

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

FACULTE DE MEDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :
LA SURVEILLANCE IMMUNO-HEMATOLOGIQUE DES
FEMMES ENCEINTES

Présenté par : NAIMI Sarah et MEDJAHDI Fatima

Soutenu le 19/06/2016.

Le Jury

Président :

Professeur. TAOULI-ALLAL. Katia

Membres :

Professeur. BENHABIB. Riad

Docteur. BOUKENKOUL. Wafa

Docteur. DEHRI. Fethi

Encadreur :

Docteur. ADDA. Fatima

Louange est à ALLAH, le Donateur Suprême et le Bienfaiteur glorifié, qui m'a aidé à accomplir cet humble travail et à le mener à bon terme. Ce travail n'aurait pas pu s'accomplir sans Son agrément et Sa Miséricorde.

Remerciements

Nous remercions le bon dieu tout puissant, qui nous a tracé le chemin de notre vie, avec lequel nous avons pu réaliser cette modeste tâche.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à la directrice de ce mémoire, notre encadreur DR.F.ADDA, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous tenons aussi à remercier vivement le chef service de l'hémobiologie et banque du sang le professeur K.ALLAL TAOULI qui a accepté de nous accueillir en stage au sein du service et donner les moyens pour mener à bien nos travaux qui de plus nous a fait l'honneur de présider le Jury de cette thèse.

Nous voudrions remercier également tout le personnel du service de l'hémobiologie et banque du sang pour sa gentillesse et son soutien notamment Melle.F.CHIRIFI, Mr. N.KADRI, Mr. M.RAMDAOUI et aussi bien par les discussions que nous avons eu la chance d'avoir avec eux, leurs suggestions ou contributions.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté à nous rencontrer et répondre à nos questions durant nos recherches.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail comme un témoignage d'affection, de respect et d'admiration:

À mes très chers parents,

Pour tout l'amour dont vous m'avez entouré, pour tout ce que vous avez fait pour moi, Je ferai de mon mieux pour rester un sujet de fierté à vos yeux avec l'espoir de ne jamais vous décevoir. Que ce modeste travail, soit l'exaucement de vos vœux tant formulés et de vos prières quotidiennes.

À mes frères et mes sœurs,

Pour leurs patiences et leurs soutiens qu'ils n'ont cessés d'apporter au cours de ma formation.

À tous mes professeurs,

Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.

À tous mes amis et mes collègues,

Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.

À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

MEDJAHDI Fatima

A mes parents

Je remercie mes très chers parents, qui m'ont toujours apporté le meilleur, vous avez su me guider et me conseiller tout au long de mon parcours, « Vous avez tout sacrifié pour moi n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière. Que ce travail soit le témoin de votre réussite ».

Je remercie mon chère frère Yacine, mes chères sœurs Leila, Rania et Racha pour leur encouragement et ma nièce Alaa que je l'adore.

A ma chère amie : Khadîdja

A tous les membres de ma famille.

A mes amies et collègues de ma promotion.

je remercie tous mes Amies que j'aime : Zeyneb, Wafaa, Samira, Halima , Meriem pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur encouragement.

Puisse dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent

A tous ceux que j'ai pu oublier, sans le vouloir

NAIMI Sarah

« Les découvertes sont rares, elles sont le fruit d'un long travail, de pénibles méditations elles ne se commandent pas »

Antonie Laurent de LAVOISIER

Liste des figures :

Figure 1 : La cinétique des réponses primaires et secondaires.....	10
Figure 2 : Structure des immunoglobulines humaines.....	22
Figure 3 : schéma représentatif de la technique de RAI sur micro tube.....	43
Figure 4: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon que les femmes possédant déjà de leurs cartes de groupage sanguin ABO-RH1 ou non.....	45
Figure 5: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon que les femmes possèdent déjà leurs cartes de phénotypage RH-KEL1 ou non.....	46
Figure 6: Répartition du phénotypage des femmes enceinte ou ayant accouchées selon leur type du rhésus.....	47
Figure 7 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon leur phénotype restreint.....	47
Figure 8: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 selon le nombre de geste.....	49
Figure 9: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une injection prophylactique anti-D.....	50
Figure 10: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 selon la cause de ne pas avoir d'injection prophylactique anti-D.....	51
Figure 11: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif ou négatif.....	52
Figure 12 : Répartition de la population d'étude selon que la RAI soit réalisée en fonction de l'âge de la grossesse.....	53
Figure 13: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif et le groupage ABO-RH.....	54

Figure 14: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI négatif et le groupage ABO-RH.....	55
Figure 15: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif et le nombre de geste.....	56
Figure 16: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées multipares dont le résultat de RAI positif selon les antécédents transfusionnels et obstétricaux.....	57
Figure 17: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI.....	58
Figure 18: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif ou négatif sans prophylaxie anti-D positif ou négatif avec prophylaxie anti-D.....	59

Liste des tableaux

Tableau I : Phénotype courant du système ABO.....	14
Tableau II : Tableau des 86 antigènes érythrocytaires impliqués dans la genèse d'une MHPN.....	18
Tableau III : Anticorps naturels sans risque de maladie hémolytique fœtale ou néonatale...20	
Tableau IV : Anticorps immuns avec risque d'hémolyse in utero.....	21
Tableau V : Allo anticorps et risque de maladie hémolytique.....	23
Tableau VI : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.....	25
Tableau VII : Calendrier des recherches d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI).....	29
Tableau VIII : Signification du taux des anticorps (d'après Brossard).....	31
Tableau IX : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est positive selon le type d'anticorps.....	60

Liste des abréviations

Ac : anticorps.

AGH : anti globuline humaine

AIFME : allo immunisation fœto-maternelle érythrocytaire.

Ag : Antigènes.

BFI : basse force ionique.

CGR : concentrés de globules rouges.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.

CNRHP: Centre national de référence en hématologie périnatale.

Ctl: control.

DARC: Duffy antigen receptor for chemokines.

HFM: hémorragie fœto-maternelle.

HLA: human leukocyte antigens.

IgG : Immunoglobuline G.

IFM : incompatibilité fœto-maternelle.

INSP : l'Institut national de santé publique.

MHNN : la maladie hémolytique du nouveau-né.

MHPN : la maladie hémolytique poste natal.

RH : rhésus.

RH:1 : Rhésus positif.

RH :-1 : Rhésus négatif.

RPC : Polymérase Chain Réaction.

RAI : recherche d'agglutinine irrégulière.

SA : Semaine d'aménorrhée.

SNP: single nucléotide polymorphism.

TIA : test indirect à l'anti globuline.

TCI : test de Coombs indirect.

Sommaire

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux	iii
Liste des abréviations.....	iv
Introduction	1
Rappels bibliographique	4
L’allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle	5
I. Définition de l’allo-immunisation fœto-maternelle.....	5
II. Historique.....	5
III. Epidémiologie.....	7
IV. Physiopathologie de l’allo immunisation fœto-maternelle.....	8
V. Surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes.....	27
VI. Prophylaxie.....	33
Étude pratique	36
1. Objectifs.....	37
2. Cadre d’étude.....	37
3. Matériel et méthodes.....	38
4. Résultats et interprétations.....	44
6. Discussion.....	60
Conclusion	68
Annexes	70

INTRODUCTION

La grossesse est longtemps apparue comme une énigme immunologique. On peut en effet considérer le fœtus comme une greffe semi-incompatible puisque ses cellules portent pour moitié les antigènes de la mère et pour moitié ceux du père, ces derniers pouvant être reconnus comme étrangers par le système immunitaire maternel. Le statut immunologique du fœtus est donc très particulier. Depuis peu, on commence à comprendre quels mécanismes le protègent contre le système de défense de la mère.

Il est clairement démontré que l'utérus n'est pas un site immunologiquement neutre, préservé des cellules immunitaires maternelles. En effet, des contacts étroits entre les cellules embryonnaires et le système immunitaire maternel s'établissent très précocement dès la quatrième semaine de gestation. Le système immunitaire maternel produit des anticorps dirigés contre des allo-antigènes fœtaux et notamment les antigènes érythrocytaires hérités du père dit incompatibilité fœto-maternelle (IFM).

