autres sujets. Par la suite, il a identifié 2 Ag A et B correspondant à 4 groupes sanguins ; A B AB et O, selon le ou les antigènes présents sur la membrane et le ou les anticorps systématiquement présents[34].

#### 1.1.1. Les antigènes du système ABO

Les Ag du système ABO sont ubiquitaires. Ce sont des oligosaccharides portés par des glycolipides membranaires des hématies, des cellules épithéliales et endothéliales. Nous notons également leur présence dans le plasma, la salive et le lait maternel[35].

A la naissance, ils ne sont pas complètement développés, Ils sont présents chez le fœtus dès la cinquième semaine, et leur expression n'est définitive que vers l'âge de trois ans[36].

##### ➤ Etude génétique

L'expression phénotypique des antigènes A et B est sous la dépendance de deux gènes indépendants. Le premier est le gène H (codant pour une fucose transférase), présent chez la plus grande partie de la population humaine, qui permet la fixation d'un L-Fucose sur un mucopolysaccharide dit « de base », et la formation de l'antigène ou substance H.

Les sujets qui ont comme deuxième gène l'allèle A (codant pour une N-acétyl-galactosamine transférase) ou l'allèle B (codant pour une galactose transférase), vont transformer cette substance H en substance A ou en substance B également par la fixation d'un sucre ; Ceux qui portent les deux allèles A et B auront à la fois les antigènes A et B.

Ceux qui n'ont ni l'allèle A, ni l'allèle B ne modifient pas leur substance H et sont dits de groupe O.

Les très rares sujets qui ne possèdent pas le gène H (génotypiquement hh) ne peuvent exprimer ni l'antigénicité A, ni l'antigénicité B, ils sont dits de phénotype « Bombay »[36].

### 1.1.2. Les anticorps du système ABO

Ce sont des anticorps naturels réguliers, c'est à dire qu'ils existent de façon constante chez tout individu adulte qui ne possède pas le(s) antigène(s) A et/ou B, et ce en dehors de toute stimulation antigénique.

Ils correspondent en réalité à une immunisation acquise vis-à-vis d'antigènes étrangers ubiquitaires qui sont largement répandus dans l'environnement, en particulier chez les bactéries. Ils apparaissent spontanément vers le cinquième ou le sixième mois après la naissance. Ainsi, les individus de groupe A ont des Ac anti-B, les individus de groupe B possèdent des anti-A, les individus de groupe O ont à la fois des anti-A et des anti-B, ceux du groupe AB ne possèdent pas d'anticorps naturels dans le système ABO.

Ces Ac sont de type IgM ; sont dits froids, agglutinants à +4 °C, et ne traversent pas la barrière placentaire.

Cependant, des Ac immuns irréguliers, et hémolysants à 37°C peuvent apparaître suite à une stimulation, ils sont de type IgG capables de traverser la barrière placentaire[35,36].

## 1.2. Système Rhésus

De découverte plus récente et historiquement associé à la première description de la maladie hémolytique du nouveau-né, le système Rhésus est l'un des systèmes les plus complexes et les plus importants.

Il est d'un intérêt considérable en transfusion sanguine et en obstétrique, puisque certains accidents transfusionnels peuvent être dus aux conflits immunologiques provoqués par ces antigènes notamment l'Ag D.

Il est considéré comme étant le plus immunogène et le plus polymorphe de tous les systèmes de groupes sanguins érythrocytaires[36].

### 1.2.1. Les antigènes du système Rh

A ce jour, 50 Ag ont été décrits, ce qui démontre sa grande complexité. On note cinq antigènes principaux en pratique transfusionnelle; les antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5), dont l'expression est contrôlée par deux gènes (RHD et RHCE), adjacents et de structure très voisine, localisés sur le chromosome 1[35].

- **L'Ag D :**

L'antigène D est le plus important en TS, il est responsable de la majorité des accidents d'allo-immunisations transfusionnelles ou fœto-maternelles, bien développé à la naissance et strictement limité aux érythrocytes.

On appelle par convention Rh positif, les sujets dont les hématies sont agglutinées et qui possèdent l'Ag D (85% de la population algérienne) et Rh négatif, les individus dépourvus de cet Ag.

Étant le plus immunogène des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires, sa détermination le rend indissociable du groupage sanguin ABO [34,37].

- **Les autres Ag :**

Les antigènes C, c, E, et e forment des couples antithétiques ; C/c d'une part, E/e d'autre part. Ainsi, on trouve des individus CC ; cc et Cc mais quasiment jamais des individus dépourvus d'Ag C et c, de même avec le couple (E/e).

L'antigène C est présent chez 68 % de la population algérienne, E chez 18 %, c chez 81 %, et e chez 99 % [38].

L'allo-immunisation résultant des anticorps du système Rhésus se produit avec une fréquence décroissante selon leur immunogénicité  $D > E > c > e > C$  [36].

### 1.2.2. Les anticorps du système Rh :

Contrairement aux Ac naturels du système ABO, la grande majorité des Ac dans le système Rhésus résultent d'une réponse immunitaire induite par une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible.

Cependant, pour une raison inconnue, il n'est pas rare de détecter des Ac naturels anti-E par exemple, chez des sujets E négatifs qui n'ont jamais été en contact avec l'Ag E.

On estime que près de 80% des sujets Rh-, transfusés avec du sang Rh+ vont produire un Ac anti-D pouvant persister plusieurs mois ou années. Une nouvelle exposition à l'Ag D va entraîner une réponse immunologique secondaire rapide pouvant conduire à des accidents immunologiques graves (hémolyse post-TS et MHNN) [39].

En effet la fréquence et l'importance transfusionnelle des anticorps de ce système, justifient le respect systématique et obligatoire de la compatibilité Rh en transfusion sanguine, spécialement chez les patients de sexe féminin avant la ménopause et dans les pathologies impliquant des transfusions répétitives et chroniques[38].

### **1.3. Système kell**

#### **1.3.1. Les antigènes du système kell**

Il s'agit du système le plus immunogène après le système Rhésus. Le système Kell possède 2 antigènes principaux antithétiques: K(KEL1) et k(KEL2), portés par une glycoprotéine membranaire dont l'expression se trouve restreinte à la lignée érythrocytaire. L'antigène KEL1 présent chez 9,7 % environ de la population algérienne, est très immunogène et fréquemment responsable de la formation d'Ac chez les polytransfusés KEL1 négatifs chez lesquels il est introduit [35,36].

#### **1.3.2. Les anticorps du système kell**

Les Ac anti-K (KEL1) immuns, sont fréquents et dangereux, ils conduisent à des situations d'impasse transfusionnelle (accidents hémolytiques, anémies fœtales sévères et MHNN).

Les Ac anti-k (KEL2) très rares(0,2 % seulement de la population n'exprimant pas l'antigène k), mais aussi dangereux que les anti-KEL1.

Actuellement la quasi-totalité des patients reçoivent du sang phénotypé « phénotype standard » : ABO, D, C, c, E, e et K[35,36].

### **1.4. Autres systèmes d'intérêt clinique en transfusion**

#### **1.4.1. Le système Duffy**

Il s'agit également d'un système immunogène. Il comprend 2 Ag principaux et antithétiques : Fy<sup>a</sup> (FY1),Fy<sup>b</sup> (FY2) qui permettent de définir 3 phénotypes essentiels : Fy (a+b-), Fy (a+b+) et Fy (a-b+).

Ce système présente une particularité chez les sujets noirs chez qui un grand nombre porte à l'état homozygote un allèle silencieux, avec un phénotype érythrocytaire Fy (a-b-), alors qu'il se voit exceptionnellement chez les Caucasiens.

Les Ac anti-Fy<sup>a</sup> et anti-Fy<sup>b</sup> sont des Ac immuns, leur responsabilité dans la survenue d'accidents hémolytiques, suite à une allo-immunisation interhumaine est reconnue[34,35].

#### **1.4.2. Le système KIDD**

Ce système possède des caractéristiques comparables à celles du système Duffy. En effet il est représenté par deux Ag principaux : Jk<sup>a</sup> (JK1) et Jk<sup>b</sup> (JK2), dont l'expression est déterminée par deux allèles codominants, localisés sur le chromosome 18 ; JK1 et JK2.

L'apparition d'un Ac anti-Jk<sup>a</sup> chez les polytransfusés est fréquente ; elle est liée à l'immunogénécité de l'Ag JK1, cet Ac de nature IgM ou IgG fixant le complément est souvent difficile à identifier, il est dit pour cela « perfide et dangereux »[34,36].

#### **1.4.3. Le système MNS**

Le système MNS est un système très polymorphe comme les systèmes Rhésus et Kell. Formé par deux couples d'allèles MN et Ss, portés respectivement par les glycophorines A et B. Actuellement, plus de 40 Ag sont identifiés dont les plus importants sont : MNS1(M), MNS2(N), MNS3(S) et MNS4(s).

Les antigènes M et N sont dits antithétiques et ne sont pas immunogènes. De même S et s sont antithétiques et peu immunogènes.

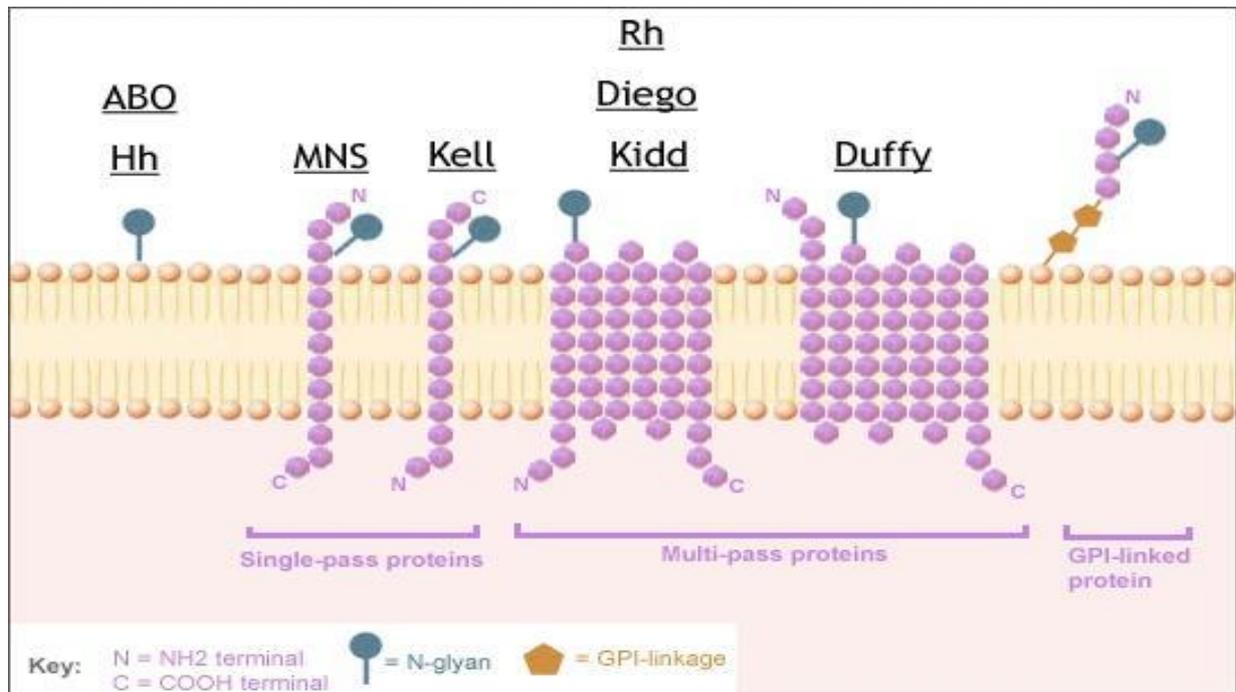
Dans l'espèce humaine, la majorité des anti-M et anti-N sont des Ac apparemment naturels et sont sans importance transfusionnelle.

les anti-S et anti-s sont généralement d'origine immune, ils sont donc à prendre en considération en cas de transfusion sanguine[34,36].

### 1.4.4. Le système Lewis

Les Ag du système Lewis sont des substances solubles, existant dans le plasma et s'adsorbant secondairement à la surface des hématies définissant les phénotypes érythrocytaires : Le (a-b+), Le(a+b-) et Le(a-b-). Ils résultent de l'action combinée des gènes Se se et Le le.

Les Ac les plus fréquemment retrouvés sont l'anti-Le<sup>a</sup> et l'anti-Le<sup>b</sup>, généralement naturels de nature IgM, souvent sans importance en TS. Cependant, certains anti-Le<sup>a</sup> peuvent être à l'origine d'accidents hémolytiques quand ils sont actifs à 37°C et de nature IgG[34].



**Figure 6.** Schéma de la répartition des antigènes érythrocytaires à la surface de l'hématie.

## 2. Définitions

### 2.1. L'allo-immunisation

L'allo-immunisation est la conséquence de l'introduction dans l'organisme d'allo-Ag érythrocytaires, leucocytaires ou sériques. Elle peut survenir dans trois circonstances :

les transfusions sanguines, les grossesses ou l'allo-immunisation fœto-maternelle, et les transplantations de peau et d'organes[40].

### **2.2.L'allo-immunisation transfusionnelle**

L'allo immunisation transfusionnelle est la conséquence du polymorphisme allotypique de notre espèce. Elle se définit comme la formation active in vivo d'Ac irréguliers (de type IgM et/ou IgG plus rarement des IgA) chez un individu. Cette production d'Ac immuns résulte de l'introduction volontaire ou accidentelle d'Ag de groupes sanguins et tissulaires dans l'organisme d'individus de même espèce. Ils peuvent donc être de nature diverse :

- anti-érythrocytaires ;
- anti-leucocytaires (principalement anti-HLA) ;
- anti-plaquettaires ;
- dirigés contre des protéines plasmatiques[41].

### **2.3. L'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire**

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire joue le rôle le plus important en pratique transfusionnelle. C'est la réponse immune développée par les individus transfusés avec des globules rouges incompatibles. Elle se manifeste sur le plan biologique par l'apparition dans le sérum, d'allo-anticorps anti-érythrocytaires qui peuvent être responsables d'hémolyse plus ou moins grave[42].

## **3. Propriétés et mécanismes d'apparition des anticorps**

### **3.1. Propriétés des anticorps**

Ce sont des Ac immuns, faisant suite à une réponse immunitaire humorale, dirigés contre les Ag des systèmes de groupes sanguins les plus immunogènes : RH, KEL, FY, JK, MNS3...

Ce sont des :

- IgG : faisant suite à une réponse secondaire survenant immédiatement après une réponse primaire, actifs à 37°C, fixent le complément et donc hémolysants ;
- IgM : souvent transitoires et suivis d'apparition d'anticorps de type IgG. Ils se rencontrent au début de l'immunisation, sont agglutinants en milieu salin, actifs à 4°C, 22°C et parfois à 37°C (cas particulier de l'anticorps anti-LE1 du système LE) ;
- Rarement des IgA ;

**NB :** Des anti-A et anti-B immuns retrouvés dans 10 à 15% des sujets de groupe O sont dits « Donneurs O dangereux » car actifs à 37°C, fixant le complément. Ils succèdent dans le cas de la transfusion, à des erreurs de compatibilité[38].

**Tableau I.** Principaux systèmes immunogènes de groupes sanguins, nature des Ac correspondants, phénotype des sujets les produisant ou susceptibles de les produire, et conséquences cliniques [38].

Nature de l'Ac	Ac	Classe d'Ig	Phénotype de l'immunisé	Accident transfusionnel
<b>Naturel Régulier</b>	Anti-A	IgM>>IgG	O, B	++++
	Anti-B	IgM>>IgG	O, A	++++
	Anti-H	IgG	Bombay (O <sub>h</sub> )	++++
<b>Naturel irrégulier</b>	Anti-Le <sup>a</sup>	IgM	Le <sup>(a-)</sup>	Non
	Anti-Le <sup>b</sup>	IgM	Le <sup>(b-)</sup>	Non
	Anti-M	IgM	M-	Non
	Anti-N	IgM	N-	Non
<b>Immun irrégulier</b>	Anti-D	IgG	Rh-	++++
	Anti-E	IgG	E-	+++
	Anti-C	IgG	C-	+++
	Anti-c	IgG	c-	+++
	Anti-e	IgG	e-	+++
	Anti-K	IgG	K-	+++
	Anti-Fy <sup>a</sup>	IgG	Fy <sup>(a-)</sup>	+++
	Anti-Fy <sup>b</sup>	IgG	Fy <sup>(b-)</sup>	++
	Anti-Jk <sup>a</sup>	IgG	Jk <sup>(b-)</sup>	++
	Anti-Jk <sup>b</sup>	IgG	Jk(a-)	+++
	Anti-S	IgG	S-	++

### 3.2. Circonstances d'apparition

L'allo-immunisation érythrocytaire est due le plus souvent au non-respect, par les établissements de soins des procédures transfusionnelles standardisées, notamment :

- Erreur d'identification des prélèvements sanguins ;
- Non respect des examens biologiques pré-transfusionnels ;
- Erreur d'attribution des unités de sang et/ou absence de contrôle des concordances, et/ou absence voire mauvaise réalisation du contrôle biologique ultime au lit du malade, qui est obligatoire pour la prévention d'une incompatibilité ABO.

Ainsi, ces accidents sont provoqués soit par un non respect de la compatibilité dans le groupe ABO (toujours par erreur grossière de procédure), soit par la méconnaissance d'une allo-immunisation, mal ou non recherchée, ou indétectable au moment de la recherche. Cependant, le risque d'apparition de ces Ac suite à des transfusions itératives n'est pas négligé[43].

### 3.3. Délais d'apparition

Les allo-anticorps irréguliers apparaissent le plus souvent entre le 7<sup>ème</sup> et le 21<sup>ème</sup> jour après transfusion incompatible.

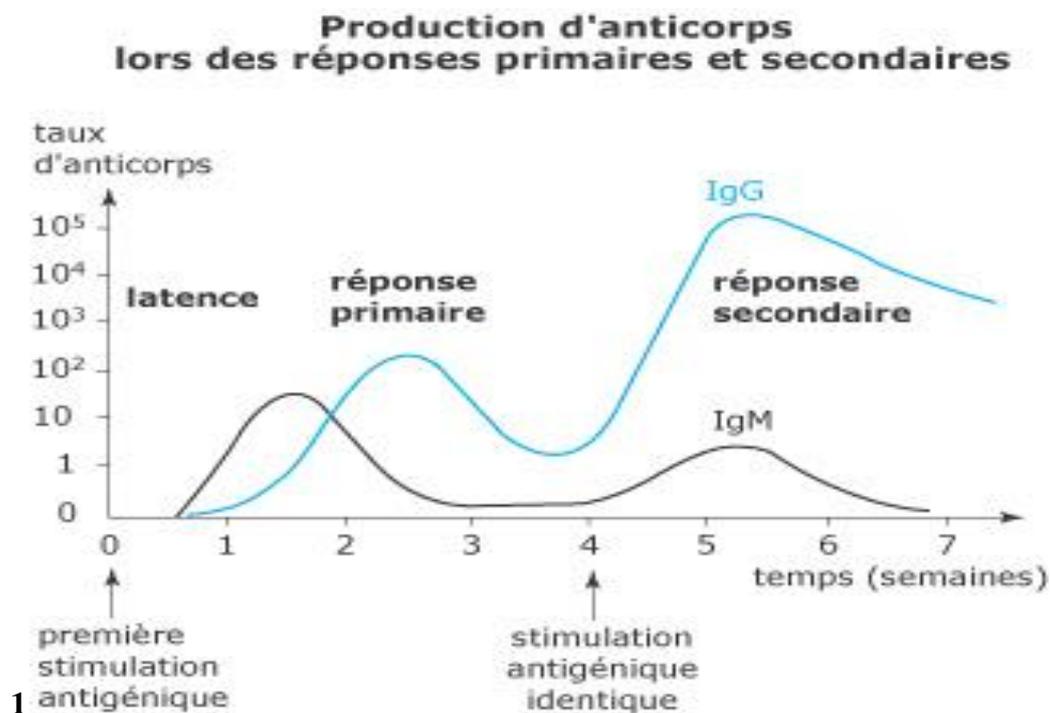
L'introduction, pour la première fois, d'un antigène dans l'organisme induit une réponse anticorps appelée réponse primaire. Cette réponse se produit en trois phases ; Après une phase de latence variable selon les Ag, sont détectés des Ac de type IgM selon une phase de croissance, puis de décroissance. De faibles quantités d'Ac de type IgG peuvent être détectés à la fin de cette période.