L'incompatibilité fœto-maternelle anti érythrocytaire peut résulter de : l'immunisation contre les autres antigènes du système RH dont le plus fréquent est l'immunisation contre l'antigène D, les grossesses incompatibles dans le système ABO et/ou l'immunisation contre les antigènes des autres systèmes : KEL, Duffy, Kidd...etc. est plus rarement en cause.

Une bonne surveillance des patientes enceintes permettra de dépister ces grossesses à risque, d'identifier l'IFM et de repérer les enfants les plus atteints pour leur bénéficier des thérapeutiques actuelles très développées (transfusion fœtale in utero ou photothérapie intensive post-natale ou exsanguino-transfusion). [1]

En Algérie, Les services de maternité offerts aux femmes algériennes restent encore trop faibles, notamment dans les zones rurales. Selon l'Institut national de santé publique (INSP) 78,36 % des femmes habitant dans des régions rurales ne subissent aucune forme de suivi pendant leur grossesse. Le taux de suivi prénatal dans les zones enclavées ne dépasse pas les 21.64%, alors qu'à Alger il est de 98,7%, soit quatre fois plus faible. [2]

Malgré les progrès réalisés depuis 1970 en matière de prévention spécifique et de meilleure prise en charge des grossesses à risque, l'allo-immunisation à l'antigène RH1 (anciennement Rhésus D ou RhD) reste très fréquente. En effet, les anticorps anti-RH1 représentent encore à ce jour plus d'un tiers des anticorps immuns dépistés à la suite d'une grossesse. Parallèlement, les allo-immunisations aux autres antigènes que RH1 augmentent. Les antigènes plus souvent concernés : RH4 (c) isolé ou associé à RH3 (E) et KEL1 (Kell) entraînent des répercussions fœtales et néonatales aussi sévères qu'en cas d'incompatibilité à l'antigène RH1.

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire, sa surveillance et sa prévention restent donc un problème d'actualité qui concerne l'ensemble des femmes enceintes quel que soit leur phénotype érythrocytaire. [3]

Les objectifs de notre travail sont donc :

Evaluation du suivi immuno-hématologique des femmes enceinte à Tlemcen.

Mise en place des procédures de surveillance immuno-hématologique et l'étude de la fréquence de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUE

I. Définition de l'allo-immunisation fœto-maternelle

L'allo immunisation fœto-maternelle se définit comme l'ensemble de manifestations pathologiques ayant pour cause l'immunisation de la mère à un antigène présent sur les cellules du sang fœtal : hématies, leucocytes ou plaquettes. L'allo immunisation vis-à-vis de l'antigène D constitué, jusqu'à l'institution de la prévention, le fait majeur dans le domaine considéré, mais d'autres antigènes peuvent être en cause. [4]

II. Historique

La première description de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) remonte à l'antiquité et Hippocrate en serait l'auteur [5]. Ce n'est ensuite qu'au XVII^e siècle que cette maladie sera mieux connue.

II.1. Les premiers signes cliniques décrits

En 1609, Louise BOURGEOIS, sage-femme française, observa chez une femme ayant accouché de jumeaux, la présence d'œdèmes sur l'un d'eux et une jaunisse chez l'autre. Les deux enfants devaient décéder rapidement après leur naissance [6,7].

II.1.1. L'ictère nucléaire

C'est en 1904 que C.G. SCHMORL puis H.J. PFANNENSTIEL firent le lien entre la jaunisse et une hyper bilirubinémie à bilirubine libre. Ils soulevèrent alors le danger de cette hyper bilirubinémie et sa neurotoxicité qui pouvait aller jusqu'à une atteinte cérébrale définitive avec destruction des noyaux gris centraux, d'où son appellation d'ictère nucléaire [8,9].

II.1.2. L'anémie érythroblastique

En 1909, ECKLIN décrit l'« anémie érythroblastique », expression qui désignera la MHNN durant de longues années [10].

Cette anémie se caractérisait au niveau sanguin par un taux d'hémoglobine bas, des réticulocytes en grand nombre, une érythroblastose ainsi qu'une leucocytose modérée.

II.1.3. L'anasarque fœto-placentaire

En 1932, L.K. DIAMOND montra que l'anémie, l'ictère et l'anasarque étaient des symptômes d'une même maladie qu'il appela alors l'érythroblastose fœtale [11].

II.2. Les premières hypothèses

Il faudra attendre le XXème siècle pour que les mécanismes responsables de la maladie hémolytique du nouveau-né soient mieux appréhendés.

➤ En 1892, EHRLICH fut le premier à parler de passage transplacentaire pour certaines substances. Il montra également que ces substances pouvaient provoquer une immunité passive. Cette notion précéda celle de destruction des globules rouges avec régénération secondaire de ces derniers chez la majorité des enfants atteints.

Cependant, on ignorait encore la cause de cette destruction observée dans les années 1930. Ce n'est qu'en 1936 que fut mise en évidence par A. ZACHO une agglutinine irrégulière chez une mère dont le sérum agglutinait les globules rouges de son enfant.

La femme était du groupe sanguin A et suite à une hémorragie grave, elle avait été transfusée par le sang de 3 donneurs de groupe A et avait présenté des signes d'accident hémolytique après la transfusion [12].

III. Épidémiologie

L'incidence clinique des IFME serait de 4 pour 1000 naissances, ce qui est loin d'être rare.

III.1. IFME ABO

L'IFME la plus fréquente est l'IFME ABO. Environ 5 % des nouveau-nés ont un test à l'anti globuline positif relevant d'une IFME ABO et l'ictère hémolytique des IFME est dans plus de 50 % des cas lié à l'incompatibilité ABO. Néanmoins, le risque de manifestations cliniques à type d'ictère hémolytique avec hyper bilirubinémie sévère (dépassant 340 $\mu\text{mol/l}$) en rapport avec une IFME ABO est faible, évalué à 0,5 à 2 pour 1000 naissances. Le rang de grossesse ne semble pas influencer sur la gravité de l'expression clinique des IFME ABO. Sauf exception, l'IFME ABO n'est pas génératrice d'anémie fœtale sévère, même si une anémie des premières 24 heures coïncide souvent avec la sévérité de l'ictère par IFME ABO. Néanmoins,

une forme avec anasarque et anémie fœtale dans un contexte d'incompatibilité O/B a été décrite chez un couple originaire d'Afrique subsaharienne.

III.2. IFME non ABO IFME anti-RH1

Elles arrivent en seconde position de fréquence avec une incidence en France de 0,9 pour 1000 naissances. L'antigène RH1 n'est pas présent sur les globules rouges d'environ 15 % de la population caucasienne occidentale, contre 1 % de la population asiatique (Chine-Japon) et 35 % de la population basque. Les IFME RH1 sont symptomatiques dans 50 % des cas, dont un quart de formes sévères à manifestations anténatales avec anémie fœtale s'exprimant pour la moitié avant 34 SA. Ces chiffres soulignent la rareté de cette pathologie dans sa forme compliquée génératrice d'une méconnaissance du diagnostic par les professionnels de la naissance qui peut avoir des conséquences graves (mort fœtale, ictère nucléaire) souvent évitables. La mise en place dans les années 1970 de l'immunoprophylaxie rhésus du post-partum et ciblée sur les situations à risque d'HFM a réduit l'incidence des IFME RH 1 de 80 %. Les causes des immunisations anti-RH1 résiduelles se répartissent entre les oublis ou mauvaises applications de la prévention pour deux tiers d'entre elles et les immunisations de première grossesse ou encore les « échecs de prévention » pour le tiers restant (données du Centre national de référence en hématologie périnatale [CNRHP]).

III.3. Autres IFME non ABO et non anti-RH1

Elles représentent 0,5 pour 1000 naissances, avec la moitié liée à une IFM RH4 ou RH3. Les IFM anti-KEL1 sont plus rares (l'antigène KEL1 est présent sur les globules rouges de seulement 9 % de la population caucasienne et 2 % de la population africaine). En revanche, les IFME anti-KEL1 non RH1 ont une gravité aussi importante que celle de l'incompatibilité RH1 avec des anémies fœtales très sévères et très précoces, qui plus est de développement imprévisible. Du fait aussi de leur moindre fréquence, elles sont souvent moins bien dépistées, ou découvertes a posteriori sur une anasarque ou une mort fœtale (expérience CNRHP).

III.4. Autres IFME non ABO et non anti-RH1

Elles représentent 0,5 pour 1000 naissances, avec la moitié liée à une IFM RH4 ou RH3. Les IFM anti-KEL1 sont plus rares (l'antigène KEL1 est présent sur les globules rouges de seulement 9 % de la population caucasienne et 2 % de la population africaine). En revanche, les IFME anti-KEL1 non RH1 ont une gravité aussi importante que celle de l'incompatibilité

RH1 avec des anémies fœtales très sévères et très précoces, qui plus est de développement imprévisible. Du fait aussi de leur moindre fréquence, elles sont souvent moins bien dépistées, ou découvertes a posteriori sur une anasarque ou une mort fœtale (expérience CNRHP).

III.5. Anémies fœtales sévères et IFME non ABO

En ce qui concerne les anémies fœtales sévères (nécessitant une transfusion fœtale ou à l'origine d'une anasarque) en rapport avec les IFME, les données rétrospectives (non publiées) les plus récentes du CNRHP (2003-2006) montrent que 85 % des cas sont liés à une IFME de spécificité anti-RH1, 13 % des cas anti-KEL1 et 2 % des cas anti-RH4. Ceci est aussi rapporté dans la littérature, avec une prévalence d'anticorps à impact fœtal autres que anti-RH1 rapporté de 0,15 % à 1,1 %, avec par ordre de fréquence décroissante l'anti-RH3, l'anti-KEL1 et très loin derrière l'anti-RH4. Une atteinte fœtale ou néonatale sévère survient chez 4 % des enfants dont le père est antigène positif pour les IFME KEL1, RH4 et RH3. [13]

IV. Physiopathologie

La maladie hémolytique du nouveau-né reste le prototype d'une affection due à un processus d'allo-immunisation fœto-maternelle aboutissant à la production d'allo-anticorps par la mère contre un antigène de groupe sanguin érythrocytaire présent chez le fœtus et transmis par le père biologique de l'enfant. La compréhension correcte de cette maladie implique une bonne connaissance des différents systèmes de groupe érythrocytaire et de leur mode de transmission génétique.

Les progrès de la biologie moléculaire permettent maintenant de présenter les systèmes de groupes sanguins selon une approche de biologie moléculaire (tableau I).

IV.1. Rappels succincts sur la réponse immunitaire

Le système immunitaire est un système de défense où l'ensemble des réactions tendent à éliminer les substances étrangères d'un organisme. Il existe deux composantes, l'immunité innée et l'immunité adaptative, qui n'opèrent pas de façon totalement indépendante l'une de l'autre. L'immunité innée représente la première ligne de défense rapidement mise en place contre les infections. Cependant, cette composante du système immunitaire n'a pas la capacité d'instaurer une réponse immunitaire spécifique qui préviendrait des récurrences.

L'immunité adaptative est quant à elle hautement spécifique, capable de reconnaître et d'éliminer sélectivement des molécules étrangères. La lenteur de sa mise en place est compensée par la spécificité de sa réponse.

Une autre caractéristique de l'immunité adaptative est sa mémoire immunitaire. En cas d'exposition ultérieure à la même molécule étrangère, sera mise en œuvre une réponse mémoire caractérisée par une réaction plus rapide et plus intense que la première. L'immunité adaptative nécessite une coopération entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène. Les deux populations essentielles de lymphocytes, les lymphocytes T et les lymphocytes B, portent à leur surface des récepteurs d'antigène. L'interaction entre l'anticorps membranaire d'un lymphocyte B et son antigène spécifique induit l'activation et la différenciation de ce lymphocyte B en plasmocyte capable de sécréter une grande quantité d'anticorps. Contrairement aux anticorps membranaires des lymphocytes B, les récepteurs des lymphocytes T ne peuvent reconnaître l'antigène que lorsque ce dernier est lié à des protéines membranaires appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). C'est le phénomène de présentation de l'antigène. Cette présentation antigénique joue un rôle central dans le déclenchement et le maintien d'une réponse immunitaire. Seuls les antigènes correctement présentés par les molécules du CMH pourront induire la cascade d'événements conduisant à l'induction d'une réponse immunitaire. Il existe deux types essentiels de molécules du CMH : les molécules de classe I et les molécules de classe II.

Les molécules CMH de classe I, exprimées à la surface de presque toutes les cellules nucléées, fixent les peptides issus de la dégradation (apprêtement) des antigènes endogènes synthétisés par la cellule cible, afin qu'ils soient présentés aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Les molécules CMH de classe II, exprimées essentiellement sur les cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B. . .), fixent les peptides issus de la dégradation des antigènes exogènes, afin qu'ils soient présentés aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires. La reconnaissance de l'antigène ainsi présenté à un lymphocyte T CD4+ induit son activation en une cellule effectrice sécrétant diverses cytokines. Les cytokines sécrétées vont jouer un rôle important dans l'activation des lymphocytes B, des lymphocytes T cytotoxiques et diverses autres cellules participant à la réponse immunitaire. Enfin, une autre caractéristique essentielle de l'immunité adaptative est la reconnaissance du Soi et du non Soi. [14]

IV.2. Cinétique des anticorps anti-érythrocytaires

La cinétique des réponses primaires et secondaires (apparition et disparition des anticorps) dépend de la structure de l'antigène et de son élimination. La réponse primaire IgM peut être très brève (quelques jours) ou bien, prolongée plusieurs semaines. Elle tend à décroître rapidement.

La synthèse d'IgG atteint son maximum plus tardivement. Lors d'une réponse secondaire, les taux d'IgG décroissent classiquement lentement, après un pic rapide et massif.

Après une réponse secondaire, l'anticorps anti-RH1 type IgG peut persister très longtemps, jusqu'à 38 ans, après stimulation. D'autres anticorps tels que les anticorps anti-JK1(Jka) ne sont plus détectables quelques mois après stimulation. [14]

Ref: UV23 N Glaichenhaus 2007

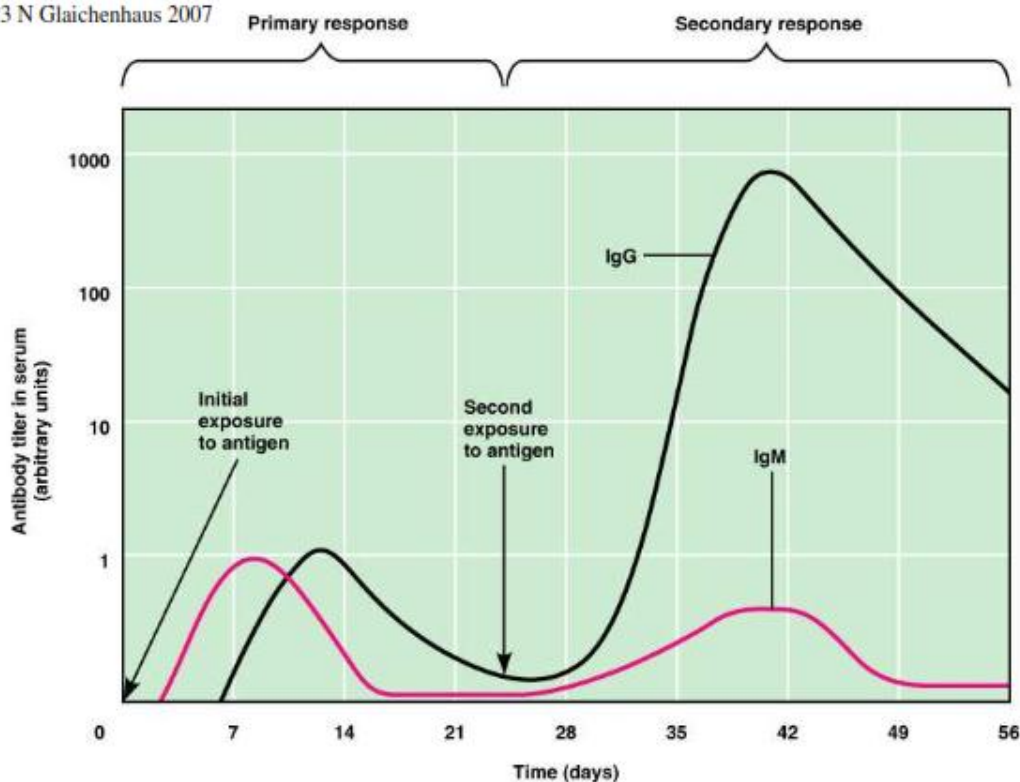


Figure 1 : La cinétique des réponses primaires et secondaires. [21]