Une nouvelle introduction de l'antigène entraîne une réponse dite secondaire, avec augmentation rapide du taux d'anticorps (temps de latence plus court), et pic sérique plus élevé que celui observé lors de la réponse primaire. La réponse secondaire se manifeste classiquement par une production d'Ac de type IgG.

On donnera l'exemple de l'Ag D, les études en rapport avec l'immunisation anti-RH1 primaire ; suggèrent que l'intervalle de temps pour que des anticorps anti-RH1 (D) soient détectés après transfusion d'une grande quantité d'hématies de phénotype RH1 (D+),

serait de 33 jours à cinq mois. Cependant, l'absence de détection d'anticorps anti-RH1 (D) n'est pas nécessairement équivalente à l'absence totale d'immunisation anti-RH1 (D).

En termes de réponse secondaire, après réinjection d'hématies de phénotype RH1, le pic d'anticorps anti-RH1 (D) serait atteint en deux à trois semaines en moyenne, toujours avant quatre mois [44].



**Figure 7.** Cinétique d'apparition des Anticorps.

### 3.4. Cinétique des allo-anticorps anti-érythrocytaires

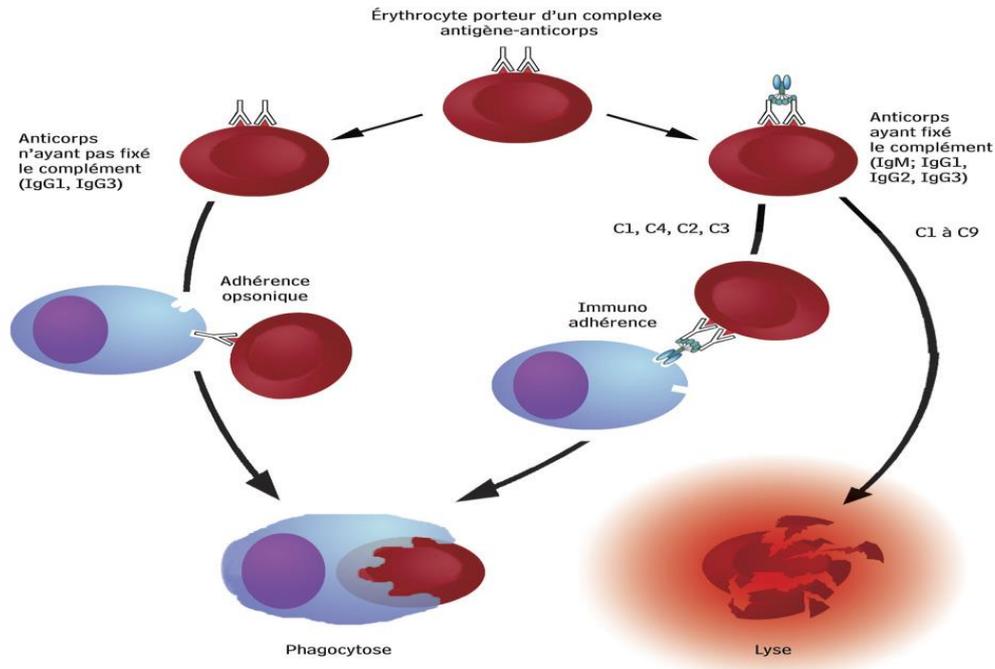
La cinétique des réponses primaires et secondaires dépend de la structure de l'antigène et de son élimination. La réponse primaire IgM peut être très brève (quelques jours) ou bien, prolongée à plusieurs semaines, elle tend à décroître rapidement. La synthèse d'IgG atteint son maximum plus tardivement.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

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

Il est donc nécessaire de prendre en compte l'intervalle de temps entre le prélèvement et l'acte transfusionnel lorsqu'il s'agit de réaliser des études sur l'allo-immunisation anti-érythrocytaire[44].

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

Le mode d'action des anticorps est variable. De nombreux facteurs entrent en jeu : le titre sérique de l'anticorps, sa classe et sa sous-classe, sa capacité à fixer le complément et des facteurs individuels mal élucidés, propres au receveur, qui font qu'un même anticorps entraîne des réactions hémolytiques extrêmement différentes d'un sujet à l'autre. Ces anticorps peuvent entraîner, après leur fixation sur les sites antigéniques de la membrane globulaire, la fixation et l'activation séquentielle des différentes fractions (C1 à C9) du complément et provoquent directement la lyse des hématies dans la circulation (hémolyse intravasculaire). Mais le plus souvent, cette fixation de l'anticorps sensibilise les hématies qui sont phagocytées par le système à phagocytes mononucléés (réticuloendothélial), et plus particulièrement celui de la rate (hémolyse extravasculaire)[45].



**Figure 8.** Mécanisme d'action des Anticorps anti-érythrocytaires.

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

#### 3.6.1. Déterminisme génétique de la réponse immunitaire

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

#### 3.6.2. Immunogénicité de l'antigène du donneur

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

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

### **3.6.3. Fréquence des stimulations**

Le nombre d'expositions à l'antigène fait partie des facteurs contrôlant la réponse immunitaire. Il est admis que le risque d'immunisation croît proportionnellement au nombre et au rythme des stimulations.

### **3.6.4. Phénotype érythrocytaire du receveur**

De toute évidence, l'allo-immunisation ne peut se faire contre les antigènes communs au donneur et au receveur. Cependant, les receveurs de phénotype partiellement ou totalement silencieux, et ceux n'ayant pas d'antigènes publics représentent une situation particulièrement redoutable. L'allo-immunisation peut alors « exploser » et aboutir à un blocage transfusionnel.

### **3.6.5. Etat immunitaire du receveur**

Certaines maladies prédisposent le sujet receveur à l'allo-immunisation par la transfusion. Nous citons : les cirrhoses, la maladie de HODGKIN, les aplasies médullaires, les leucémies lymphoïdes chroniques et aiguës, les hémoglobinopathies.

### **3.6.6. Sexe du receveur**

Il a été constaté que la femme s'immunise deux fois plus souvent que l'homme après avoir écarté le rôle des grossesses.

### **3.6.7. Age**

Les personnes âgées et les nouveaux nés s'immunisent moins.

### **3.6.8. Ethnie**

L'allo-immunisation est moins fréquente chez les noirs Fy(a-b-)[46].

## 4. Conséquences de l'allo-immunisation transfusionnelle

### 4.1. Conséquences immédiates

Tous les degrés de gravité peuvent être observés, depuis l'accident hémolytique immédiat, compliqué d'insuffisance rénale jusqu'à la transfusion inefficace, en fonction de la destruction plus ou moins rapide et importante des hématies.

#### 4.1.1. Hémolyse intravasculaire

Elle est la conséquence de la fixation de l'anticorps sur le globule rouge et de l'activation du complément. Elle concerne les Ac de nature IgM, IgG1, IgG3. La fixation de l'anticorps entraîne dans un premier temps l'activation séquentielle du complément jusqu'au C3, puis dans un second temps est mis en jeu le complexe d'attaque membranaire (C5b-6, 7, 8, 9). Elle correspond essentiellement à une hémolyse intravasculaire dont les principales conséquences cliniques sont :

- Des perturbations vasomotrices allant de l'hypertension à l'hypotension voire au collapsus cardiovasculaire ;
- Des troubles de la coagulation essentiellement de type coagulation intravasculaire localisée ou disséminée pouvant entraîner un état hémorragique ;
- Des troubles de la fonction rénale, à type d'insuffisance rénale, entraînant une oligurie, voire une anurie. Cette insuffisance peut être transitoire ou définitive ;
- Des troubles respiratoires, pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë.

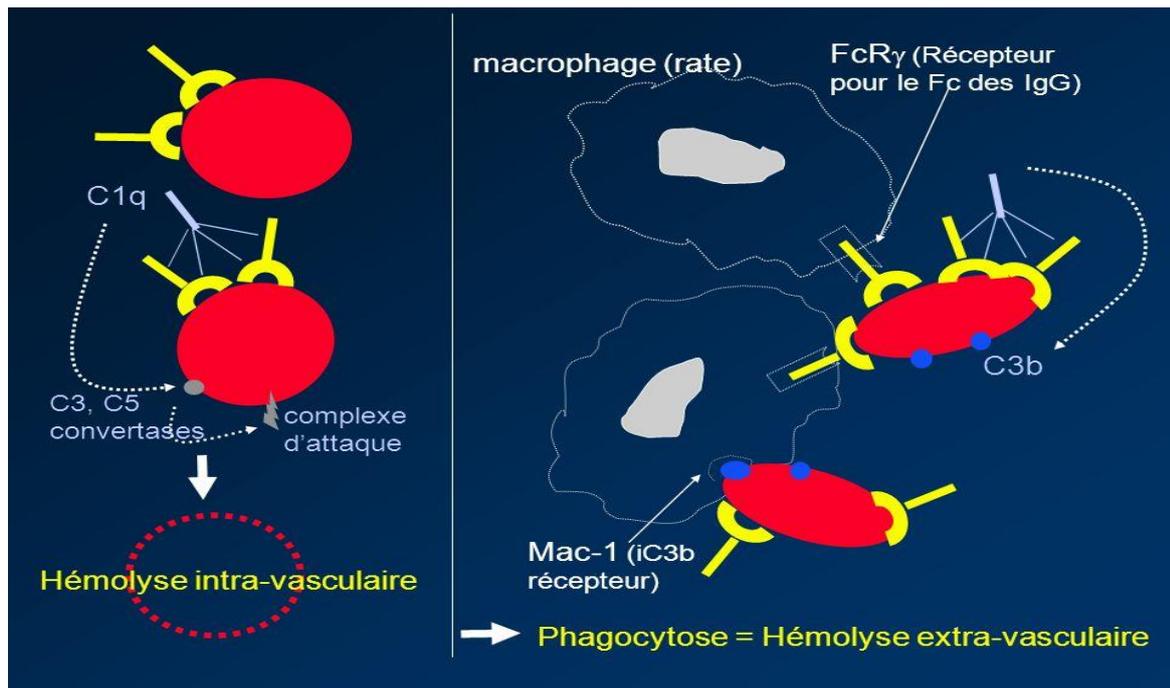
La gravité de ces manifestations cliniques associées peut aboutir au décès du patient.

En dehors des formes graves citées ci-dessus, nous avons les formes mineures qui constituent des signes d'alarme pour les transfusions ultérieures, et se manifestent par un syndrome de frissons, hyperthermie, un ictère du lendemain [46].

#### 4.1.2. Hémolyse intratissulaire ou extravasculaire

Elle est induite par la fixation de l'anticorps sur l'hématie sans activation (ou activation limitée) du complément. Les IgG, fixés sur les antigènes de groupes sanguins

présents sur la membrane des hématies, interagissent avec les récepteurs de leur fragment Fc présents sur les cellules du système des phagocytes mononucléés au niveau de la rate, entraînant ainsi la phagocytose des hématies et leur lyse. On observe alors un ictère post-transfusionnel, qui peut être parfois retardé et n'apparaît qu'au cinquième ou sixième jour [46].



**Figure 9.** Conséquences de l'allo-immunisation transfusionnelle.

#### 4.1.3. Transfusion inefficace

La lyse frustrée et précoce des hématies transfusées ne s'accompagne d'aucune symptomatologie clinique immédiate ou retardée. La non amélioration du taux d'Hb après la transfusion confirme souvent l'échec transfusionnel.

#### 4.2. Conséquences retardées

Une allo-immunisation transfusionnelle peut se révéler des années après une transfusion immunisante, et compromettre l'avenir transfusionnel et surtout obstétrical chez la femme.

En effet, lors d'une nouvelle transfusion, l'immunisation antérieure peut soit provoquer un danger hémolytique direct si les anticorps sont présents à un titre suffisant, soit plus souvent provoquer une hémolyse retardée, si les anticorps sont présents à un titre faible, ou même non décelable sérologiquement lors de la nouvelle transfusion.

Chez la femme ayant été transfusée même une seule fois, il y a lieu de s'inquiéter pour sa descendance, qui peut présenter une MHNN[46].

## **5. Diagnostic d'une allo-immunisation transfusionnelle**

Le Diagnostic de l'allo-immunisation transfusionnelle érythrocytaire s'effectue essentiellement suite à une demande de recherche d'agglutinines irrégulières après une transfusion, ou devant un accident hémolytique post-transfusionnel.

Pour ce fait, différentes techniques sont utilisées, principalement la RAI, le TCD et les épreuves de fixation et/ou élution.

### **5.1. Recherche d'agglutinines irrégulières**

#### **5.1.1. Définition**

La recherche des anticorps anti-érythrocytaires (RAI) est une analyse biologique indispensable, pour dépister et identifier les anticorps dirigés contre les antigènes de groupes sanguins érythrocytaires autres que A et B. C'est un examen fondamental pour :

- La prévention et le diagnostic des accidents transfusionnels hémolytiques, la RAI doit être systématique avant toute transfusion ;
- La surveillance des femmes enceintes et le diagnostic des incompatibilités foeto-maternelles.

En effet, le risque d'hémolyse immunologique par incompatibilité due aux anticorps anti-érythrocytaires reste fréquent et grave[47].

#### **5.1.2. Modalités techniques:**

La recherche des Ac irréguliers est de réalisation difficile et d'interprétation souvent complexe. Elle se réalise en deux temps :

**1<sup>er</sup> temps** : le dépistage ; présence ou absence d'Ac irréguliers.

Utilisant une gamme de 3 hématies-tests de groupe O comportant des Ag et des phénotypes obligatoires, avec expression phénotypique homozygote respectée pour certains Ag, en présence du sérum ou du plasma du patient.

**2<sup>ème</sup> temps** : en cas de dépistage positif, il faut procéder à l'identification ; c'est-à-dire à la détermination de la spécificité du (ou des) Ac présent(s).

Elle est réalisée avec une gamme étendue d'hématies-tests de groupe O.

Il faut donc impérativement identifier ces Ac, pour cela il existe plusieurs techniques selon que l'anticorps sera :

- Agglutinant, détectable en technique saline à 4°C – 22°C ;
- Non agglutinant, détectable ;
- ✓ En TIA ;
- ✓ En technique enzymatique ;
- ✓ En TIA + technique enzymatique.

Une RAI négative n'élimine pas la présence d'Ac irréguliers → ils peuvent être présents à un taux infra-biologique (cas de l'anti-JK1), comme ils peuvent être tous fixés sur les GR[38].

#### **5.1.2.1. Le test d'agglutination en solution saline**

Il permet de mettre en évidence d'éventuels Ac froids, IgM, agglutinants et actifs entre 4°C et 22°C ; les Ac naturels réguliers (anti A et anti B) ; irréguliers (anti Le, anti P1), dirigés contre les hématies du donneur.

#### **5.1.2.2. Le test de coombs indirect**

Ce test permet de rechercher d'éventuels allo-anticorps IgG du receveur, dirigés contre les antigènes des GR à transfuser.

Les Ac s'ils sont présent, s'unissent aux Ag : on obtient des hématies sensibilisées mais souvent sans provoquer une agglutination, en raison des forces de répulsion électrostatiques importantes entre hématies voisines et du caractère masqué de certains Ag.

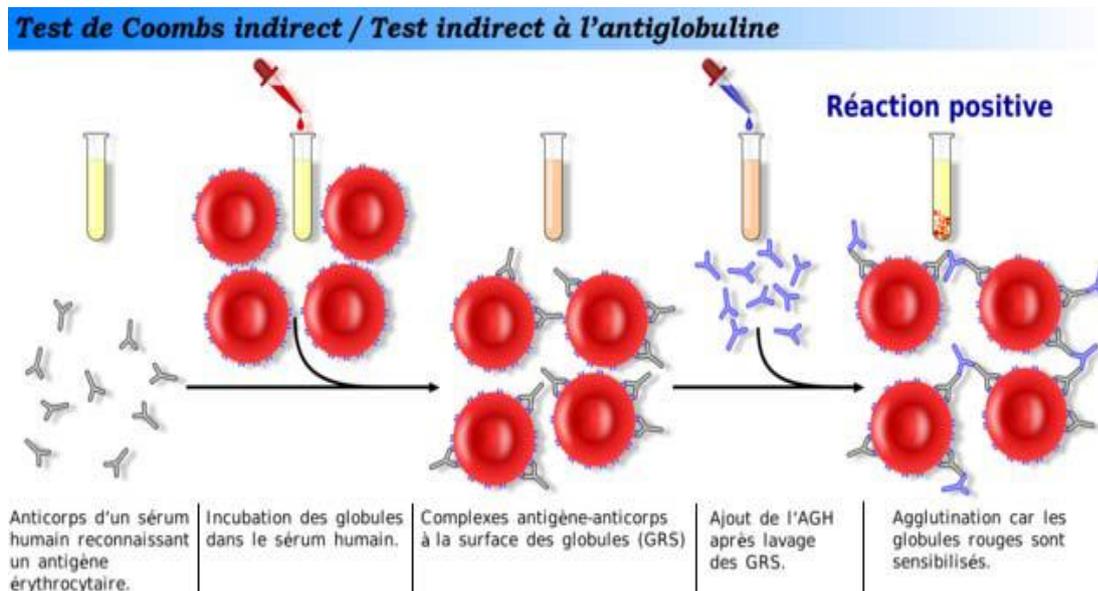
Pour cela on va provoquer l'agglutination, en réalisant un pontage spécifique entre Ac unis à des hématies voisines, grâce à des anti-globulines spécifiques des épitopes isotopiques des Ig humaines ; il s'agit donc d'une réaction d'agglutination active indirecte.

#### ❖ Test de coombs indirect à basse force ionique

Le principe est le même que celui du test de coombs normal, mais l'incubation du sérum avec les hématies-tests s'effectue en tampon à basse force ionique, qui accélère la fixation des Ac anti-Ag érythrocytaires, diminue le temps de sensibilisation et augmente la sensibilité de la réaction.

#### ❖ Test de coombs indirect sur hématies trypsinisées

Dans ce cas, les hématies ont subi l'action de la trypsine, ce qui rend les Ag plus accessibles et augmente de façon importante la sensibilité de la réaction.



**Figure 10.** Principe du test de coombs indirect.

#### 5.1.2.3. Test aux enzymes protéolytiques :

Les enzymes protéolytiques comme la broméline et la papaine peuvent permettre de détecter de nombreux Ac irréguliers : anti-D, anti-c, anti-E, anti-Kell, anti-S, etc.

Ainsi certains Ac normalement non agglutinants peuvent s'unir par leurs deux sites à des Ag d'hématies voisines, ces Ag étant plus accessibles, ce qui permet l'agglutination des hématies en réaction. Il s'agit donc d'une agglutination active indirecte.