IV.3. Facteurs influant sur la réponse anticorps dirigée contre les antigènes érythrocytaires

La réponse immunitaire vis-à-vis d'un même antigène est variable d'un individu à l'autre. De façon générale, les facteurs influant sur la survenue d'une allo-immunisation anti-

érythrocytaire et sur son « étendue » sont de trois types : les facteurs immunologiques classiques (facteurs génétiques, voie d'immunisation, etc.), les facteurs liés au polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin et les autres facteurs.

IV.3.1. Facteurs immunologiques classiques

Les facteurs génétiques influant sur la réponse immunitaire comprennent des gènes liés ou non au CMH. Chez l'homme, le CMH est appelé système HLA (HLA pour *human leukocyte antigens*).

IV.3.1.1. Contrôle génétique

La réponse immunitaire est génétiquement contrôlée. Des gènes n'appartenant pas au CMH modulent aussi cette dernière. En immuno-hématologie, la notion de « répondeur » ou « non répondeur » a été utilisée pour rendre compte de l'absence d'immunisation après l'injection d'allo antigènes érythrocytaires. Là aussi, la plupart des études se rapportent à l'antigène RH1 (D), compte tenu de son importante immunogénicité. Environ 15 % des volontaires sains présentant un phénotype RH:-1 (D-), transfusés avec une grande quantité (= 200 mL) d'hématies de phénotype RH:1 (D+), ne développent pas de réponse anti-RH1 (D) dans les mois suivants. Une persistance de l'absence d'anticorps anti-RH1 (D) est notée chez la moitié de ces sujets, malgré des injections répétées d'hématies RH:1 (D+) [14]. Ces sujets ont été appelés « non répondeurs ». La quantité d'hématies RH:1 (D+) transfusées ne serait pas un facteur déterminant, la notion de sujets « non répondeurs » ayant aussi été décrite pour l'injection d'hématies en petite quantité. En pratique, cette notion de sujet « répondeur » ou « non » ne devrait être utilisée qu'après avoir vérifiés que la durée de vie des hématies RH:1 (D+) transfusées est normale, ou à la suite de plusieurs injections répétées d'hématies RH:1 (D+). Il existerait une notion intermédiaire de « mauvais répondeurs » correspondant aux sujets ayant développé une réponse anti-RH1 (D), mais longtemps après l'injection répétée d'hématies RH:1 (D+), et/ou correspondant aux sujets développant une réponse anti-RH1 (D) en faible quantité, sans augmentation du titre après une nouvelle stimulation. Au total, la réponse immunitaire contre l'antigène RH1 (D) serait génétiquement déterminée. Il n'existe pas de différence significative entre les typages HLA des sujets « bons répondeurs » contre l'antigène RH1(D) et « mauvais répondeurs », d'où l'hypothèse d'un contrôle génétique de la réponse anti-RH1 (D) en dehors du système HLA.

IV.3.1.2. Système HLA et immunisation anti-érythrocytaire

Une des caractéristiques du système HLA est son polymorphisme. La principale fonction des molécules HLA est la présentation des antigènes peptidiques aux lymphocytes T. D'une manière générale, les molécules HLA de classe II présentent des antigènes exogènes aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires. Ces molécules HLA de classe II sont formées d'une chaîne α et d'une chaîne β . Seule une bonne interaction entre le peptide et la cavité formée par les chaînes α et β va permettre la présentation de ce peptide au lymphocyte T CD4+. L'activation des lymphocytes T CD4+ enclenche une coopération cellulaire avec les lymphocytes B pour la production d'anticorps spécifique du peptide présenté. Les chaînes α et β formant les molécules HLA de type II sont codées par les gènes HLA de classe II, regroupés en trois principales sous-régions, *DR*, *DP*, et *DQ*. Pour chaque locus, *DR*, *DP*, et *DQ*, un gène *A1* et un gène *B1* codent les chaînes α et β correspondantes. Au locus *DR*, trois autres gènes, *DRB3*, *DRB4*, et *DRB5*, codent une chaîne β ($\beta3$, $\beta4$ ou $\beta5$) qui s'associe à la chaîne α pour former une deuxième molécule HLA-DR. Les gènes de classe II fonctionnels sont les gènes *DRA*, *DRB1*, *DRB3*, *DRB4*, *DRB5*, *DQA1*, *DQB1*, *DPA1* et *DPB1*. Il existe un grand nombre d'allèles *DRB1*. Plusieurs études ont montré qu'il existait une surreprésentation de certains allèles *DRB1* chez les patients présentant une allo-immunisation anti-érythrocytaire. Chez les patients immunisés contre l'antigène JK1, la fréquence des allèles *DRB1*01* et *DRB1*02* était supérieure à celle attendue dans une population caucasienne témoin. Par la suite, d'autres études ont montré une fréquence supérieure des allèles *DRB1*11* et *DRB1*13* chez les patients immunisés vis-à-vis de l'antigène KEL1, et une fréquence supérieure allèles *DRB1*04* et *DRB1*1501* chez les patients immunisés vis-à-vis de l'antigène FY1 par rapport à celle attendue dans une population européenne. L'ensemble de ces études suggère que l'induction d'une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes érythrocytaires KEL1, FY1 et JK1 dépend de la présentation peptidique par les molécules HLA-DR.

IV.3.1.3. Voie d'immunisation

Le risque d'allo-immunisation diffère selon que l'introduction d'antigènes érythrocytaires extérieurs à l'organisme se fait par le biais de la transfusion ou d'une grossesse. L'allo-immunisation fœto-maternelle est, unidirectionnelle, elle implique (uniquement) les antigènes érythrocytaires codés par les haplotypes du père. Le risque particulier de l'allo-immunisation fœto-maternelle est lié au possible contact répété avec un même antigène, alors que l'allo-

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

De façon générale, le risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire d'une femme enceinte contre un antigène « incompatible » présent à la surface des hématies du fœtus est moins important que le risque encouru par cette femme entrant en contact avec le même antigène « incompatible », mais apporté par le biais des unités de sang. Il a été montré que le risque d'allo-immunisation fœto-maternelle était étroitement corrélé à la quantité d'hématies fœtales présentes lors de l'accouchement dans le sang de la mère.

IV.3.1.4. Dose antigénique

La dose antigénique est un facteur classique intervenant dans l'induction d'une réponse immunitaire.

IV.3.1.5. Fréquence de l'immunisation

Le nombre d'expositions à l'antigène fait partie des facteurs contrôlant la réponse immunitaire.

IV.3.1.6. Allo-immunisation multiple

Compte tenu de l'importance du polymorphisme des systèmes de groupe sanguin, du nombre d'épitopes définissant un antigène érythrocytaire, il est licite de penser que le risque induit par la transfusion de multiples unités de pourrait correspondre à la somme de l'immunisation vis-à-vis d'un certain nombre de systèmes de groupe sanguin.