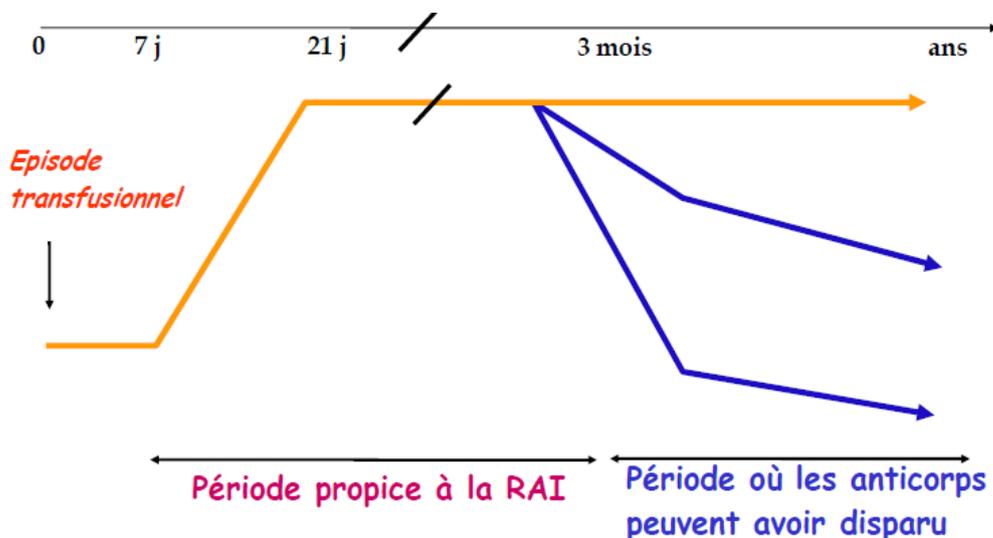
Cependant, il ne faut pas oublier les limites de cette technique ; destruction totale ou partielle de certains Ag(Duffy, MNSs).

**NB :** Le test de coombs indirect et le test aux enzymes sont les seuls obligatoires, qui doivent être réalisés simultanément.

Le test aux enzymes protéolytiques est plus sensible que le test de coombs indirect, mais dans quelques cas il peut donner de faux résultats négatifs en dégradant l'Ag membranaire[48].

### 5.1.3. Validité

- 24H si transfusion < 3 semaines ;
- 72H si le patient a eu une transfusion il y a plus de 3 semaines et moins de 6 mois ;
- 3 semaines si pas de transfusion ou ATCD obstétricaux depuis moins de 6 mois[35].

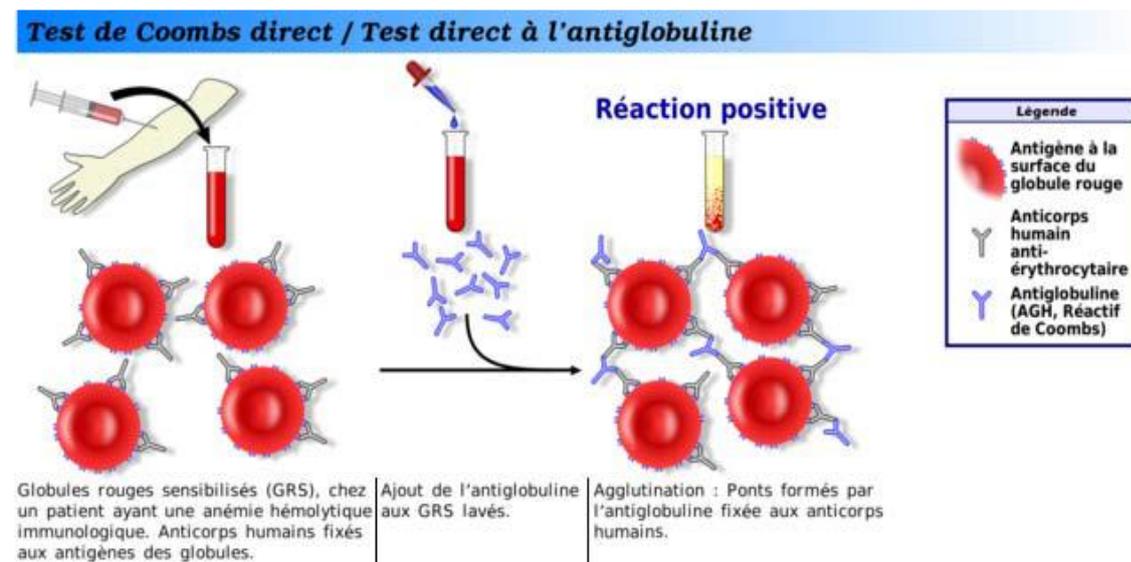


**Figure 11.** Schéma illustrant la période propice pour la recherche des allo-Anticorps.

## 5.2. Test de coombs direct

Le Test Direct à l'Antiglobuline (TDA), anciennement appelé Test de Coombs Direct (TCD), permet grâce à un sérum d'antiglobuline humaine, de révéler la présence d'Ac fixés sur l'antigène correspondant, à la surface des hématies *in vivo* et susceptible d'entraîner leurs destruction.

L'antiglobuline utilisée est essentiellement de deux classes : anti-IgG ou anti-Complément. L'antiglobuline anti-IgG est composée d'Ig dirigées contre le fragment Fc de l'IgG. Celle-ci peut donc mettre en évidence des anticorps de type IgG fixés sur les GR testés. L'antiglobuline de type anti-complément est essentiellement composée d'anti-C3d. Le C3d est présent en grande quantité et de façon relativement stable à la surface des GR sensibilisés *in vivo*, à la suite de l'activation du complément par certains complexes immuns Ac-Ag[49].



**Figure12.** Principe du test de coombs direct.

## 5.3. Adsorption/ élution

Les épreuves de fixation et/ou élution sont des techniques complémentaires utilisées en immuno-hématologie dans certaines circonstances biologiques ou cliniques.

### 5.3.1. L'adsorption

Un anticorps peut être éliminé d'un sérum ou d'un plasma par adsorption sur des hématies exprimant l'Ag cible. Après que l'Ac se soit adsorbé sur l'Ag membranaire, le surnageant est décanté par centrifugation, une RAI est ensuite réalisée sur l'adsorbat.

L'adsorption est utilisée pour éliminer un Ac anti-érythrocytaire rendant une identification difficile. L'une des situations les plus courantes correspond à la nécessité d'éliminer un Ac (allo ou auto-Ac), responsable de l'agglutination de l'ensemble des hématies du panel d'identification de la RAI (pan-agglutination), en vue de rechercher dans l'adsorbat l'éventuelle présence d'un allo-Ac masqué ayant une incidence transfusionnelle.

Elle peut être également utilisée pour :

- ✓ Séparer un Ac préalablement identifié ou suspecté d'un mélange complexe d'Ac ;
- ✓ Confirmer en cas de doute le caractère « auto » ou « allo » d'un Ac, par la disparition ou non de la spécificité à la suite d'une auto-adsorption. En effet, pour éliminer un auto-Ac il est plus sécuritaire de faire une auto-adsorption qu'une allo-adsorption, puisqu'elle permet de ne pas adsorber un allo-Ac dirigé contre un Ag de grande fréquence, et donc exprimé par l'ensemble ou presque des hématies du panel. Cependant, elle doit être réalisée dans les circonstances suivantes :

- En absence de transfusion récente du patient (moins de 3 mois) ;
- Lorsque l'on dispose d'une quantité suffisante d'hématies autologues ;
- Quand les hématies du patient ne sont pas totalement saturées par les auto-Ac que l'on souhaite éliminer (TCD positif) [50].

### 5.3.2. L'élution

L'élution a pour objectif de détacher et de récupérer un anticorps spécifiquement fixé sur une hématie sensibilisée, l'analyse de l'éluât avec les techniques classiques de la RAI, permet d'identifier la spécificité du ou des Ac fixés. En effet, elle peut s'avérer positive par ses capacités de concentration de l'Ac, notamment en cas de syndrome hémolytique ou en contexte transfusionnel, même si le TCD est négatif.

L'élution directe réalisée sur un prélèvement post-transfusionnel permet d'identifier le ou les Ac responsable d'un conflit transfusionnel et d'assurer un conseil adéquat pour les

transfusions ultérieures. Dans la majorité des cas, l'Ac identifié dans l'éluât est aussi présent dans le sérum, parfois l'Ac n'est présent que dans l'éluât compte tenu de sa cinétique d'apparition, et de son adsorption totale ou partielle sur les hématies incompatibles transfusées. Classiquement un nouvel Ac initialement détectable dans l'éluât sera mis en évidence dans le sérum que 14 à 21 jours plus tard [50].

### 5.3.3. Adsorption-élution ou fixation-élution

Cette approche utilise les propriétés de spécificité et réversibilité de la réaction Ag-Ac, et la propriété de concentration de l'Ac de l'élution. Elle comporte deux étapes : une étape de sensibilisation in vitro des hématies et une étape d'élution qui consiste à récupérer l'Ac éventuellement fixé. Elle est principalement utilisée dans les deux cas suivants :

- ✓ En cas d'un mélange complexe d'Ac ; le recours à une adsorption-élution permettra d'isoler un Ac suspecté dans l'éluât et de valider sa spécificité. Par ailleurs, la disparition de l'Ac adsorbé du mélange permettra par une analyse en parallèle de l'adsorbat de valider la spécificité associée. La fixation pourra se poursuivre jusqu'à ce que l'adsorbat n'agglutine plus l'hématie adsorbante.
- ✓ Dans un contexte d'agglutination de la totalité du panel, l'adsorption-élution permet la distinction entre un mélange complexe d'Ac et un Ac anti-public [50].

## 6. Prévention de l'allo-immunisation transfusionnelle et de ses conséquences

La prévention de l'allo immunisation transfusionnelle passe par le phénotypage des receveurs et des donneurs, le respect des règles de compatibilité, le test de compatibilité au laboratoire, et la rationalisation de l'utilisation des produits sanguins.

### 6.1. Objectifs

- Ne pas apporter au receveur des Ag contre lesquels il possède des Ac (c'est le but de la RAI) ;
- Eviter de lui faire fabriquer des Ac contre les Ag qu'il ne possède pas (c'est le but des phénotypages) ;
- Mettre en évidence un conflit Ag-Ac in vivo (c'est le but de l'épreuve directe de compatibilité au laboratoire)[34].

## 6.2. Examens à effectuer

### 6.2.1. Phénotypage à minima (Groupage)

#### ❖ Le groupage ABO

Il consiste à mettre en évidence :

D'une part les Ag A et B à l'aide d'Ac spécifiques anti-A, anti-B, anti-AB. Ceci constitue l'épreuve dite de Beth Vincent ou épreuve globulaire.

D'autres part les Ac correspondants aux Ag absents. Ceci constitue l'épreuve dite de Simonin ou l'épreuve sérique.

Un groupage sanguin n'est considéré comme valide qu'après deux déterminations réalisées sur deux prélèvements, deux techniciens, et deux lots de réactifs distincts.

#### ❖ Le groupage RH et Kell :

Il consiste à mettre en évidence à l'aide d'Ac spécifiques la présence ou l'absence des cinq Ag principaux : D, C, E, c, e et l'Ag Kell.

Contrairement au groupage ABO il n'existe pas de « contre épreuve » sérique, les Ac n'étant pas naturels réguliers mais immuns.

### 6.2.2. Phénotypage étendu

Il consiste à déterminer les Ag de plus faible immunogénicité des autres systèmes érythrocytaire, tel que : Duffy, Kidd, Lewis et MNSs, etc. Ce test est réservé aux patients immunisés afin qu'ils n'aggravent pas leur immunisation, et aux patients polytransfusés au long cours atteints d'hémopathies malignes, de thalassémies, de drépanocytose, etc. Ceci permettra d'éviter les premières stimulations par des Ag fortement immunogènes et peut d'autant retarder le début de l'allo-immunisation, et la formation ultérieure de ces mélanges complexes d'anticorps multiples, qui rendent difficile la sélection des donneurs compatibles.

Il faut noter l'importance de prévoir cet examen à distance de toute transfusion( >2mois).

### **6.2.3. Recherche d'agglutinines irrégulières :**

La RAI constitue la base de la sécurité transfusionnelle ; elle doit être effectuée :

- Avant toute première transfusion ;
- Avant toute transfusion ;
- Vers le 5<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jour après une série de transfusions ;
- Chez les polytransfusés [34].

### **6.2.4. Test de compatibilité au laboratoire ou cross match**

L'épreuve directe de compatibilité (EDC), encore appelée cross-matching, est un examen de laboratoire qui est exclusivement utilisé dans un contexte transfusionnel ; il consiste à tester, dans les mêmes techniques que la recherche d'Ac irréguliers, le sérum ou le plasma du malade vis-à-vis des concentrés érythrocytaires prévus pour sa transfusion.

Cette analyse complète la RAI mais ne la remplace pas ; il s'agit d'un test long qui peut retarder une transfusion urgente. Il n'est donc pratiqué, hors urgence, que chez les malades ayant, ou ayant eu, une RAI positive.

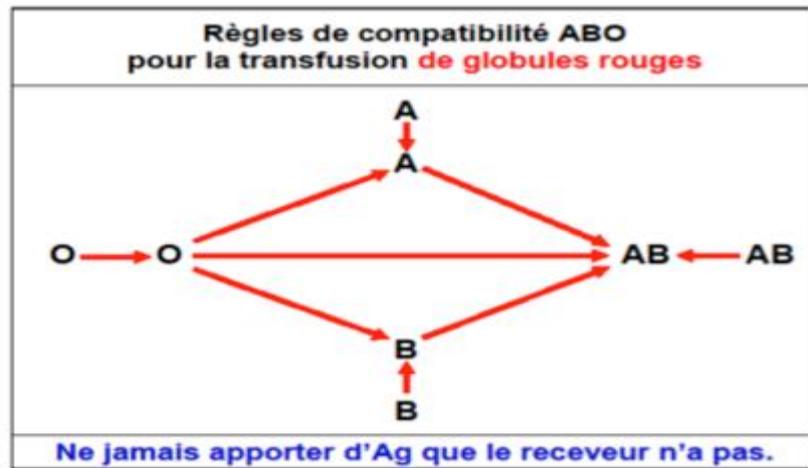
En effet, l'EDC peut mettre en évidence des anticorps « privés », c'est-à-dire dirigés contre des antigènes rarement rencontrés dans la population. Elle s'applique :

- Pour tout patient à transfuser présentant, ou ayant présenté, ou suspecté de présenter un ou plusieurs allo-anticorps anti-érythrocytaires ;
- Et en cas d'ATCD de réaction hémolytique même mineure[51].

## **6.3. Règles de transfusion à respecter**

### **6.3.1. La sélection du sang à transfuser**

En général, en transfusion sanguine ce sont les antigènes apportés par les GR des donneurs qui peuvent entrer en conflit avec les anticorps présents ou générés par les receveurs. Pour cela il est nécessaire de respecter les règles de compatibilité dans les systèmes ABO, Rh, et Kell [46].



**Figure 13.** Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de globules rouges.

**Tableau II.** Règles de compatibilité dans le système Rh[46].

Phénotype Rh du patient	Concentré de globules rouges à transfuser
D+C+E-c+e+	Tout CGR phénotypé sauf E <sup>+</sup>
D+C+E-c-e+	Tout CGR phénotypé sauf E <sup>+</sup> et c <sup>+</sup>
D-C-E-c+e+	Tout CGR phénotypé sauf D <sup>+</sup> , C <sup>+</sup> et E <sup>+</sup>
D+C+E+c+e+	Tout CGR phénotypé
D+C-E+c+e+	Tout CGR phénotypé sauf C <sup>+</sup>
D+C-E-c-e+	Tout CGR phénotypé sauf C <sup>+</sup> et E <sup>+</sup>
D+C-E-c+e-	Tout CGR phénotypé sauf C <sup>+</sup> et e <sup>+</sup>
D-C+E-c+e+	Tout CGR phénotypé sauf D <sup>+</sup> et E <sup>+</sup>
D-C-E+c+e+	Tout CGR phénotypé sauf D <sup>+</sup> et C <sup>+</sup>

**Tableau III.**Règles de compatibilité dans le système Kell[46].

Phénotype Kell du patient	Concentré de globules rouges à transfuser
K- k <sub>+</sub>	Tout CGR phénotypé sauf K <sup>+</sup>
K <sub>+</sub> k <sub>+</sub>	Tout CGR phénotypé

### 6.3.2. Le contrôle ultime au lit du malade

Cette étape est obligatoire et relève de la responsabilité du médecin qui pratique la transfusion. Elle consiste en :

- La vérification administrative de l'identité civile du receveur ;
- La concordance de l'état civile et du document transfusion ;
- La concordance entre groupe sanguin ABO du patient et de l'unité qui va lui être transfusée[38].

### 6.3.3. La fiche transfusionnelle

Le suivi de l'évolution des examens permet l'adaptation des diagnostics et assure la continuité, la sécurité et l'efficacité des transfusions, ainsi que la traçabilité :

- Des analyses immuno-hématologiques (date, laboratoire, nature de l'analyse, résultat) ;
- Des transfusions de PSL (date, nature, numéros des unités transfusées, observations) ;
- Cette fiche est très importante et utile chez les malades polytransfusés[38].

---

## **3. Objectifs**

---

### **3. Objectifs**

#### **3.1. Objectif principal**

Estimer la prévalence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les patients polytransfusés, atteints de bêta-thalassémie majeure au niveau des services d'hématologie et de pédiatrie des deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa en 2017.

#### **3.2. Objectifs secondaires**

- Etudier les caractéristiques sociodémographiques des patients des deux CHU en 2017 ;
- Déterminer leur statut immuno-hématologique ;
- Identifier les éventuels allo-anticorps liés aux transfusions régulières ;
- Etudier la relation entre quelques facteurs et l'apparition de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez ces mêmes patients ;
- Proposer des stratégies pour améliorer la sécurité transfusionnelle sur le plan immunologique.

---

## **4. Matériel et méthodes**

---

## **4. Matériel et méthodes**

### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude multicentrique transversale descriptive à visée analytique portée sur la recherche d'agglutinines irrégulières chez les patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie majeure en 2017.

### **2. Lieu d'étude**

Ces patients ont été suivis dans deux unités différentes des deux CHU TO et Bejaïa selon leurs âges :

-**Unité de pédiatrie** : qui suit les malades dont l'âge est inférieur à 15ans.

-**Unité d'hématologie** : qui suit les patients ayant un âge qui dépasse 15ans.

### **3. Période de l'étude**

L'étude s'est étalée sur 6 mois, de novembre 2016 jusqu'à mai 2017.

### **4. Population cible**

Tout patient qui a présenté un syndrome thalassémique majeur et qui a été suivi aux unités de consultation du service d'hématologie et de pédiatrie des deux CHU TO et Bejaïa pendant la période d'étude en 2017.

#### **4.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude, les patients définis comme thalassémiques majeurs et polytransfusés régulièrement.

#### **4.2. Critères d'exclusion**

- Les patients chez qui les dossiers ou les fiches médicales n'ont pas été retrouvées.
- Les patients chez qui les prélèvements n'ont pas été effectués.

### **5. Taille échantillonnale**

L'exhaustivité, tous les patients thalassémiques polytransfusés des deux CHU ont été pris durant cette période d'étude.

## 6. Collecte de données

Notre étude a été menée à l'aide d'une fiche de suivi préétablie à partir des objectifs fixés, et qui comporte trois volets :

- ✓ **Un volet épidémiologique** : nom, prénom, âge, sexe, origine géographique, nombre d'années de transfusion.
- ✓ **Un volet biologique** : groupage sanguin, phénotype, type et quantité de CG transfusé, TCD et RAI, ferritinémie, bilan biochimique ; Etc.
- ✓ **Un volet clinique** : notions d'ictère, anémie, SPMG, HPMG, complications liées aux transfusions, et celles liées à la pathologie.

## 7. Moyen humain et matériel

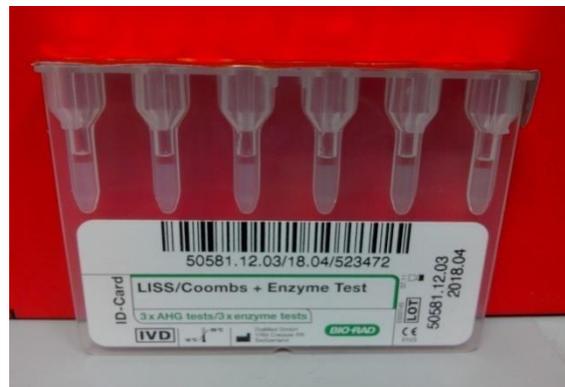
### 7.1. Moyen Humain

Deux internes en pharmacie, encadrées par une maîtresse assistante en hémodiologie-transfusion sanguine, et une résidente en épidémiologie et médecine préventive, ainsi que l'ensemble des techniciens du laboratoire d'Hémodiologie.

### 7.2. Moyens matériels

#### ➤ Réactifs utilisés

- Cartes gel pour dépistage avec anti-globuline polyvalente IgG+C3d en milieu neutre et enzymatique;



- Cartes gel pour identification.



- Panel d'hématies-tests pour dépistage (3 hématies) ;



- Panel d'hématies-tests pour identification (11 hématies) ;



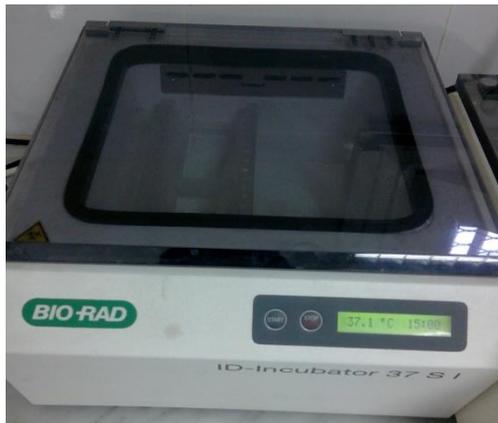
- Sérum du patient ;
- Eau physiologique à 9 %.

➤ **Appareillage et matériels**

- Centrifugeuse pour cartes gel ;



- Incubateur pour cartes gel à 37 °C ;



- Pipette réglable ;
- Embouts jaunes et bleus ;
- Tubes secs ;
- Gants ;
- Compresses ;
- Portoir pour tubes ;
- Réfrigérateur +4°C.

## 8. Déroulement de l'étude

- Les prélèvements sanguins ont été effectués par des infirmiers des deux services de pédiatrie et d'hématologie, sur sang veineux et ont été recueillis dans des tubes à EDTA, en respectant le volume de remplissage du tube (09 volumes de sang pour 01 volume d'anticoagulant).
- Après l'étiquetage, l'identité de chaque patient a été enregistrée, et le prélèvement a été acheminé au laboratoire d'hémobiologie, où il a été analysé immédiatement, ou conservé pendant 24/48 h à +4°C.
- Concernant l'échantillon de Bejaïa, une assistante en hémobiologie s'est chargée d'effectuer les RAI, de remplir les fiches de suivi des patients et de nous communiquer les résultats.

### 8.1. Principe de la technique utilisée

Il existe différentes techniques : en tube à usage unique, en microplaque et en gel. On a utilisé la technique en gel ; plus sensible et plus rapide.

L'agglutination en gel ou en filtration nécessite l'utilisation d'une cassette constituée d'une micro-cupule surmontant une colonne de filtration. Cette dernière contient des microbilles ou du gel. Et peuvent contenir une anti-globuline humaine polyvalente (anti-IgG et anti-complément) ou une anti-globuline anti-IgG. Les anticorps recherchés ne sont pas les mêmes selon l'anti-globuline utilisée.

Les hématies libres sédimentent, les hématies agglutinées vont être bloquées par les billes. En fonction de leurs tailles.

### 8.2. Mode opératoire

Dans le cadre de la recherche d'agglutinines irrégulières, on a réalisé les deux tests suivants :

- **Le test de coombs indirect** : qui utilise un gel contenant des anti-globulines humaines. Au sommet duquel sont déposés un panel d'hématies prêtes à l'emploi et le sérum à tester, après incubation puis centrifugation, on regarde si les hématies sont agglutinées ou non.
- **Le test à la papaine (BIO-RAD) ou à la ficine (Ortho)** : qui utilise un gel neutre.

Des témoins positifs et négatifs ont été faits.

## 1. Utilisation d'hématies-tests

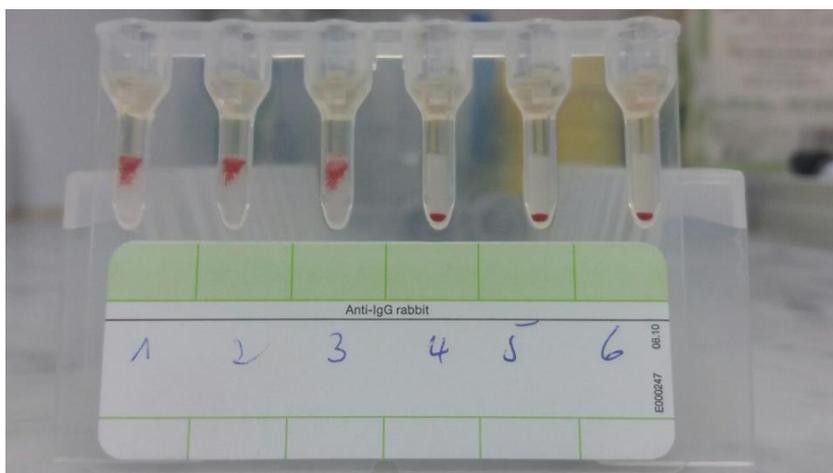
On a utilisé deux types de panels d'hématies-tests, en suspension 0.8 à 1% prêts à l'emploi : Ortho et BIO-RAD.

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) ;
- Le pipetage précis est important.

## 2. Test de dépistage (sensibilisation)

- Identifier les échantillons sur les cartes ID ;
- Enlever la feuille d'aluminium des microtubes nécessaires ;
- Mettre 50 µl d'hématies-tests dans chaque puits ;
- Ajouter 40 µl (Ortho), ou 25 µl (BIO-RAD) du sérum du malade dans chaque puits de la carte « POLY-NEUT » ;
- Incuber les cartes ID 15 min à 37°C ;
- Centrifuger pendant 5 min (Ortho) ou 10 min (BIO-RAD) à 700g ;
- Lecture des résultats :
  - Positif : Hématies agglutinées formant une ligne à la surface du gel.
  - Négatif : Hématies en culot compact au fond des puits.



- Si le dépistage est positif, passer à l'identification.

### 3. Test d'identification

On a procédé aux mêmes étapes que le test de dépistage mais avec un panel d'hématies-tests élargi, présentant les Ag des systèmes ; Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, P, MNS, Lutheran, Xg (voir annexes).

#### Remarque :

- Si les réactions négatives montrent une légère trainée autour du bouton de GR, il faut augmenter le temps de centrifugation ;
- Si les réactions négatives montrent de nombreux GR non sédimentés, il faut augmenter la vitesse de centrifugation ;
- Si les réactions positives forment un anneau qui pénètre dans le gel, il faut diminuer le temps de centrifugation de 3 ou 4 min ;
- Si les réactions positives pénètrent franchement dans le gel, il faut diminuer la vitesse de centrifugation.

### 4. Interprétation des résultats

#### 4.1. Interprétation d'un dépistage

Le dépistage permettait simplement de dire s'il y avait présence ou absence d'Ac.

- 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.

#### 4.2. Interprétation d'une identification

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

- La concordance exacte des résultats sur le panel :

Les Ag du panel d'identification spécifiques à l'Ac doivent être positifs sur toutes les hématies qui présentent l'Ag, et négatifs lorsque l'hématie est dépourvue de l'Ag.

La discordance dans ces résultats ne permet pas de valider l'Ac suspecté.

- Au moins 3 hématies avec un résultat positif et 3 hématies avec un résultat négatif :

Le nombre de trois a été déterminé par des études statistiques permettant d'éviter une réaction Ag-Ac statistiquement aléatoire.

- Déterminer si c'est un allo ou auto-Ac :

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

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

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

#### **4.6. Difficultés d'interprétation**

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

##### **4.6.1. Absence de correspondance exacte**

Cela peut être du à :

###### **a. Des Anticorps ne réagissant qu'avec des hématies homozygotes**

L'Ag est présent en « double dose » sur les hématies, celles-ci auront donc plus de possibilités de provoquer une réaction Ag-Ac. dans certains cas, le taux d'Ac dans le sérum ou le plasma ne permet qu'une détection partielle des hématies possédant les Ag correspondants à l'Ac. Les hématies agglutinantes correspondent dans ce cas aux hématies homozygotes. On détermine donc l'Ac présent en ne recherchant que les Ac de faible taux.

###### **b. Des Anticorps dirigés contre des Antigènes composés**

Comme l'anti-ce, l'anti-Ce, l'anti-cE, et l'anti-CE. Ils sont très rares et ne réagissent qu'avec les hématies présentant à leur surface les 2 Ag.

###### **c. Des Anticorps non déterminés sur le panel d'identification**

Pour identifier ces Ac, il existe un autre panel de référence ou panel CNRGS (centre national de référence pour le groupe sanguin), dont les hématies sont testées sur d'autres systèmes de groupes sanguins.

#### **d. Poly-immunisation**

Il faut faire une recherche par élimination pour parvenir à trouver tous les Ac.

#### **4.6.2. Pan-agglutination**

Il s'agit de l'une des difficultés majeures de l'interprétation de la RAI ; la totalité du panel d'identification donne des résultats positifs. Dans ce cas, le témoin autologue permet de nous orienter :

##### **➤ Témoin auto positif :**

Il s'agit donc d'un auto-Ac, confirmé par un test de coombs direct (TCD).

Il est important de s'assurer qu'il n'y a pas d'autres Ac associés, il faut réaliser une Auto-adsorption et/ou une allo-adsorption.

##### **➤ Témoin auto négatif :**

- Présence d'une poly-immunisation.
- Présence d'un Ac dirigé contre un Ag de haute fréquence.

## **9. Plan d'analyse**

### **9.1. Partie descriptive**

Une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients a été faite : âge, sexe, commune d'origine, unité, CHU, nombre d'années de transfusion, type et quantité de CG transfusé, groupage sanguin, phénotype, RAI, test de coombs direct, ferritinémie, bilan biochimique, symptomatologie clinique, complications, splénectomie.

On a calculé les proportions pour les variables qualitatives.

### **9.2. Partie analytique**

- Des analyses pour rechercher d'éventuelles relations statistiques entre l'allo-immunisation et les variables explicatives ont été faites.

- On a utilisé le test du khi deux pour la comparaison des variables qualitatives, le calcul du risque quantifiant l'association exposition/maladie a été fait par Odds Ratio (OR) et son intervalle de Confiance à 95%. Le degré de signification a été fixé à 5%.

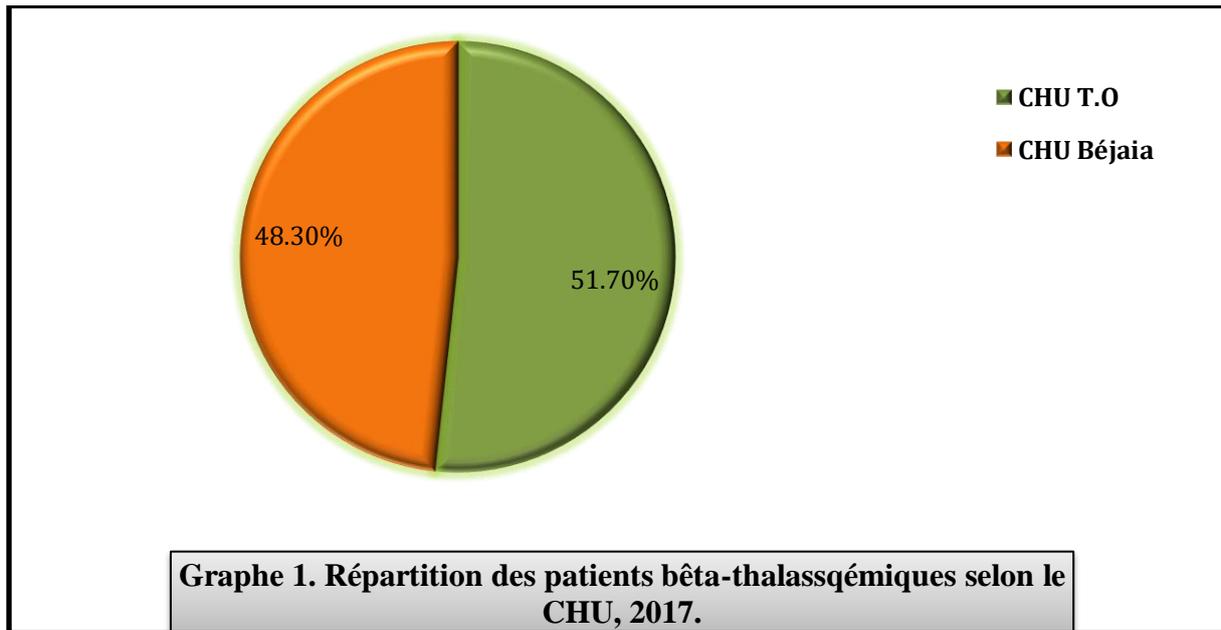
---

## **5. Résultats**

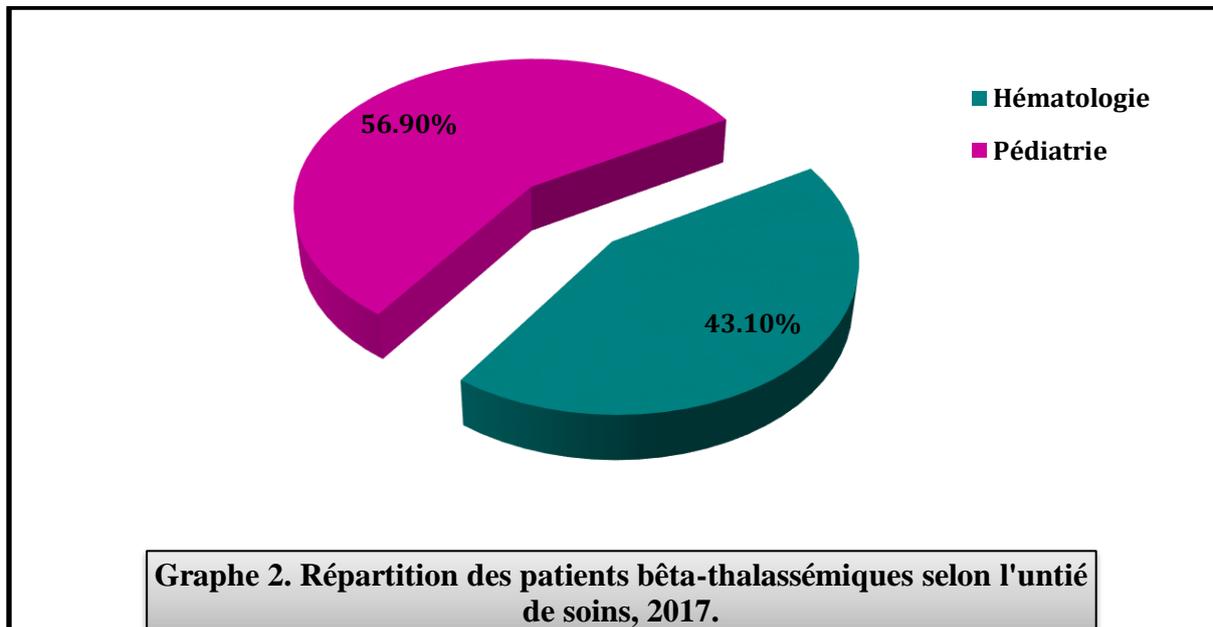
---

### 1. Partie descriptive

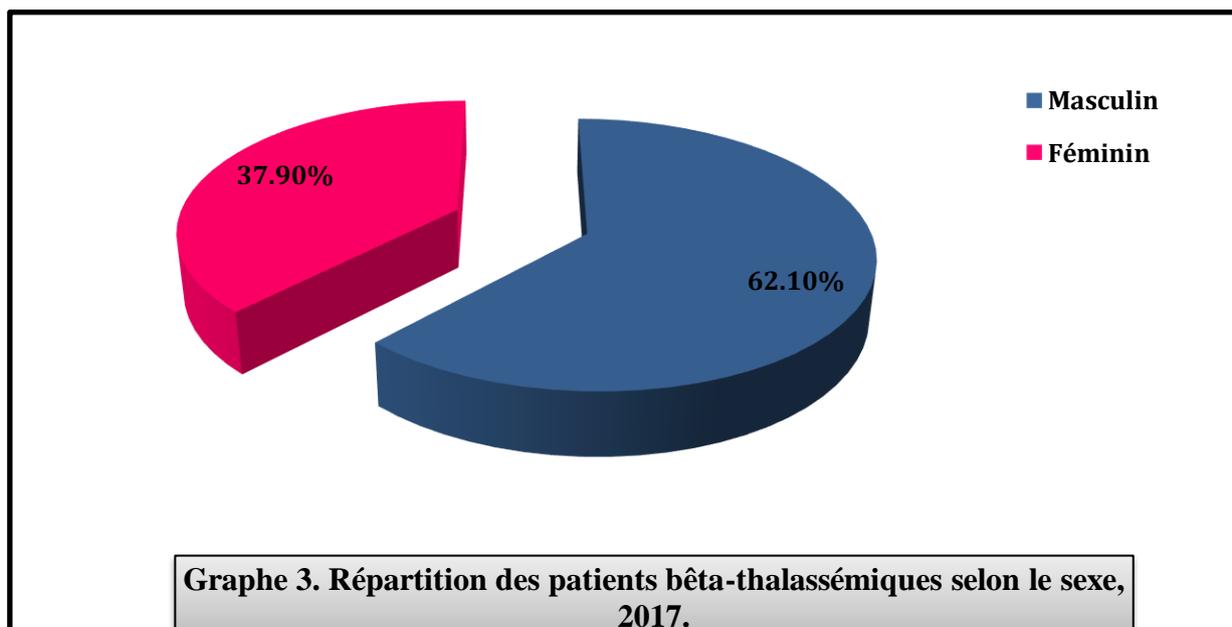
La totalité des patients bêta-thalassémiques, ayant été suivis aux deux CHU de Tizi Ouzou et de Bejaïa pendant la période d'étude allant de novembre 2016 à mai 2017 ont été inclus dans notre étude, avec respectivement des pourcentages de 51.70% et de 48.30%.