IV.3.2. Facteurs liés au polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin

Influence de l'incompatibilité ABO sur l'immunisation anti-RH1 (D)

L'influence de l'incompatibilité ABO dans la protection de l'immunisation primaire anti-RH1 a été mise en évidence à partir de l'analyse du groupe ABO des parents ayant eu un enfant atteint de maladie hémolytique du nouveau-né. La fréquence de l'immunisation était significativement différente chez les femmes dont le fœtus était compatible pour le groupe ABO par rapport à la fréquence d'immunisation observée chez les femmes dont le fœtus était ABO incompatible (10 % contre 1 %). La séquestration splénique des hématies fœtales ABO incompatibles opsonisées par les anticorps naturels ABO éviterait le contact de l'antigène

RH1 avec les cellules compétentes du système immunitaire. L'incompatibilité ABO protégerait aussi contre l'immunisation vis-à-vis de l'antigène RH4 et d'autres antigènes érythrocytaires dans le cadre de la maladie hémolytique du nouveau-né. [14]

IV.4. Antigènes érythrocytaires concernés

Parmi les 250 groupes sanguins répertoriés, environ 100 ont été impliqués dans les IFM. À côté des antigènes privés (présents seulement chez quelques familles) ou publics (absents chez moins de deux sujets sur 1 000), les antigènes le plus fréquemment « symptomatiques » sont ceux de fréquence moyenne (10 % à 90 %) au sein des systèmes ABO, Rhésus, KEL, Duffy, Kidd et MNS. Les antigènes des quatre systèmes (ABO, lewis, P, H) sont des antigènes « rapportés » : carbohydrates générés par des glycosyl transférases exprimés tard pendant la grossesse (avec antigènes P et lewis non retrouvés chez le fœtus) et aussi sur d'autres cellules que les hématies. En revanche, les autres antigènes cités sont des antigènes intégraux : produits directs des gènes des protéines membranaires. Ils sont spécifique des hématies et exprimés pleinement dès la vie embryonnaire (RH1, RH4, RH3, KEL1, etc.).

IV.4.1. Le système ABO

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

Il est défini par la présence ou non des antigènes A et B sur les hématies, leucocytes, plaquettes mais aussi sur la plupart des tissus et dans les sécrétions.

Dans le système ABO, les sujets possèdent des anticorps réguliers naturels dirigés contre l'antigène qu'ils n'expriment pas. Ils existent en dehors de toute stimulation fœto-maternelle ou transfusionnelle et n'ont aucune incidence fœtale. [15]

Tableau I : Phénotype courant du système ABO [16]

Phénotype	Génotype	Antigène	Anticorps	Fréquence
A	A/A ou A/O	A	Anti B	45%
B	B/B ou B/O	B	AntiA	9%
AB	A/B	A et B	Absence d'anticorps	3%

O	O/O	Absence d'antigène	Anti A et Anti B	43%
---	-----	--------------------	------------------	-----

IV.4.2. Le système RH

Ce système est constitué de deux gènes contigus RHD et RHCE présents sur le chromosome 1. Chaque gène comporte 10 exons. Les mutations ponctuelles (single nucléotide polymorphisme : SNP), les délétions et les recombinaisons au sein du même gène ou entre les deux gènes au cours de l'évolution ont créé un très important polymorphisme. On compte à ce jour 49 antigènes (RH1 à RH 56) dont seulement 23 ont été impliqués dans des maladies hémolytiques du nouveau-né et plus de deux cents variantes génétiques. Le gène RHD code pour la protéine D (RH1) qui confère le groupe RhD positif (RH : 1) au sujet qui la possède. Les individus ne possédant pas le gène RHD sont donc RhD négatif (RH : -1). Le second gène RHCE porte les antigènes C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) en formant quatre combinaisons CE, Ce, E, ce. Les protéines synthétisées sont transmembranaires et comportent 6 domaines extra-membranaires. La combinaison des allèles des deux gènes détermine l'existence de 8 haplotypes nommés selon la notation de Fischer-Race et celle de Wiener :

$$DCe = R^1 \quad dCe = r'$$

$$DcE = R^2 \quad dcE = r''$$

$$DCE = R^Z \quad dCE = r^y$$

$$Dce = R^0 \quad dce = r$$

La combinaison de ces 8 haplotypes deux à deux constitue 36 phénotypes classiques dont seulement 7 sont fréquemment rencontrés :

$$R^1r, \quad \text{ou } D^+ C^+ E^- c^+ e^+ \quad \text{ou RH : 1, 2,-3, 4,5}$$

$$R^1R^1 \quad \text{ou } D^+ C^+ E^- c^- e^+ \quad \text{ou RH : 1, 2,-3,-4,5}$$

$$rr, \quad \text{ou } D^- C^- E^- c^+ e^+ \quad \text{ou RH : -1,-2,-3, 4,5}$$

$$R^1R^2 \quad \text{ou } D^+ C^+ E^+ c^+ e^+ \quad \text{ou RH : 1, 2, 3, 4,5}$$

$$R^2r, \quad \text{ou } D^+ C^- E^+ c^+ e^+ \quad \text{ou RH : 1,-2, 3, 4,5}$$

R^2R^2 ou D+ C- E+ c+ e- ou RH : 1,-2, 3, 4,-5

R^0r ou D+ C- E- c+ e+ ou RH : 1,-2,-3, 4,5

Les progrès de la biologie moléculaire sont fondamentaux pour permettre de déterminer le patrimoine génétique du père vis à-vis de l'antigène D (homozygote ou hétérozygote) et de connaître maintenant le groupe du fœtus grâce à la recherche de son génotype RH1 par l'analyse de l'ADN fœtal dans le plasma de la mère dès la 10^e semaine de gestation. Ces données biologiques permettent d'apporter les conseils adaptés à un couple dont la femme présente des anticorps anti-D. Ces antigènes du système RH sont complètement développés à la naissance. Les anticorps anti-RH sont les plus fréquents des anticorps irréguliers et ce sont le plus souvent des IgG. Les anticorps les plus couramment détectés sont les anti-D puis les anti-E et les anti-c, alors que les anti-C et les anti-e sont rares. En fait, si le modèle décrit ci-dessus est suffisant pour la pratique courante, le système est beaucoup plus complexe. Il existe :

- des variantes des cinq facteurs initiaux, par exemple les facteurs RH8 (Cw), RH9 (Cx) RH11 (Ew) rare, e⁸ (RH5 faible) qui n'est fréquent que chez les Noirs. Le phénotype D faible (ancien D) correspond à une expression affaiblie de la molécule D à la surface des érythrocytes.

- des facteurs « composés », résultat de mutations ponctuelles du gène RHCE, modifient la conformation de la molécule et génèrent des coproduits des antigènes Cc et Ee. Le facteur composé n'est produit que si les deux antigènes sont adjacents sur la molécule RHCE et il est reconnu par un anticorps spécifique. Les 2 facteurs composés les plus fréquemment rencontrés sont le facteur RH6 (ce) et le facteur RH7 (Ce).

- les études de biologie moléculaire ont montré la présence d'un pseudo gène non fonctionnel RHD fréquent dans la population africaine. Dans cette population, de nombreux sujets groupés RH :-1 possèdent en fait ce gène RHD.

IV.4.3. Le système KEL

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 7. Il comporte 19 exons dont les variantes nucléotiques uniques (SNP) sont à l'origine des 27 antigènes du système KEL. Ce gène produit une métalloendopeptidase (CD238) dont la partie extra-membranaire porte les variantes alléliques générant 27 antigènes différents (KEL 1 à KEL 27) dont les deux

principaux sont les antigènes KEL1 (K = Kell) et KEL2 (k = Cellano) antithétiques. Ces deux antigènes déterminent trois phénotypes : KK (KEL : 1-2), Kk (KEL : 1,2) et kk (KEL : -1,2). Les sujets K⁺ (KK ou Kk) représentent 9 % de la population algérienne et les sujets K⁻ (kk) en représentent 91 %. Il existe d'autres couples d'allèles que K et k, également antithétiques, tels que : KEL3 (Kpa) et KEL4 (Kpb), KEL6 (Jsa) et KEL7 (Jsb) et KEL17 (Wka) et KEL11 (coté). Comme dans de nombreux systèmes de groupe, il existe un phénotype silencieux qui est dépourvu de tous les antigènes précédents. Ces antigènes sont complètement développés à la naissance. Les anticorps sont le plus souvent immuns et de type IgG.