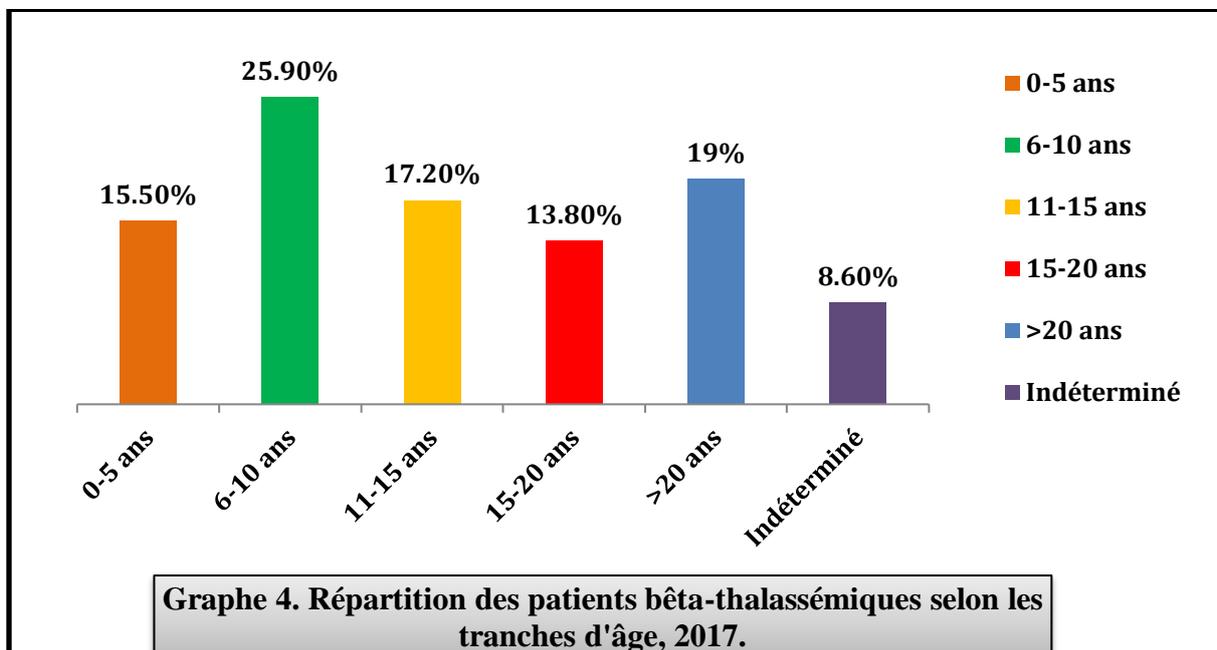
Les services d'hématologie et de pédiatrie, ont servi de lieu de recrutement des patients bêta-thalassémiques, soit respectivement un pourcentage de 56.90% et 43.10%.



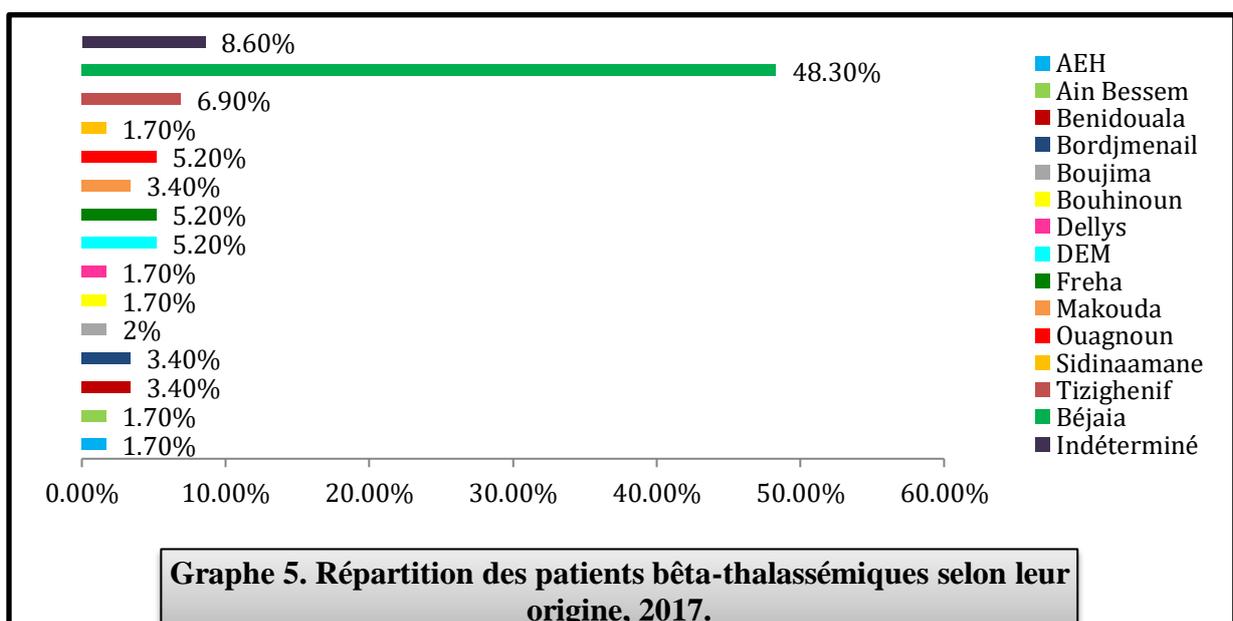
Sur l'ensemble des patients de l'étude ; 36 étaient de sexe masculin et 22 de sexe féminin, soit respectivement 62.10% et 37.90% avec un sex-ratio de 1,6.



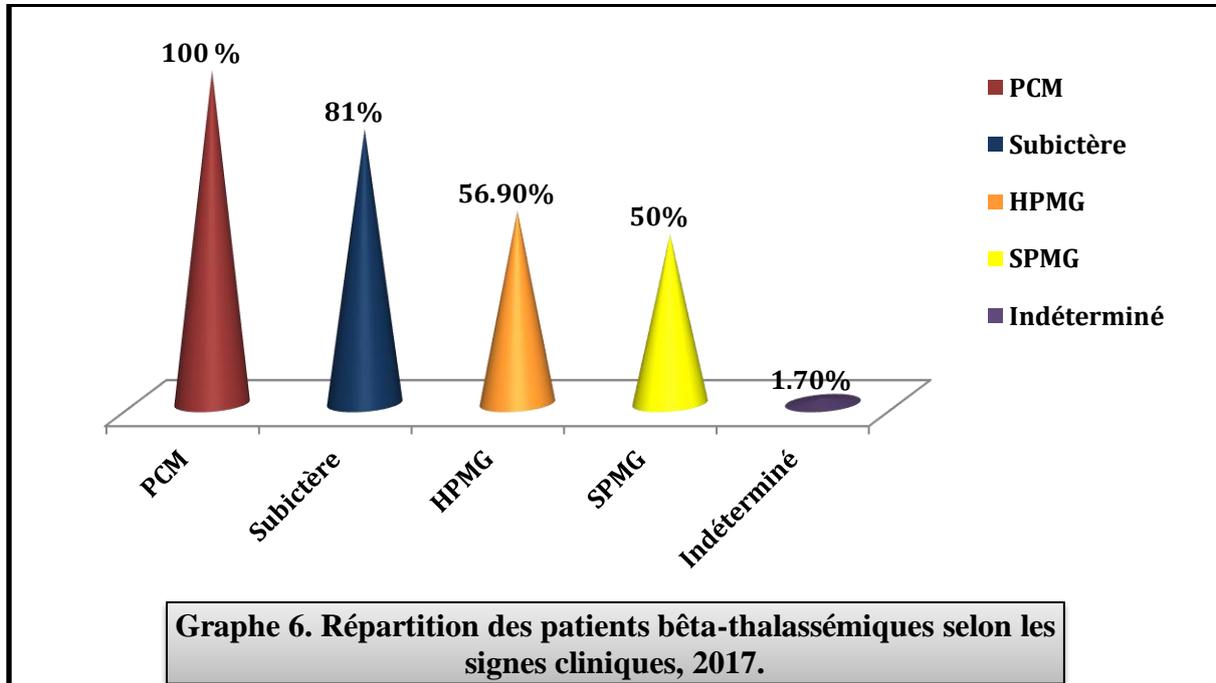
Notre étude a concerné 58 patients bêta-thalassémiques majeurs, 15.50% étaient âgés de [0 à 5 ans], 25.90% de [6 à 10 ans], 17.20% de [11 à 15 ans], 13.80% de [15 à 20], 19% supérieur à 20 ans, et 8.60% dont l'âge était indéterminé.



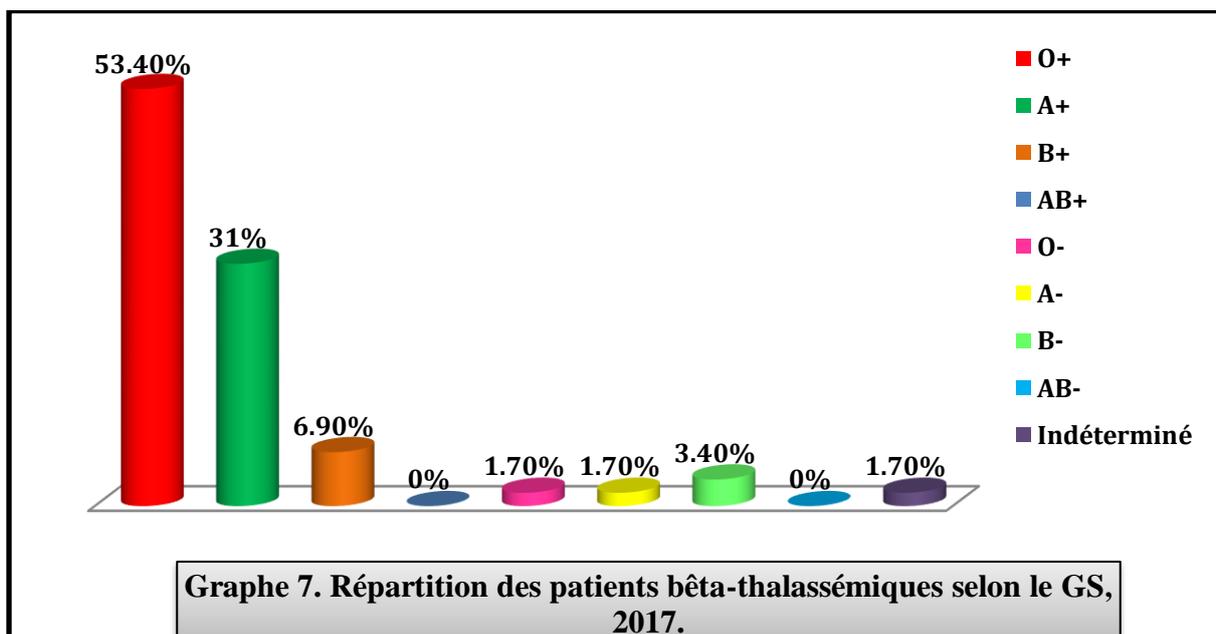
Concernant l'origine, 6.9% des patients étaient de Tizi Ghenif, 5.2% de chacune des communes d'Ouagnoun, Freha et DEM, 3.4% de Benidouala, Bordj Menail, et Makouda, 2% de Boujima, 1.7% de chacune des communes ; Sidi Naamane, Dellys, Bouhinoun, Ain Bessem et Ain el Hemmam, et enfin 48.30% de Bejaïa. L'origine était indéterminée chez 8.6% des patients.



Les signes cliniques s'étaient traduits par une pâleur chez 100% des patients, un subictère chez 81%, une hépatomégalie chez 56.90%, une splénomégalie chez 50% et restés indéterminés chez 1.70% d'entre eux.



Sur les 58 patients de notre étude, 53.40% étaient du groupe O+, 31% du groupe A+, 6.90% du groupe B+, 3.40% du groupe B-, et seulement 1.70% de chacun des groupes O- et A- .

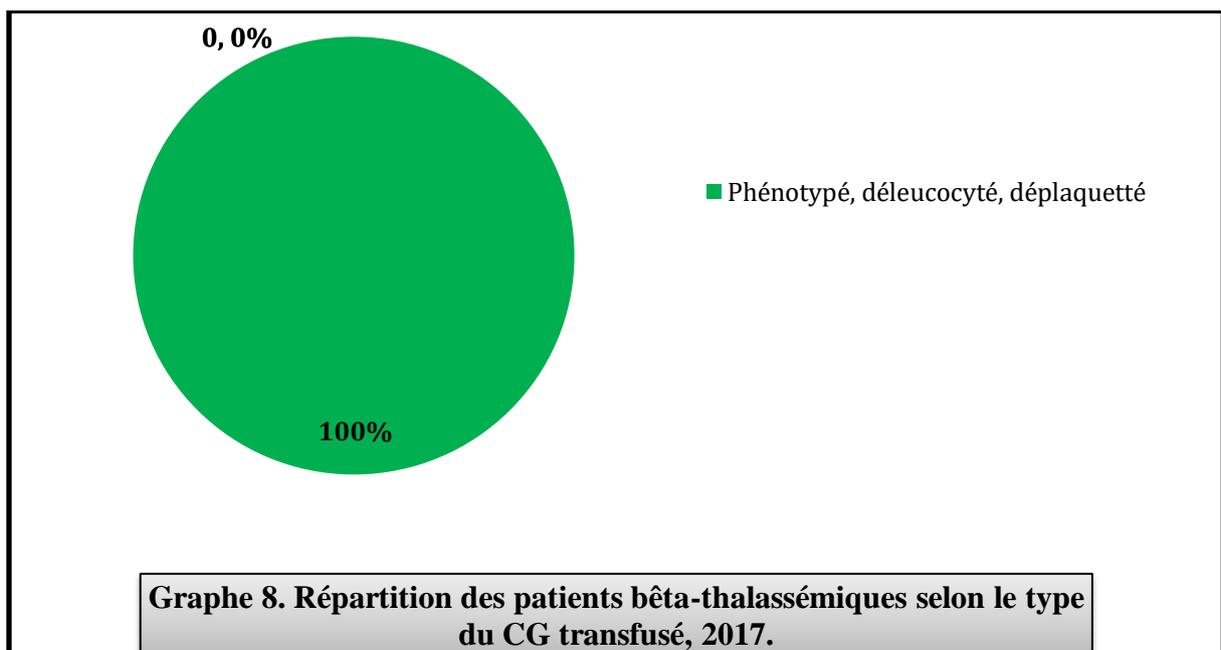


**Tableau 1. Répartition des patients bêta-thalassémiques selon le phénotype sanguin Rhésus et Kell.**

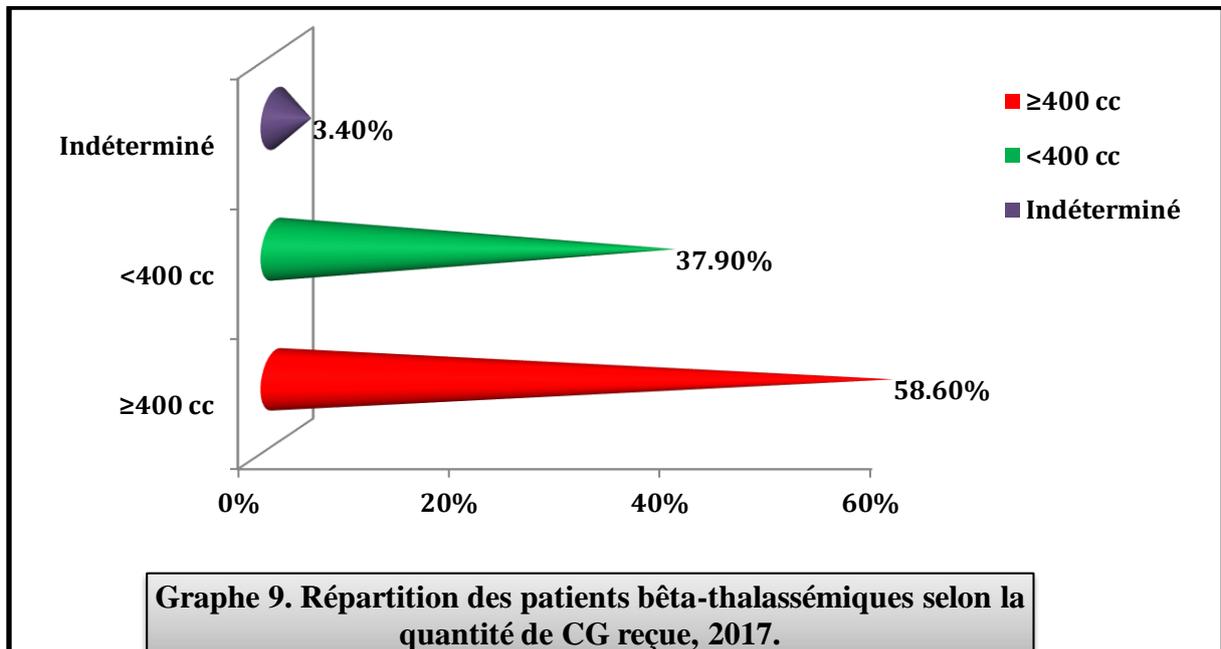
Phénotype	K+	K-	Total
D Cc ee	3.40%	34.50%	37.90%
D cc ee	1.70%	20.70%	22.40%
dd cc ee	1.70%	6.90%	8.60%
D CC ee	0%	15.50%	15.50%
D Cc Ee	1.70%	3.40%	5.10%
dd Cc Ee	0%	1.70%	1.70%
D cc Ee	0%	5.20%	5.20%
Indéterminé	-		3.40%

Les phénotypes Rhésus D Cc ee, D cc ee et D CC ee ont été les plus rencontrés, avec des fréquences respectives de 37.90%, 22.40%, 15.50%, et l'antigène K1 a été retrouvé à une fréquence de 8.50%.

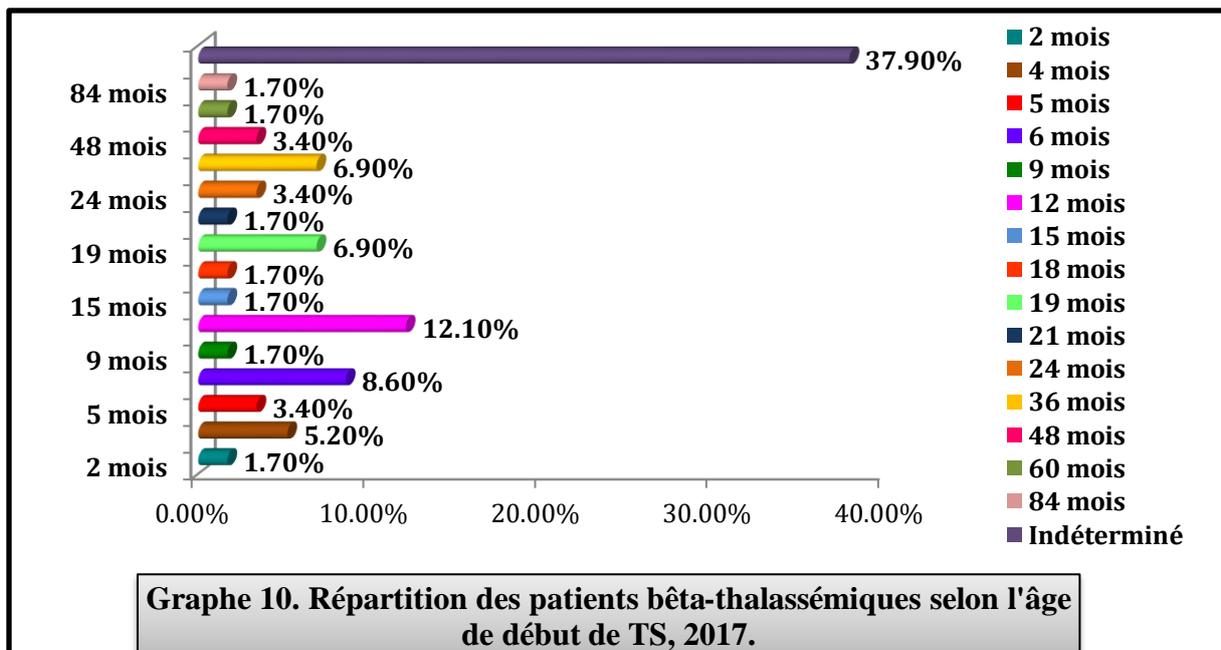
La totalité des patients polytransfusés avaient reçu des CG phénotypés, déleucocytés et déplaquetés.



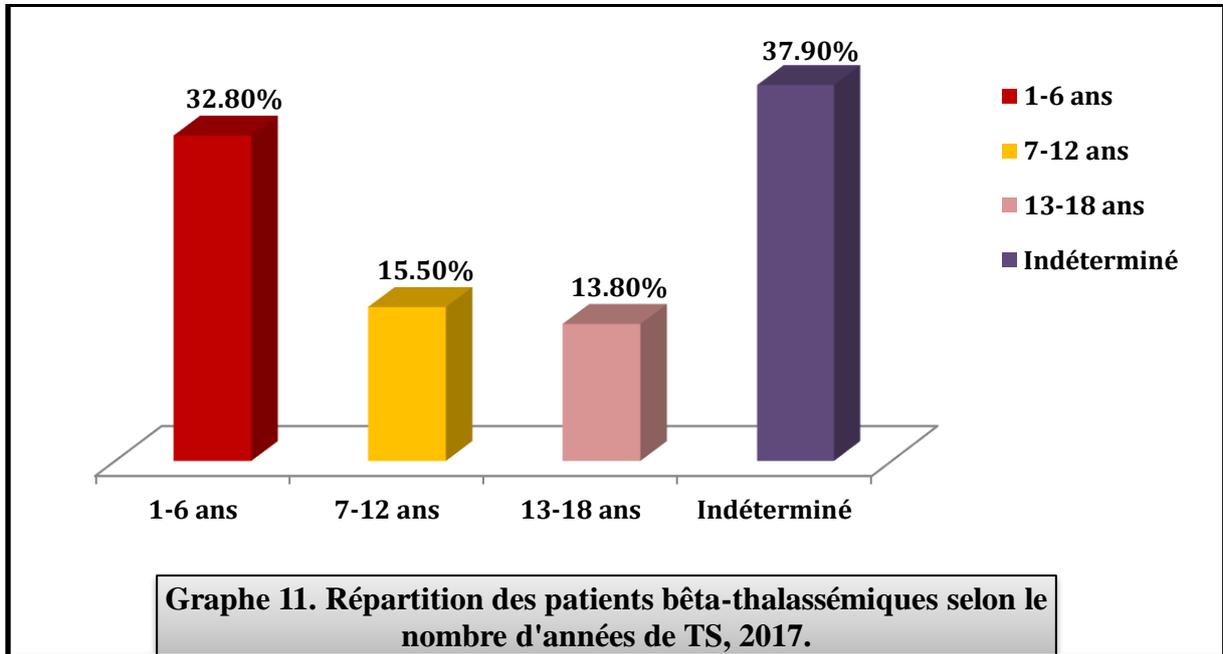
Les besoins transfusionnels étaient estimés supérieurs ou égaux à 400cc/TS chez 58.60% de nos patients, inférieurs à 400cc/TS chez 37.90%, et restés indéterminés chez 3.40%.



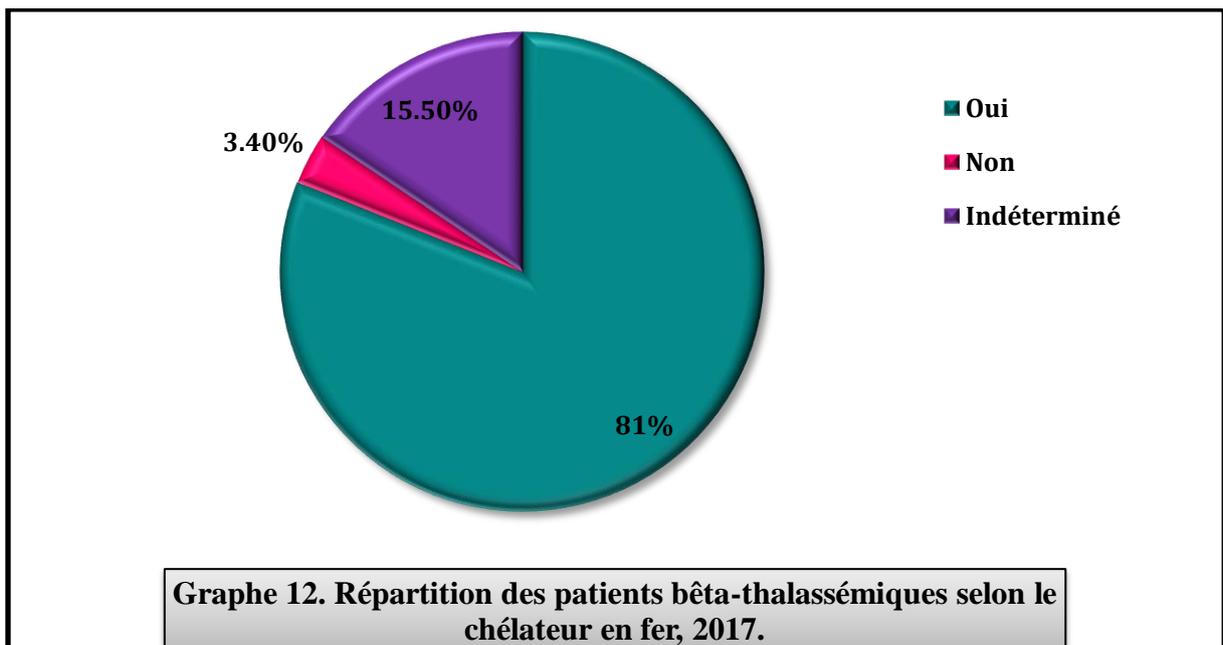
Sur l'ensemble des patients, 20.6% ont été transfusés dès la première année de la vie, 27.5% dès la 2<sup>ème</sup> année, 6.9% à la 3<sup>ème</sup> année, 3.4% à la 4<sup>ème</sup> année, 1.7% à la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> année. Et 37.9% chez qui l'âge de début était indéterminé.



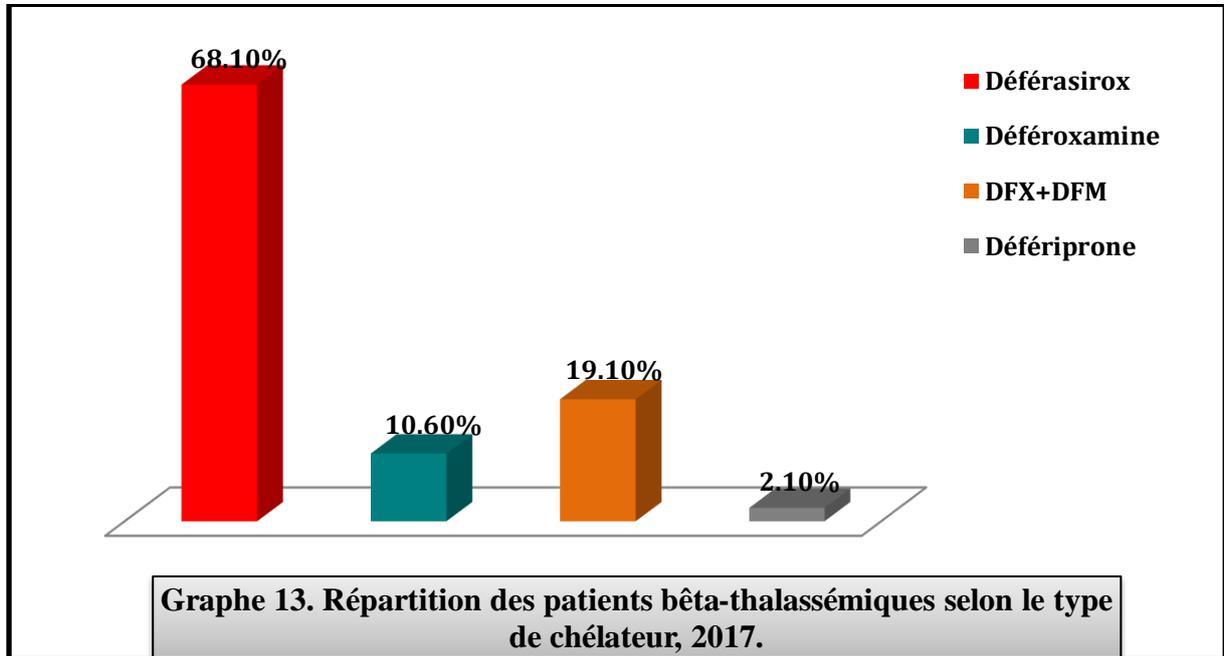
Le nombre d'années de TS était très variable dans la série étudiée, 32.8% étaient transfusés depuis 1 à 6 ans, 15.5% depuis 7 à 12 ans, 13.8% depuis 13 à 18 ans, et 37.9% dont le nombre était indéterminé.



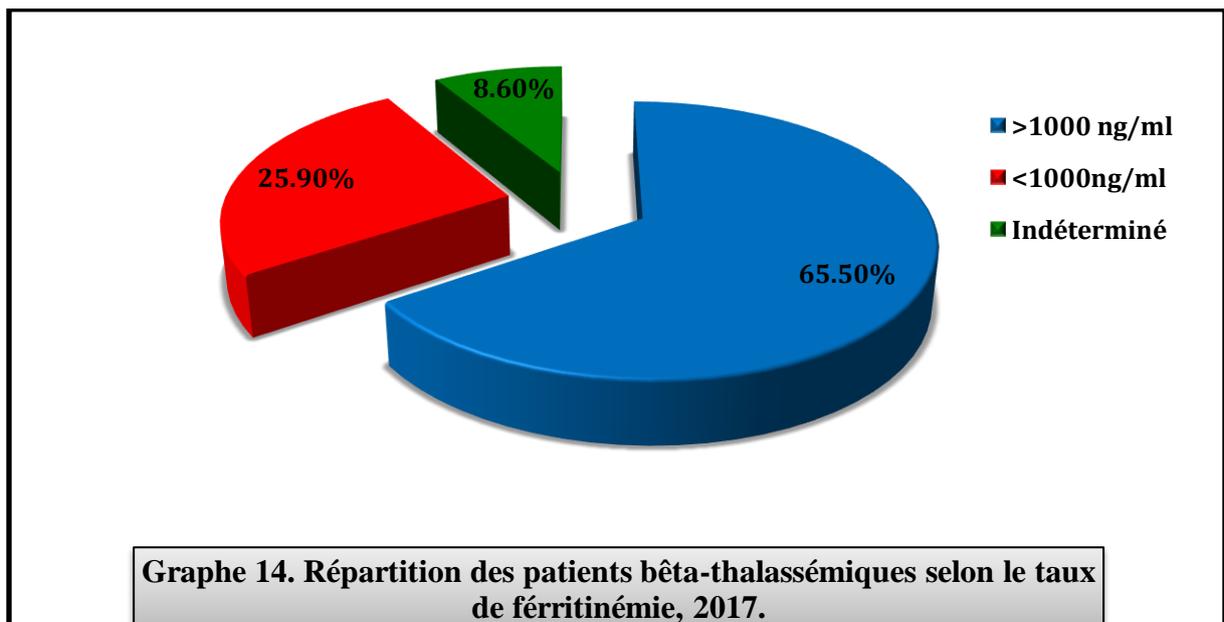
La majorité des patients de notre étude, étaient mis sous un traitement chélateur en fer avec un pourcentage de 81%, contre 15.50% qui ne l'étaient pas, et 3.40% chez qui l'information était indéterminée.



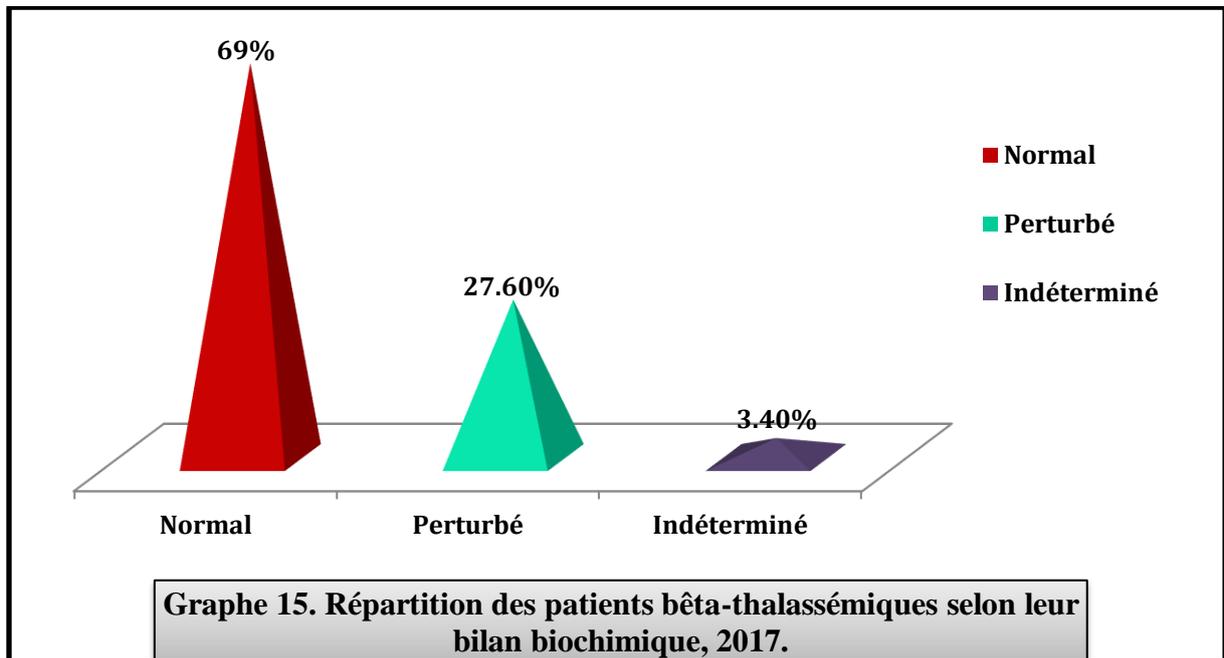
Parmi les patients bénéficiant d'un traitement chélateur, 68.10% étaient chélatés par le Déférasirox, 10.60% par le Déféroxamine, 19.10% par l'association des deux, et seulement 2.10% par le Défériprone.



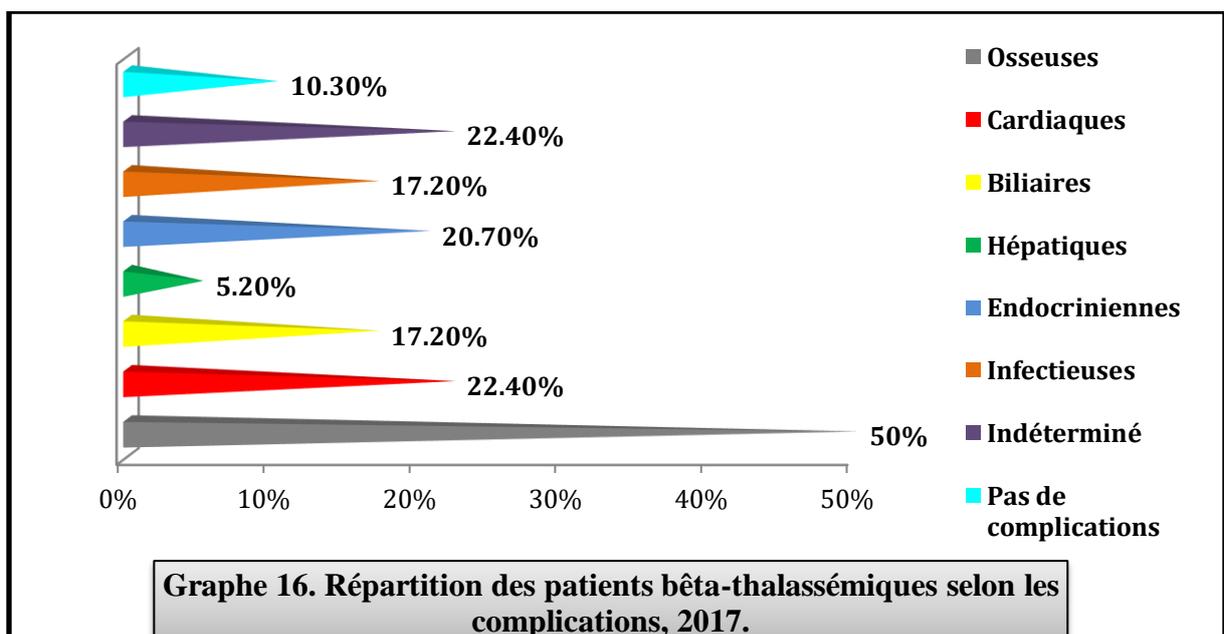
Le taux de ferritinémie était supérieur à 1000ng/ml chez 65.50% des malades, inférieur à 1000ng/ml chez 25.90%, et indéterminé chez 8.60% d'entre eux.



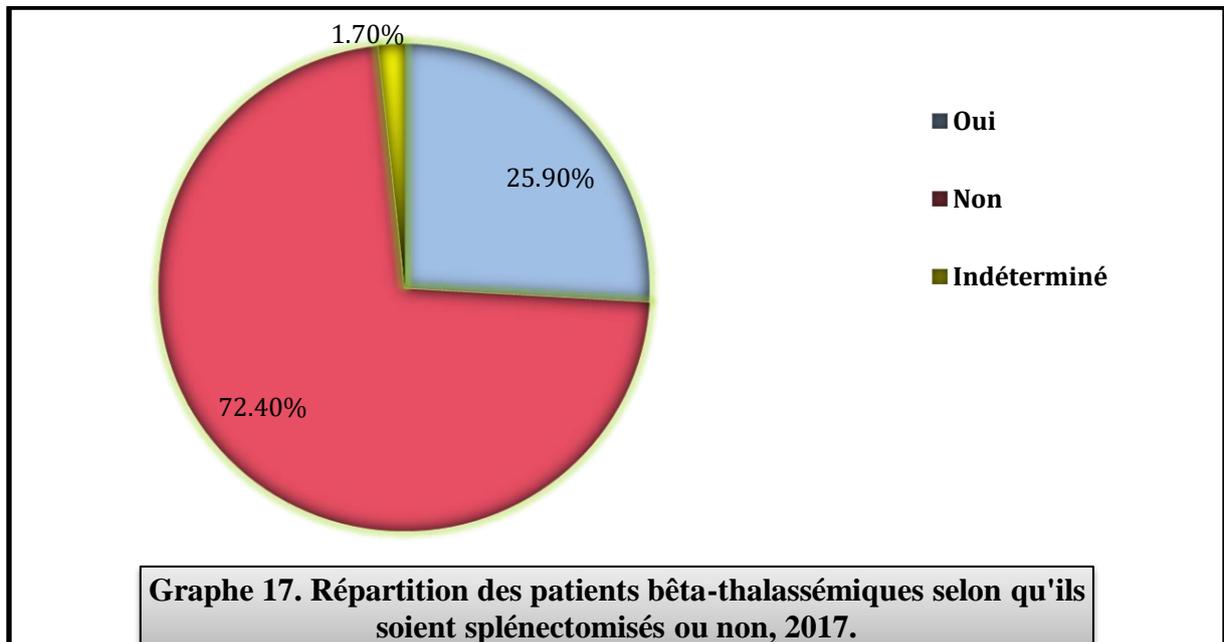
Le bilan biochimique était correct chez plus de la moitié des patients (69%), perturbé chez 27.60%, et resté indéterminé chez 3.40%.