IV.4.4. Le système Duffy

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 1. Il comporte 2 exons dont les 3 sites de variantes nucléotiques uniques (SNP) sont à l'origine des 6 antigènes du système Duffy (FY1 à FY6). Il s'agit d'un système à deux allèles principaux : FY1 (Fya) et FY2 (Fyb) entraînant l'observation de trois phénotypes principaux : Fy(a+b) (FY :1,2) ; Fy(a-b+) (FY :-1,2) et Fy(a+b-) (FY:1,-2). Chez les Africains, un quatrième phénotype est le plus commun Fy(a-b-) (FY :-1,-2) dû à l'existence d'un troisième allèle Fy silencieux. Les porteurs de ce phénotype peuvent posséder un anticorps anti-Fy3 qui reconnaît une structure commune aux antigènes Fya et Fyb : « total Fy ». La molécule Duffy (CD234) est un récepteur pour les chemokines dénommées DARC (Duffy antigen receptor for chemokines). Ces antigènes sont parfaitement développés à la naissance et les anticorps anti-Duffy sont immuns et de nature IgG.

IV.4.5. Système Kidd

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 18. Il comporte 11 exons dont les variantes nucléotiques uniques (SNP) sont à l'origine des 2 antigènes du système Kidd : JK1 et JK2. Il existe donc deux allèles JK1 (Jka) et JK2 (Jkb) responsables de trois phénotypes courants : Jk(a+b+) (JK : 1,2), Jk(a-b+) (JK : -1,2) et Jk(a+b-) (JK : 1,-2). Des mutations rares aboutissent à la non expression des antigènes JK1 et JK2 chez quelques sujets porteurs du phénotype silencieux Jk(a-b-) (JK : -1,-2) susceptibles d'acquérir par immunisation un anticorps dirigé contre une structure commune à JK1 et JK2 appelée JK3. Ces antigènes sont complètement développés à la naissance et les anticorps sont immuns et de type IgG.

IV.4.6. Système MNSs

Ce système est constitué de deux gènes contigus codant pour les glycophorines A et B, le gène GYPA et le gène GYPB sont présents sur le chromosome 4. Le gène GYPA comporte 7 exons et celui de GYPB en comporte 6. Les mutations ponctuelles (SNP), les délétions et les recombinaisons au sein du même gène ou entre les deux gènes au cours de l'évolution ont créé un très important polymorphisme. On compte à ce jour 43 antigènes (MNS1 à MNS 43) dont seulement 16 ont été impliqués dans des maladies hémolytiques du nouveau-né. Les allèles MNS1 (M) et MNS2 (N) sont codominants et portés par la GYPA alors que les allèles MNS3 (S) et MNS4 (s) sont portés par la GYPB. Ces antigènes sont bien développés à la naissance. Les anticorps anti-MNS1 (anti-M) et anti-MNS2 (anti-N) sont généralement des anticorps naturels de type IgM (ils peuvent parfois avoir un caractère immun) alors que les anticorps anti-MNS3 (anti-S) et anti-MNS4 (anti-s) sont immuns et de type IgG. [17]

Tableau II : Tableau des 86 antigènes érythrocytaires impliqués dans la genèse d'une MHPN. [18]

Systèmes de groupe	Antigènes rapportés selon la nomenclature internationale de l'ISBT.			
	Série 900 = antigènes de grande fréquence, série 700 = antigènes de fréquence faible.			
	MHPN grave	MHPN rarement grave	MHPN habituellement peu grave	Absence de MHPN
RH	RH1 = D, RH4 = c	RH : 2, 3, 6, 7, 8, 11, 12, 17, 18, 29, 30, 32, 36, 37, 40, 42, 46, 48, 49	RH: 3, 5, 6, 9, 23, 29, 45, LOCR	
MNSs		MNS : 1, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 28, 35	MNS : 1, 3, 4, 5, 14, 24	MNS : 2
KEL	KEL1 = K	KEL : 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 22	KEL : 5, 6, 11	KEL : 23, 24
Lutheran			LU : 1, 2	
Duffy		FY : 1	FY : 2, 3	
Kidd		JK : 1	JK : 2, 3	

Lewis				LE : 1,2
Autres		DI : 1, 3, Rd, CO : 1, 3 Collection 211 (901001), 901016 700005, 700045, 700047, 700049, 700054,	DI : 2, Sc3, CO3, PP1Pk GE : 2, 3, 6 901002, 901003, 901005 700043, 700044	P1, DI : 4, Sc1, Sc2, CROM, KN, CH/RG, JMH, I, LW, DO, HLA Bga, Bgb, Bgc

IV.5. Les anticorps anti érythrocytaires

Les anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin résultent pour la plupart d'une « hétéro-immunisation » anti-A ou anti-B, ou d'une allo-immunisation secondaire à l'exposition au marqueur antigénique « étranger », non présent sur ses propres globules rouges à l'occasion d'une transfusion ou d'une hémorragie fœto-maternelle (HFM) (anti-RH1, anti-RH4, anti-KEL1, etc.), souvent occulte. Certains (anti-MNS1, anti-RH3, anti-RH8, etc.) peuvent être d'origine naturelle. La fréquence des anticorps anti érythrocytaires détectés chez les femmes enceintes est importante : entre 11 % (1993) et 15 % (1995). Deux types d'anticorps sont concernés : les anticorps naturels et les anticorps immuns.

IV.5.1. Les anticorps naturels (Figure 2)

Leur principale caractéristique est leur préexistence en dehors de toute stimulation fœto-maternelle ou transfusionnelle; représentant 35 % des anticorps dépistés, ils n'ont aucune incidence fœtale, mais ils sont dangereux pour la mère dès la première transfusion s'ils sont actifs à +37 °C.

IV.5.1.1. Anticorps naturels sans risque de maladie hémolytique fœtale ou néonatale

Anti-Lewis (anti-LE1, anti-LE2...) 90 %, Anti-H 5 %, Anti-P1 5 %.

Tableau III : Anticorps naturels sans risque de maladie hémolytique fœtale ou néonatale [18].

Anticorps	Antigènes
IgM incapables de franchir la barrière placentaire	Absents (Lewis1, Lewis2) ou Mal développés (H, P1) chez le fœtus

(Leur titrage est inutile mais la RAI doit être reprogrammée régulièrement).

IV.5.2. Les anticorps immuns (Figure 2)

Leur principale caractéristique est leur synthèse en réponse à l'introduction d'un antigène étranger par différentes voies : transfusions, grossesses., etc ; représentant 65 % des anticorps dépistés, ils sont *toujours* actifs à +37 °C, *toujours* capables de traverser activement le placenta : ils sont donc *toujours* potentiellement nocifs pour le fœtus si celui-ci possède l'antigène correspondant, *toujours* dangereux chez la mère, le fœtus et le nouveau-né jusqu'à l'âge de trois mois dans un contexte transfusionnel.

IV.5.2.1. Anticorps immuns avec risque d'hémolyse in utero (Tableau IV)

- Anti-D (RH1) 37 % (l'anticorps anti-D, isolé ou associé à l'anti-C ou l'anti-E est encore l'anticorps le plus fréquemment rencontré).
- Anti-c (RH4), Anti-E (RH3) 37 % (ils peuvent entraîner des maladies fœtales gravissimes, en particulier l'anti-c).
- Anti-C (RH2), Anti-Cw (RH8), Anti-e (RH5) ; Anti-Kell (KEL1) 15 % (il peut susciter des IFM aussi graves que celles provoquées par l'anti-D).
- Anti-Duffy (FY1, FY2...), Anti-Kidd (JK1, JK2...), Anti-M (MNS1) 11 %.
- Antiprivé, antipublic (ils méritent d'autant plus d'être détectés avant l'accouchement que certains d'entre eux posent de sérieux problèmes transfusionnels).