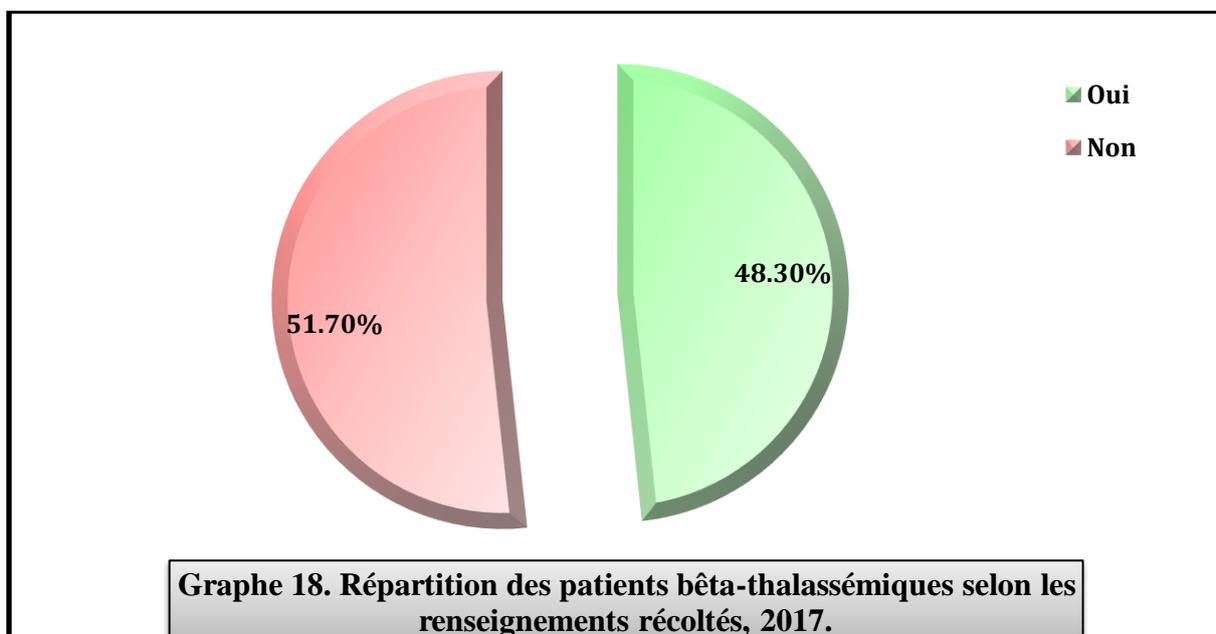
Concernant les complications de la surcharge en fer, nous avons rapporté 50% de cas d'atteintes osseuses, 22.40% de cas d'atteintes cardiaques, 20.70% de cas d'atteintes endocriniennes, 17.20% de chacune des complications biliaires et infectieuses, seulement 5.20% de cas d'atteintes hépatiques. Par ailleurs, aucune complication n'a été observée chez 10,30% des malades et 22,40% chez qui l'information était indéterminée.



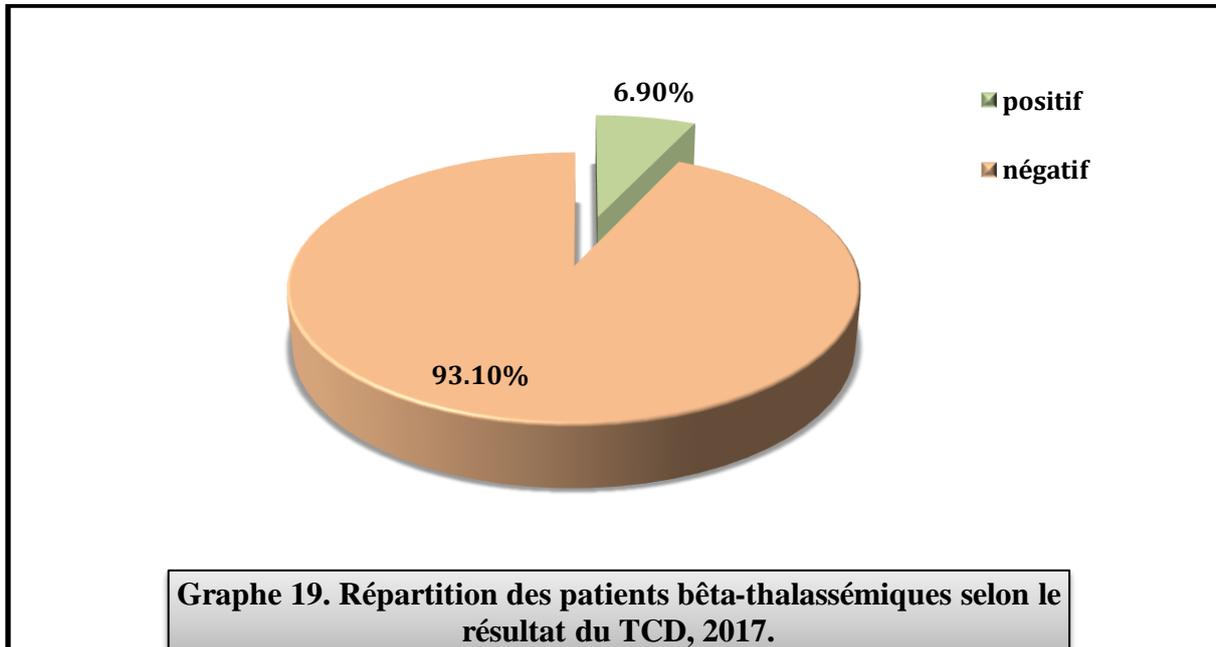
Sur les 58 patients de notre étude, 25.90% ont été splénectomisés contre 72.40%. L'information était indéterminée chez 1.70% d'entre eux.



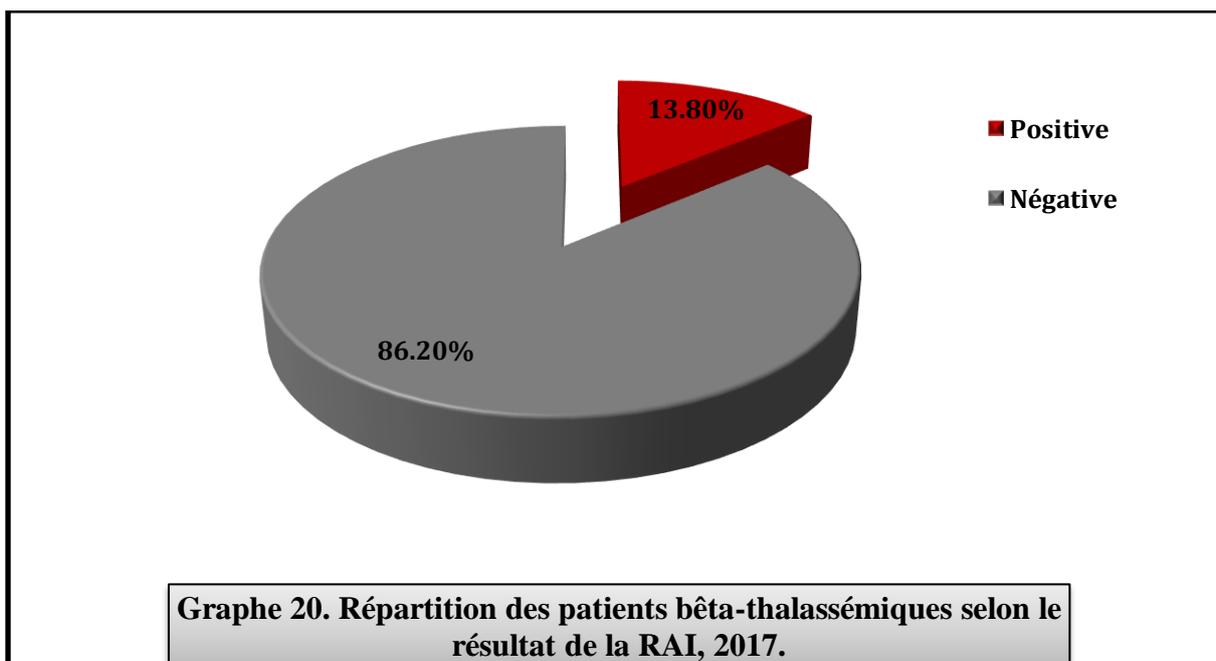
Les données transfusionnelles, épidémiologiques, cliniques et biologiques étaient présentes chez seulement 48.30% des patients, et absente chez les 51.70% restant.



Sur l'ensemble des patients, le TCD était négatif chez 93.10% ; et positif chez uniquement 6.90%.



Dans notre série, 8 malades sur 58 avaient une RAI positive, ce qui correspond à une fréquence globale des agglutinines irrégulières de 13.80%.



**Tableau 2. Répartition des patients bêta-thalassémiques selon la spécificité des Ac.**

Spécificité de l'Ac	Nombre	Pourcentage
Anti-K1	3	37.5%
Anti-E+Anti-C <sup>w</sup>	1	12.5%
Auto-Ac	2	25%
Difficulté d'interprétation	2	25%

Parmi les agglutinines dépistées, 37.50% étaient des Anti-K1, 12.50% appartenant au système Rhésus : Anti-E+Anti-C<sup>w</sup>, 25% étaient des Auto-Ac, et on a eu des difficultés à interpréter 25% d'entre elles.

**Tableau 3. Répartition des Anticorps développés selon le phénotype correspondant.**

Spécificité de l'Ac	Phénotype
Anti-K1	CcEeK-
Anti-E+ anti-C <sup>w</sup>	cceeK-
Auto-Ac	cceeK-
	CceeK-
Difficulté d'interprétation	CCeeK-
	CceeK-

Les patients ayant développé des Ac anti-K1 étaient de phénotype CcEe K-, celui ayant développé les deux Ac anti-E et anti-C<sup>w</sup> était de phénotype ccee K-, pour les auto-Ac les phénotypes étaient ccee K- et Ccee K-, concernant les patients chez qui on a rencontré des difficultés d'interprétation les phénotypes étaient de CCee K- et Ccee K-.

## 2. Partie analytique

**Tableau 4. Relation entre le sexe et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire, 2017.**

	RAI+	RAI-	P (0.11)
Féminin	1	21	
Masculin	7	29	
Total	8	50	

DNS	KHI2 2.55	OR 0.20 (0.01-1.84)
-----	-----------	---------------------

Il n'existe pas de relation statistique entre le sexe et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire.

**Tableau 5. Relation entre l'âge de début de la transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire, 2017**

	RAI+	RAI - (0.026)	P
> 1 an	7	13	
≤ 1 an	1	17	
Total	8	30	

DS	KHI2 4.94	OR 9.15 (1.1 –224)
----	-----------	--------------------

Il existe une relation statistique entre l'âge de début de la transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire. Les patients chez qui l'âge de début de la transfusion est >1 an avaient 9 fois le risque de développer une allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire.

**Tableau 6. Relation entre le nombre d'années de transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire en 2017.**

	RAI +	RAI -	P (0.08)
≤ 6 ANS	2	18	
> 6 ANS	6	12	
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>30</b>	
<b>DNS</b>	<b>KHI2 3.10</b>	<b>OR 0.22 (0.03-1.57)</b>	

Il n'existe pas de relation statistique entre le nombre d'années de transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire.

**Tableau 7. Relation entre la splénectomie et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire, 2017.**

	RAI +	RAI- (0.21)	P
<b>Splénectomisé+</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	
<b>Splénectomisé-</b>	<b>4</b>	<b>39</b>	
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>50</b>	
<b>DNS</b>	<b>KHI2 :2.82</b>	<b>OR 3.55 (0.61-21.12)</b>	

Il n'existe pas de relation statistique entre la splénectomie et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire.

---

## **6. Discussion**

---

## 6. Discussion

Nous avons mené une étude multicentrique transversale à visée analytique sur l'allo-immunisation anti-érythrocytaire, chez 58 patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie majeure aux deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa.

Lors de la réalisation de cette enquête, nous avons été confrontés à de diverses contraintes : la non-coopération du personnel du service de pédiatrie du CHU de Tizi Ouzou, ce qui a retardé le début de notre étude, notre taille échantillonnale était petite, ce qui nous a poussé à collecter au niveau du CHU de Bejaïa pour augmenter notre effectif, ainsi avoir une meilleure puissance statistique, on a dû interrompre notre étude par rupture de cartes gel, la collecte de l'information était incomplète pour les dossiers médicaux du CHU de TO qui étaient pour certains vides, ce qui a occasionné une perte d'information, et on a retrouvé un manque en documentation concernant le thème de notre étude.

Un biais d'information a été introduit lors du recueil de l'information pour le CHU de TO, où il y avait un manque de données dans les dossiers des malades.

La prévalence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez ces patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie en 2017 était de 6.9%. Dans leurs études, I. Ben Amor et al en Tunisie [52] et A. Zidouh et al au Maroc [5] ont rapporté des taux d'allo-immunisation respectifs de 16.66% et 17.07%.

Sur l'ensemble des patients qui ont été recensés, 62.10% étaient de sexe masculin contre 37.90% de sexe féminin, une prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 1.6. Ce résultat pourrait être expliqué uniquement par la petite taille échantillonnale, en effet M. Baby et al [1], avaient trouvé dans leur étude menée au Bamako en 2010, un sex-ratio de 1.1 en faveur des femmes, et une autre étude réalisée par I. Ben Amor et al [52] en Tunisie en 2012 a rapporté un sex-ratio de 1.54 en faveur des hommes.

Les patients qui ont été inclus dans notre étude étaient relativement jeunes, la tranche d'âge [6-10ans] domine avec 25.90%, la moyenne d'âge était de 3 ans avec des extrêmes de 1 et 40 ans, ce qui concorde avec l'étude réalisée par I. Ben Amor et al [52], où l'âge moyen était de 6.7ans (extrêmes : 1-28 ans).

Les patients ont des groupes sanguins et des phénotypes variables, avec une prédominance des groupes sanguins O+ (53.40%), suivi d'A+ (31%), et du phénotype CceeK- (34.50%). Ceci revient à la répartition épidémiologique des groupes sanguins et des phénotypes en Algérie.

La totalité des transfusés ont reçu pendant la période d'étude du sang phénotypé, déleucocyté, déplaqueté, avec un rythme transfusionnel de trois à quatre semaines, dans l'étude d'I.Ben Amor et al[52], seulement deux tiers des CG étaient phéno-compatibles (Rh-Kell). 37.90% de nos patients avaient une consommation de CG normale (inférieure à 400cc) qui sont considérés comme observants, et 58.60% dont la consommation était supérieure à 400cc, ce qui est dû probablement à une inefficacité transfusionnelle par :

- un hypersplénisme qui augmente les besoins transfusionnels ;
- une allo-immunisation responsable d'une impasse transfusionnelle.

L'âge moyen de la première transfusion était de 2 ans (de 2 mois à 6 ans), N.Bensalah et al dans leur étude en Tunisie en 2014 [53] avaient rapporté un âge moyen de 5ans (de 3 mois à 28 ans), dans notre étude l'âge moyen de début de transfusion était précoce.

La majorité des patients étaient mis sous traitement chélateur (81%) afin de prévenir les diverses complications dues à l'hémochromatose post-transfusionnelle, uniquement 3.4% ne l'étaient pas, ceci s'explique par le fait qu'ils étaient encore jeunes (âgés de quelques mois seulement).

Le Déférasirox (Exjade®) était le plus prescrit (68.10%), du fait qu'il était administré en prise unique, per os, bien toléré, et dont l'efficacité a été prouvée.

Par ailleurs, L'évaluation du traitement chélateur en fer par le dosage de la ferritinémie avait montré une mauvaise observance (taux supérieur à 1000 ng/ml) chez 65.50% des patients.

Dans notre étude la splénectomie était indiquée chez les patients présentant un hypersplénisme et une augmentation des besoins transfusionnels. 25.9% de nos patients ont bénéficié d'une splénectomie, H.Romdhane et al, dans leur étude en Tunisie en 2014 [54], avaient noté un pourcentage de 92.30%.

La prévalence de l'immunisation anti-érythrocytaire chez ces patients polytransfusés atteints de bêta- thalassémie en 2017 était de 13.8%, ce taux est supérieur à celui trouvé par M. Baby et al au Bamako [1] (10.3%) et inférieur à celui trouvé par I. Ben Amor et al en Tunisie [52] (32.14%).

La revue de la littérature a révélé des résultats assez hétérogènes quant à la fréquence de l'allo-immunisation et aux facteurs prédisposants. Ceci pourrait être lié au type d'étude, au choix des populations, au type de produit transfusé, aux pratiques transfusionnelles et aux techniques utilisées pour la mise en évidence de cette allo-immunisation.

Dans notre série, le taux d'allo-immunisation était de 6.9%, ce résultat est comparable à ce qui est rapporté dans la littérature (5 % à 20 %). En effet, I.Ben Amor et al [52] et A.Zidouh et al [5] ont rapporté dans leurs études des taux d'allo-immunisation respectifs de 16.66% et 17.07%.

Cette allo-immunisation pourrait être due soit, à des erreurs de phénotypage, ou à une immunisation survenue antérieurement à notre période d'étude.

Cependant, le taux assez bas de notre étude, pourrait être lié au fait que tous les patients ont bénéficié pendant la période d'étude d'un sang phénotypé dans les systèmes ABO, Rh et Kell, et à l'homogénéité entre les donneurs et les receveurs de sang. En effet, la fréquence élevée des allo-immunisations dans certains pays est liée à des différences ethniques entre donneurs et receveurs, ce n'est pas le cas de notre série.

En ce qui concerne la spécificité des allo-anticorps, l'anti-K1 était le plus incriminé avec un pourcentage de 75%, suivi par les Ac du système Rh ; anti-E et anti-C<sup>w</sup> (associés) avec un pourcentage de 25%.

La grande fréquence de l'allo-immunisation vis-à-vis des Ag du système kell et Rh a été également rapportée par d'autres auteurs ; A.Zidouh et al [5] dans leur étude, 22% étaient porteurs d'allo-Ac anti-K1, 32 % anti-E, 10 % anti-C et 5 % anti-c.

I.Ben Amor et al[52], ont rapporté des taux de 17.65% d'Ac anti-K1, et d'anti-E, et 5.89 % d'Ac anti-C et anti-c.

L'auto-immunisation anti-érythrocytaire a été retrouvée chez 2 de nos patients soit 3.5%, ce taux est inférieur à ce qui est rapporté en littérature (25 à 33%). En effet, elle est très variable selon les différentes séries de la littérature. Des fréquences comparables de 33.33% et de 41.46% ont été rapportées dans deux séries tunisiennes [52,53], une autre étude en Tunisie a

trouvé un taux de 15% [54]. L'hétérogénéité de ces résultats pourrait être liée à des différences des techniques utilisées et au choix des populations étudiées.

L'origine de l'auto-immunisation rapportée chez les patients thalassémiques reste encore mal élucidée. Cependant, selon certains auteurs [53] ; les auto-anticorps sont le plus souvent associés à l'existence d'allo-anticorps anti-érythrocytaires.

On sait que les femmes ont un potentiel d'immunisation plus important que les hommes, mais nous n'avons pas trouvé de différence significative en fonction du sexe. Dans notre étude, le taux d'hommes ayant acquis un allo-anticorps anti-érythrocytaire (87.5%) était, paradoxalement, plus élevé que celui des femmes (12.5%) sans qu'il y ait de différence significative, cette information a été rapportée également dans les études menées par I. Ben Amor et al[52] et M. Baby et al[1] respectivement en Tunisie et au Bamako.

On a pu mettre en évidence une relation statistique entre l'âge de début de la transfusion et l'allo-immunisation transfusionnelle anti-érythrocytaire, tant que l'âge est  $> 1$  an, le patient présente 9 fois plus de risque de développer cette immunisation, et sa fréquence paraît diminuer lorsque le traitement transfusionnel débute tôt dans l'enfance ( $\leq 1$  an).

Plusieurs hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer ces constatations :

- Une moindre capacité de production des anticorps chez les enfants en bas âge par immaturité immunologique ;
- l'induction d'une tolérance aux antigènes érythrocytaires par des transfusions précoces répétées.

Contrairement à ce qui est habituellement admis dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de lien statistique entre le nombre d'années de transfusion, la splénectomie, et l'apparition d'une allo-immunisation transfusionnelle, ceci pourrait s'expliquer par la petite taille échantillonnale. En revanche, Singer et al[55], ont trouvé une fréquence d'allo-immunisation significativement plus élevée chez des thalassémiques splénectomisés que chez des thalassémiques non splénectomisés (36 % contre 12.8 %).

---

## **Conclusion**

---

## Conclusion

Il est ressorti de notre étude, que l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients bêta-thalassémiques nécessiterait un meilleur suivi du rendement transfusionnel, ainsi que l'utilisation de CGR de qualité.

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire, alourdit la prise en charge de ces patients et représente un sérieux problème, surtout du fait de l'accroissement de leur longévité ces dernières années, et l'augmentation des indications transfusionnelles.

Nos résultats ont ainsi confirmé la forte immunogénicité de certains systèmes érythrocytaires notamment les systèmes Kell, et Rhésus. Néanmoins, le faible taux trouvé reflète la bonne prise en charge transfusionnelle de nos patients.

Les facteurs influençant l'apparition de cette immunisation anti-érythrocytaire restent multiples, et concernent aussi bien l'hôte que les produits sanguins labiles transfusés. Des études épidémiologiques analytiques permettraient par ailleurs, de mieux évaluer ces risques et les facteurs prédisposants.

Afin d'assurer une sécurité transfusionnelle optimale, il est nécessaire de mettre en place une stratégie transfusionnelle préventive :

- Transfusion de concentrés de globules rouges RH/KEL compatibles;
- Surveillance régulière par recherches d'agglutinines irrégulières et tests de Coombs directs.

---

## **Recommandations**

---

## Recommandations

Dans le but de diminuer l'incidence de cette hémoglobinopathie, ainsi que les risques de l'allo-immunisation transfusionnelle, et de ce fait améliorer la qualité de vie des patients au quotidien, nous proposons ces quelques recommandations :

- Il serait nécessaire de développer un programme de prévention reposant sur l'éducation sanitaire, la diminution des mariages consanguins, le dépistage des hétérozygotes, le conseil génétique, le dépistage anténatal de la maladie ainsi que la création de centres spécialisés.
- L'éducation thérapeutique du patient, ainsi qu'un support psychologique est primordial notamment pour assurer l'observance et faciliter l'adhésion des patients aux traitements.
- La connaissance de la maladie, de l'utilité de chaque médicament, de leurs toxicités et leurs signes d'alerte, permet de limiter les échappements thérapeutiques.
- La systématisation de l'Exjade® contribuerait aussi à améliorer l'observance au traitement des patients thalassémiques.
- Une hygiène de vie en adéquation avec les besoins de la maladie est nécessaire : de l'exercice physique, une exposition adaptée au soleil, une absence de tabagisme et enfin, une alimentation équilibrée, limitant le fer mais permettant des apports suffisants en vitamine E, vitamine C, et en calcium.
- La nécessité d'une prise en charge immuno-hématologique adaptée de ces patients par la réalisation de différents examens: RAI, TCD, le test de compatibilité au laboratoire et l'épreuve ultime au lit du malade.
- La définition d'un schéma rigoureux de la chronologie des examens immuno-hématologiques permettant d'éviter ou de prévenir tout conflit immunologique.
- Le respect des règles de compatibilité dans les systèmes ABO, Rh, et Kell, ainsi que l'administration de CGR iso-phénotypes, compatibles déleucocytés et déplaquettés afin de prévenir l'allo-immunisation.
- Le phénotypage érythrocytaire étendu devrait faire partie du bilan initial de chaque patient polytransfusé.
- La connaissance de l'historique immuno-hématologique des patients immunisés est primordiale pour éviter, par stimulation, les accidents hémolytiques post-transfusionnels, il est donc important de mettre à jour les dossiers médicaux des malades.

---

## Références

---

- [1] Baby M, Fongoro S, Cissé M, Gakou Y, Bathily M, Dembélé AK, et al. Fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les malades polytransfusés au centre hospitalo-universitaire du Point G, Bamako, Mali. *Transfusion Clinique et Biologique*. oct 2010;17(4):218-22.
- [2] Djamaa I. Mise au point de la DGGE en vue du diagnostic des bêta thalassémies et drépanocytose [en ligne]. 2014. Disponible sur: <http://dspace.univ.tlemcen.dz/handle/112/4990>
- [3] Firah N. Transfusions de culots globulaires au long cours: indications et modalités dans les thalassémies et anémies de Blackfan Diamond. *Archives de pédiatrie*. 2012; p.163.
- [4] DÉFÉRIPRONE (Ferriprox — ApoPharma inc.) Indication: la surcharge en fer transfusionnelle dans la prise en charge de la thalassémie. COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS; 2016.
- [5] Zidouh A, Achargui S, Hajout K, Abirou S, Meghfour F, Monsif M, et al. Fréquence de l'alloimmunisation chez les thalassémiques du centre régional de transfusion sanguine de Rabat. *Transfusion Clinique et Biologique*. nov 2014;21(4-5):264.
- [6] La bêta-thalassémie. In: Encyclopédie Orphanet Grand Public [en ligne]. 2008. Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51v01.pdf)
- [7] Mentalembert M. Les syndromes thalassémiques. In: Moreau L. *ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE*. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Paris; 2002.
- [8] Rochette J, Charbit Y. Deux maladies génétiques : la drépanocytose et les thalassémies. Enquêtes en région parisienne. *Revue européenne de migrations internationales*. 1990;6(3):145-60.
- [9] Rabia S, Sisalah H. Prise en charge transfusionnelle des patients  $\beta$ -thalassémiques homozygotes majeurs au CHU de Tizi Ouzou [thèse]. Tizi Ouzou: Université Mouloud Mammeri; 2016.
- [10] Bertrand B. Thérapie génique : un premier succès pour la bêta-thalassémie. [En ligne]. 2010; Disponible sur: <http://www.cite-sciences.fr>
- [11] Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT) [en ligne]. 2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>
- [12] Littée K. Analyse descriptive de quatre patients bêta-thalassémiques majeurs avec un diagnostic neonatal: apport de la greffe de moelle osseuse allogénique intrafamiliale [en ligne]. Laboratoire d'hématologie, Hôpital Pellegrin, Université bordeaux UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES; 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01266485>

- [13] Hamladji RM. Approches épidémiologiques en Algérie. *Revue algérienne d'hématologie Sous l'égide de la société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine*. sept 2009;(01).
- [14] Thibert JB, Danic B, Delamaire M, Delugin L, Dugor C, Le Vacon F, et al. Organisation de la prise en charge des besoins transfusionnels des patients atteints d'hémoglobinopathie à l'Établissement français du sang Bretagne. *Transfusion Clinique et Biologique*. mars 2015;22(1):5-11.
- [15] Adouni H, Jouini R, Habibi A, Galacteros F, Plaud B. ANESTHÉSIE ET HÉMOGLOBINOPATHIES. 2012; Disponible sur: [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Anesthesie\\_et\\_hemoglobinopathies.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Anesthesie_et_hemoglobinopathies.pdf)
- [16] Bonello-Palot N, Badens C. *Revue méditerranéenne de génétique humaine*. 2010; Disponible sur: [www.rmgh.org](http://www.rmgh.org)
- [17] LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE DU CHU D'ANGERS. Les syndromes thalssémiques [En ligne]. 2015. Disponible sur: [www.Hematocell.fr](http://www.Hematocell.fr)
- [18] Wintrobe M, Lee R, Bithell T, Foerster J, Boggs D, Lukens J, et al. Les thalassémies. In: *Hématologie clinique*. 1990. (Tome 1).
- [19] Aucourt J, Spas-Defasque E, Cotten A. Hémoglobinopathies et autres anémies. In: *Imagerie musculosquelettique - Pathologies générales*. 2e édition. 2013
- [20] Couque N, De Montalembert M. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. *Feuillets de Biologie*. 2013;311:5–18.
- [21] Schmidt M. Complémentarité des techniques d'électrophorèse capillaire et de CLHP dans le diagnostic des hémoglobinopathies [Mémoire]. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2012.
- [22] Barro DC. Thalassémies (297a) [En ligne]. Nov 2002. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/leconimprim.pdf>
- [23] Thuret I. Les syndromes thalassémiques. In: Orphanet Grand Public. Hôpital des enfants de la Timone, Marseille; p. 5.
- [24] Bedir L, Miloudi R. Prévalence des thalassémies dans la wilaya d'El Oued [Mémoire]. Université Kasdi-Merbah Ouargla; 2006.
- [25] Perrimond H. beta-thalassemie-manifestations cliniques. *BULLETIN-SOCIETE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE*. 2001;94(2):92–94.
- [26] Huret J, Troussard X. gènes de globine; Drépanocytose-Thalassémies. [En ligne]. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. 2008. Disponible sur: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/GenHemoglobID30014FS.html>

- [27] Taverna M, Le Potier I, Morin P. Électrophorèse capillaire [En ligne]. 2003. Disponible sur: <http://www.techniques-ingenieur.fr>
- [28] Yameogo P. Contribution a l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'une alpha-thalassémie au centre médical Saint camille de Ouagadougou [thèse]. Ecole Doctorale Regionale du RA-BIOTECH: Université de Ouagadougou; 2009.
- [29] Montalembert M. Transfusion sanguine et hémoglobinopathies. *Hématologie*. 2004;10(6):470–478.
- [30] Lahlou S. PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, BIOLOGIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DE LA THALASSEMIE CHEZ L'ENFANT [thèse]. ROYAUME DU MAROC unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès: UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES; 2016.
- [31] Thuret I, Pondarre C. Centre de référence des thalassémies. Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, 13385 MARSEILLE Cedex 5; 2011 p. 22.
- [32] Bonello-Palot N, Cerino M, Joly P, Badens C. Les thalassémies en 2016 [en ligne]. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016;481(1):67–75. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X16301307>
- [33] J.M. M. Luspatercept, nouveau traitement de la bêta-thalassémie. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUILLET/AOÛT 2015 - N°474* [En ligne]. Disponible sur: [www.celgene.com](http://www.celgene.com)
- [34] Calot M, Van Huffel V, Peyrard T. Les bases théoriques des groupes sanguins ABO-Rh-Kell et phénotypes attendus et anticorps. Institut national de la transfusion sanguine; 2014.
- [35] Tazerout M, Galinier Y. Les clés de l'hémovigilance. Coordination Régionale d'Hémovigilance. Toulouse.
- [36] Oumou T. Phénotype érythrocytaires dans les systèmes de groupes sanguins immunogènes chez les donneurs de sang de Bamako [thèse]. Université de Bamako Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie; 2001.
- [37] Bouazza H. Caractérisation génétique de la population du littoral de Honâine par le polymorphisme des groupes sanguins [Mémoire]. Université Aboubaker Belkaid - Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers Département d'Ecologie et Environnement; 2010.
- [38] Beghdad MA, Zazoua Khames F. Détermination des particularités phénotypiques érythrocytaires des donneurs de sang du groupe O de Tlemcen [Mémoire]. Université Aboubaker Belkaid Faculté de médecine. Tlemcen; 2014.

- [39] Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine : le point en 2011[Mémoire]. Université de Lorraine:faculté de pharmacie. 2012. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2011\\_ROUISON\\_CELINE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_ROUISON_CELINE.pdf)
- [40] Chatenoud L, Bach JF. allo-immunisation. Immunologie (6ème édition). LAVOISIER MSP; 2012. p469.
- [41] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Fiche technique Allo-Immunisation Isolée. 2012.
- [42] Hien S, N'guessan K, Sombo M. ALLOIMMUNISATION ANTI-ERYTHROCYTAIRE POST TRANSFUSIONNELLE CHEZ LES DREPANOCYTAIRES SUIVIS AU CHU DE COCODY-ABIDJAN. 2008;9(2):64–70.
- [43] Université Médicale Virtuelle Francophone. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang. 2010.
- [44] Pham B-N, Le Pennec PY, Rouger P. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. Transfusion Clinique et Biologique. déc 2012;19(6):321-32.
- [45] Mercadier A, Baudelot J. Accidents immunologiques de la TS. Département de transfusion sanguine de la Seine-Saint-Denis Hôpital Avicenne;
- [46] Aguiyah Vianou F, Aguiyah Vianou B. Contribution à l'étude de l'Allo immunisation post- transfusionnelle chez les patients transfusés à Cotonou Bénin [thèse]. Université d'Abomey- Calavi. Bénin ; 2006.
- [47] Chabrières C. Recherche des anticorps antiérythrocytaires. In:SPECTRA BIOLOGIE n° 151. 2006
- [48] Bendjemar S, Dahim M. L'INTÉRÊT DE LA RECHERCHE DES AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE POLYTRANSFUSÉ [Mémoire]. Tizi Ouzou: Faculté des sciences biologiques et agronomiques département de Biologie Université Mouloud Mammeri; 2007.
- [49] Test Direct à l'Antiglobuline [En ligne]. Immuno-Hématologie Erythrocytaire. 2011. Disponible sur: [www.toutsurlatransfusion.com](http://www.toutsurlatransfusion.com)
- [50] Chiarono J, Roubinet F, Bailly P, Mannessier L, Noizat Pirenne F. Les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. Etablissement Français du Sang. P 87-98.
- [51] Epreuve de compatibilité [En ligne]. Immuno-Hématologie Erythrocytaire. 2011. Disponible sur: [www.toutsurlatransfusion.com](http://www.toutsurlatransfusion.com)
- [52] Ben Amor I, Louati N, Khemekhem H, Dhieb A, Rekik H, Mdhaffar M, et al. Immunisation anti-érythrocytaire dans les hémoglobinopathies :à propos de 84 cas. Transfusion Clinique et Biologique. déc 2012;19(6):345-52.

- [53] Ben Salah N, El Borgi W, Ben Lakhal F, Ben Mansour M, Gouider E, Gorgi Y, et al. Immunisation anti-érythrocytaire et anti-HLA au cours des hémoglobinopathies. *Transfusion Clinique et Biologique*. déc 2014;21(6):314-9.
- [54] Romdhane H, Amara H, Abdelkefi S, Souyeh N, Chakroun T, Jarrey I, et al. Profil clinico-biologique et immunohématologique des patients atteints de  $\beta$ -thalassémie en Tunisie : à propos de 26 cas. *Transfusion Clinique et Biologique*. déc 2014;21(6):309-13.
- [55] Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunisation and erythrocyte autoimmunization in transfusiondependentthalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood*2001;96:3369–73.

---

# **Annexes**

---

**Annexe 1 : Fiche de suivi des patients bêta-thalassémiques.**

**Date :** ..... /...../.....

**CHU Tizi-Ouzou, Unité Nedir Mohamed**

**Service d'Hématologie-Hémobiologie**

**FICHE DE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE BETA-THALASSEMIE  
HOMOZYGOTE**

- Nom :
- Prénom :
- CHU :
- Unité de soins :
- Date de naissance:
- Age :
- Origine :
- Sexe :
- Signes cliniques :
  - Notion d'ictère :
  - Notion d'anémie :
  - Splénomégalie :
  - Hépatomégalie :
  - Retard staturo-pondéral :
  - Autres :
- Groupe sanguin :
- Phénotype :
- Type du CG transfusé :
- Nombre de CC du CG :
- Age du début de transfusion:
- Nombre d'années de transfusion :
- Effets indésirables liés à la TS :
- Traçabilité de la TS :
- Chélateur de fer :
- Ferritinémie :
- Bilan biochimique :
- Complications liées à la pathologie :
  - Osseuses :
  - Cardiaques :
  - Biliaires :
  - Endocriniennes :
  - Hépatiques :
- RAI:
- TCD :
- Spécificité des Allo-anticorps développés :



**Annexe 4 :** Les fréquences antigéniques dans le système ABO.

Antigènes	Fréquence Caucasiens	Fréquence Noirs	Fréquence Asiatiques	Fréquence Algériens
<b>A</b>	47 %	31 %	32 %	38 %
<b>B</b>	13 %	24 %	30 %	23 %

**Annexe 5 :** Les fréquences antigéniques dans le système Rh.

Antigènes	Fréquence Caucasiens	Fréquence Noirs	Fréquence Asiatiques	Fréquence Algériens
<b>RH1 (D)</b>	85 %	92 %	99 %	93 %
<b>RH2 (C)</b>	68 %	27 %	93 %	68 %
<b>RH3 (E)</b>	29 %	22 %	39 %	18 %
<b>RH4 (c)</b>	80 %	96 %	47 %	81 %
<b>RH5 (e)</b>	98 %	98 %	96 %	99 %

**Annexe 6 :** Les fréquences antigéniques dans le système Kell.

Antigènes	Fréquence Caucasiens	Fréquence Noirs	Fréquence Asiatiques	Fréquence Algériens
<b>K</b>	09 %	02 %	25 %	09,7 %
<b>k</b>	~ 100 %	~100 %	~ 100 %	99,9 %

**Annexe 7 :** Les fréquences antigéniques dans le système Duffy.

Antigènes	Fréquence Caucasiens	Fréquence Noirs	Fréquence Asiatiques	Fréquence Algériens
<b>Fy<sup>a</sup>(FY1)</b>	66 %	10 %	99 %	47 %
<b>Fy<sup>b</sup>(FY2)</b>	83 %	23 %	18.5 %	72 %

**Annexe 8 :** Les fréquences antigéniques dans le système Kidd.

Antigènes	Fréquence Caucasiens	Fréquence Noirs	Fréquence Asiatiques	Fréquence Algériens
<b>Jk<sup>a</sup>(JK1)</b>	77 %	92 %	73 %	81 %
<b>Jk<sup>b</sup>(JK 2)</b>	74 %	49 %	76 %	66 %

**Annexe 9 :** Les fréquences antigéniques dans le système MNS.

<b>Antigènes</b>	<b>Fréquence Caucasiens</b>	<b>Fréquence Noirs</b>	<b>Fréquence Algériens</b>
<b>M</b>	78 %	74 %	76 %
<b>N</b>	72 %	75 %	74 %
<b>S</b>	55 %	31 %	47 %
<b>s</b>	89 %	93 %	93 %