Tableau IV : Anticorps immuns avec risque d'hémolyse in utero. [18]

Anticorps	Antigènes
<p>IgG Toujours capables de franchir la barrière placentaire (transfert précoce des IgG maternelles via le syncytiotrophoblaste vers le compartiment fœtal dès la 10-12^e semaine)</p> <p>Concentration élevée (le taux fœtal d'IgG maternelles ne s'accroît sensiblement qu'à partir de quatre mois [10 % du taux maternel] pour atteindre ou dépasser le taux maternel d'IgG en fin de grossesse)</p> <p>Affinité suffisante pour l'antigène</p>	<p>Pleinement exprimés dès la vie embryonnaire</p>

(Leur titrage est indispensable et la RAI doit être reprogrammée régulièrement).

IV.5.3. Anticorps particuliers

IV.5.3.1. Les auto anticorps

Sans incidence fœtale, ils entraînent cependant des difficultés de groupage et phénotypage sanguins, de recherche et d'identification d'allo anticorps (associés dans 14 % des cas).

IV.5.3.2. Les anticorps anti privés

Ils reconnaissent des antigènes de très faible fréquence (< 1 %), mais l'atteinte éventuelle fœtale peut être modérée ou conduire à une mort in utero. La RAI est négative chez la mère, mais les hématies du nouveau-né, porteuses de l'antigène privé transmis par le père et sensibilisées par l'anticorps anti privé maternel, présentent un test direct à l'anti globuline *positif* : devant tout signe évocateur d'une IFM, il convient de tester le sérum maternel/hématies paternelles.

IV.5.3.3. Les anticorps anti public

Les « receveurs dangereux » dits « public négatif » sont des sujets dépourvus d'un antigène de très grande fréquence qui, de plus, est très immunogène : ils ne peuvent recevoir que leur propre sang ou celui de rares individus possédant un phénotype érythrocytaire strictement identique au leur. Ils peuvent développer des anticorps « anti public » dont on distingue deux types : les *anticorps naturels*, présents dès la naissance, correspondant à l'antigène qui leur fait défaut : IgM et/ou IgG : Ac anti-Tja, anti-H... et les *anticorps immuns*, apparaissant dès la première transfusion ou grossesse incompatible.

Chez la femme enceinte, la présence d'un anticorps « anti public » peut entraîner chez le fœtus une anémie sévère et parfois très précoce. Une collaboration étroite entre le service hospitalier et l'Établissement de transfusion sanguine est nécessaire pour réaliser rapidement une enquête familiale, afin de détecter d'éventuels donateurs de sang bénévoles compatibles dans la fratrie de la femme enceinte : la carte de groupe sanguin de celle-ci doit impérativement mentionner cette particularité.

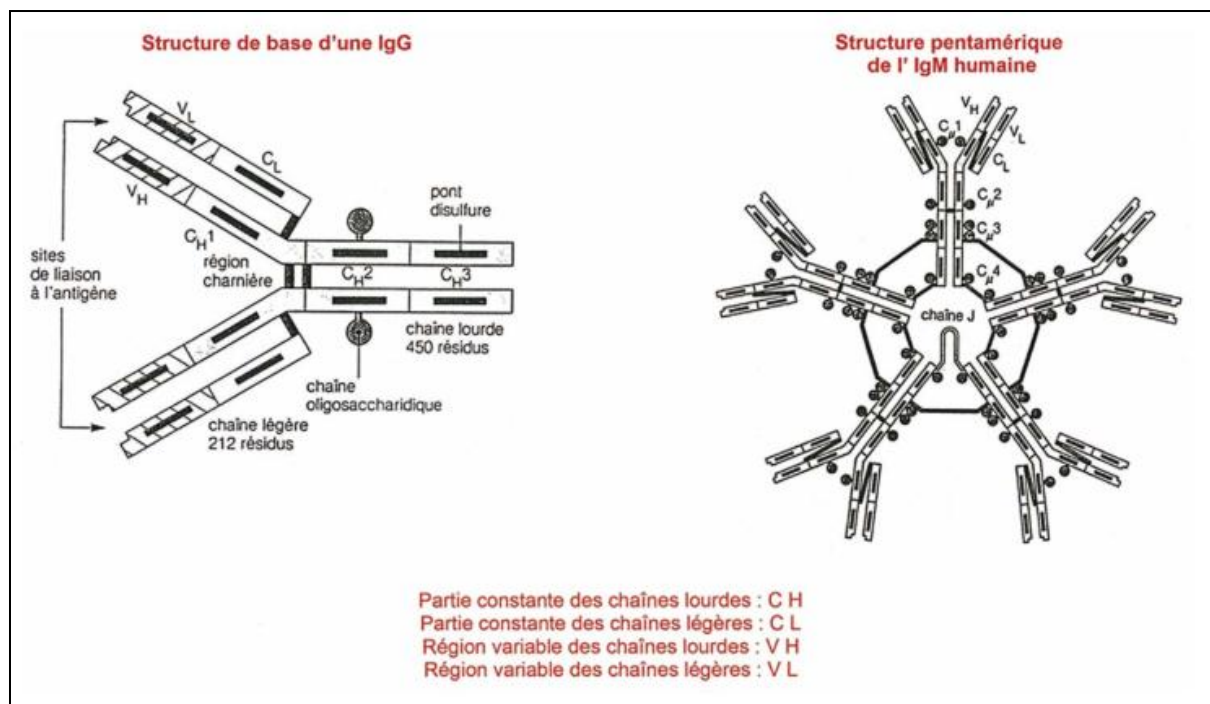


Figure 2 : Structure des immunoglobulines humaines. [18]

IV.6. Expression de la maladie hémolytique

L'expression de la maladie hémolytique chez l'enfant, donc du conflit antigène-anticorps de l'IFME, est conditionnée par :

- la quantité des anticorps dans la circulation maternelle, le flux du transfert fœtal des anticorps associés à l'expression antigénique cible sur les globules rouges fœtaux qui augmentent avec la progression de la gestation ;
- la spécificité antigénique (manifestations fœtales pour RH1, KEL1 et RH4, exceptionnelles avec RH3) mais aussi certaines caractéristiques des anticorps (sous-classe par exemple), et les interactions entre systèmes immunitaires maternel et fœtal.

Tableau V: Allo anticorps et risque de maladie hémolytique. [18]

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	MHNN	Risque d'anémie fœtale <6g/dl (SA : semaine d'aménorrhée)	Incidences des cas symptomatiques (pour 1000 naissances)
Allo anticorps courants				

Anti A	Anti ABO1	Oui	Non	≈ 2
Anti B	Anti ABO2	Oui	Non	≈ 1
Anti c	Anti RH4	Oui	Oui (après 20 SA)	0.1
Anti C	Anti RH2	Oui	Non	< 0.1
Anti Cw	Anti RH8	Oui	Non	< 0.1
Anti D	Anti RH1	Oui	Oui (après 15 SA)	0.8
Anti e	Anti RH5	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Anti E	Anti RH3	Oui	Rare (3 ^{ème} trimestre)	0.1
Anti Fya	Anti FY1	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Anti Fyb	Anti FY2	Oui	Non	< 0.1
Anti G	Anti RH12	Oui	Non	< 0.1
Anti H, HI (sujets A, B, AB)		Non	-	0
Anti JKa	Anti JK1			< 0.1
Anti JKb	Anti JK2			< 0.1
Anti KEL	Anti KEL1	Oui	Oui (après 15 SA)	0.05
Anti Kpa	Anti KEL3	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Anti Lewis	Anti LE1, LE2	Non	-	0
Anti Luthéran	Anti LU1, LU2	Non	-	0
Anti M	Anti MNS1	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Anti N	Anti MNS2	Non	-	0
Anti P1		Non	-	0
Anti S	Anti MNS3	Oui	Non	< 0.1
Anti s	Anti MNS4	Oui	Non	< 0.1
Allo anticorps publics				

Anti U	Anti MNS5	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Anti Publics RH	Anti RH17, 29, 46	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Anti Publics KEL	Anti KEL2, 4, 5, 7	Oui	Exceptionnel	< 0.1
Auto anticorps				
Auto agglutination		Non	-	0
Auto papaïne		Non	-	0

IV.7. Mécanismes de développement d'une immunisation et conséquences

IV.7.1. Circonstances de survenue

Le développement d'anticorps dirigés contre les groupes sanguins chez une femme résulte de deux circonstances principales :

La transfusion et la grossesse sont les principales conditions qui peuvent induire le développement d'anticorps et sont à rechercher à l'interrogatoire. Le développement d'anti-RH1 est possible, même en cas d'immunoprophylaxie à la grossesse précédente, sachant qu'il est souvent difficile rétrospectivement d'affirmer que le traitement a été optimal (délai après l'HFM et adaptation des doses). Toxicomanies ou greffes sont aussi des circonstances d'immunisation érythrocytaire mais restent exceptionnelles.

L'origine transfusionnelle d'une immunisation maternelle est en France très rare du fait de la réglementation transfusionnelle : respect de la phénocompatibilité des concentrés de globules rouges (CGR) sélectionnés en transfusion et choix de produit KEL : -1 pour tout sujet féminin. Ceci est néanmoins possible pour des femmes ayant des antécédents d'hémothérapies ou ayant séjourné à l'étranger où ces règles transfusionnelles sont d'application récente. [19]

IV.7.2. Passage des hématies fœtales (HF) dans la circulation

Une hémorragie fœto-maternelle (HFM) peut survenir dès la 6^{ème} SA et certaines femmes peuvent après une HFM même très faible développer un anti-RH1. Grâce au test de Kleihauer pratiqué régulièrement tout au long de la grossesse chez des femmes porteuses d'un fœtus ABO compatible, il a été montré que l'on pouvait mettre en évidence des HF chez 4% d'entre

elles dès le 1^{er} trimestre, 12 % pendant le 2^{ème}, 45 % durant le 3^{ème} et chez plus de 60% au moment de l'accouchement.

Le volume de l'HFM augmente également à l'approche du terme ; il n'excède pas 1 ml dans 96% des grossesses au 1er et 2ème trimestre. 0.94% des femmes entre 30 et 39 SA ont un volume d'HFM supérieur à 2.5mL, 3% des accouchées supérieur à 5mL. [20]

Les différentes causes de survenue d'HFM sont les suivantes :

Tableau VI : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse. [16]

Au 1 ^{er} trimestre	Aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre
Toute fausse couche ou menace de fausse couche	Interruption médicale de grossesse
Toute interruption de grossesse médicale ou volontaire	Fausse couche tardive
Grossesse molaire	Mort fœtale in utero
Grossesse extra-utérine	Version par manœuvres externes
Métrorragies	Traumatisme abdominal
Prélèvement ovulaire	Placenta prævia, métrorragies
Réduction embryonnaire	Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne
Traumatisme abdominal	Menace d'accouchement prématuré
Cerclage cervical	Prélèvement ovulaire
	Accouchement voie haute ou basse

IV.7.3. Réponse immunitaire primaire

Au cours ou décours d'une grossesse, les anticorps anti érythrocytaires peuvent se développer par activation du système immunitaire maternel, après une première étape de sensibilisation par des hématies fœtales porteuses de caractéristiques paternelles parvenues dans la circulation maternelle. Les premiers anticorps synthétisés sont des immunoglobulines de type M, ne passant pas la barrière placentaire. Leur apparition est lente : rarement avant 4 semaines, souvent entre 8-9 semaines, parfois même après 6 mois. C'est seulement après cette

période de latence qu'apparaîtront les immunoglobulines de type G, plus durables et ayant la capacité de traverser la barrière placentaire. Le risque de développer des anticorps dépend alors de l'importance de l'HFM et de l'immunogénicité de l'antigène, le plus immunogène des antigènes étant l'antigène RH1. À noter que l'hématopoïèse fœtale débute dès 3 semaines de gestation et que l'antigène RH1 a pu être identifié sur la surface des globules rouges dès 38 jours post conceptionnels. La réponse initiale à un antigène étranger est relativement lente (plusieurs semaines). Une nouvelle exposition au même antigène va provoquer une réponse immunitaire rapide en quelques jours. [20]

IV.7.4. Devenir des anticorps déjà formés

Une fois formés, les anticorps anti-érythrocytaires restent présents dans l'organisme maternel. Au cours de toute nouvelle grossesse, les anticorps de type IgG traversent le placenta (après capture par les récepteurs Fc du syncytiotrophoblaste et transcytose) et vont se fixer sur les globules rouges fœtaux incompatibles porteurs de l'antigène correspondant hérité du père. Même si cela ne correspond pas à la physiopathologie classique de la maladie rhésus, une immunisation peut se développer chez une authentique primigeste, ce qui renforce l'importance du respect du calendrier de recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) dans le diagnostic des IFME. [20]

IV.7.5 .Conséquences des anticorps anti-érythrocytaires maternels

Après la traversée du placenta, les anticorps se fixent sur les globules rouges fœtaux porteurs de l'antigène cible qu'ils recouvrent. La présence de l'anticorps fixé sur les hématies fœtales dès le terme de 6 semaines pour les anti-RH1 atteste de la précocité possible du transfert. Le taux fœtal d'IgG va s'accroître progressivement à partir du quatrième mois (10 % du taux maternel) pour atteindre voire dépasser ce taux maternel à terme. Les complexes immuns formés se lient aux récepteurs Fc γ Rn des macrophages fœtaux dans la rate, entraînant leur activation. Une destruction des hématies s'ensuit par phagocytose ou lyse de contact.

L'importance de l'hémolyse croît avec la densité en complexes immuns, mais dépend aussi de la diversité de la région Fc des anticorps (définissant des sous-classes d'IgG) et de la réceptivité des macrophages fœtaux. Une hémolyse modérée se manifeste exclusivement en période néonatale par une hyper bilirubinémie (bilirubine produit de dégradation de l'hème). Le processus a débuté avant la naissance, mais la bilirubine formée est éliminée par la mère via le placenta et l'anémie est compensée par une réticulocytose importante. Une hémolyse

sévère aboutit à une production accrue de globules rouges par le foie et la rate pour compenser la destruction des globules rouges par conflit antigène-anticorps. Cette production accrue inclut des perturbations de la circulation portale avec un œdème placentaire à l'origine de perturbations de la perfusion placentaire et du développement d'une ascite. Une hépatomégalie, un aspect de placenta épaissi, un hydramnios, peuvent être constatés. Enfin, si l'atteinte hépatique progresse, la réduction de production d'albumine va aboutir à une anasarque avec épanchements multiples. L'immunohémolyse se complète parfois d'une inhibition de l'érythropoïèse, particulièrement lors de l'IFM KEL1 : la réticulocytose et l'érythroblastose sanguine étant peu marquées au regard d'une anémie parfois extrême, l'hyper bilirubinémie modérée. [20]

V. Surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte

La surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte a quatre objectifs :

- Dépister l'allo-immunisation ;
- Surveiller son évolution ;
- Assurer la sécurité transfusionnelle ;
- Mettre en œuvre la prophylaxie RH.

Les tests immuno-hématologiques utilisés pour le diagnostic anténatal existent depuis 1940. Pratiqués depuis plus de 60 ans, ils ont bien sûr évolué, mais cependant à eux seuls, ils ne peuvent définir la sévérité d'une maladie hémolytique périnatale éventuelle. Les tests biologiques permettent d'aider les obstétriciens qui détiennent d'autres indicateurs pour prédire l'atteinte fœtale.

V.1. Anamnèse

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

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

V.2. Méthodes diagnostiques non invasives

V.2.1. Le dépistage de l'allo-immunisation

Il convient de respecter les textes réglementaires concernant les prescriptions obligatoires [21,23].

V.2.1.1. Détermination du typage érythrocytaire ABO-RH-KEL1

La détermination des groupes sanguins ABO-RH1 et du phénotype RH-KEL1 au 3^{ème} mois et au 6^{ème} ou 7^{ème} mois de la grossesse.

V.2.1.2. RAI

Le dépistage Tableau VII de l'allo-immunisation dépend du statut immunologique de la mère. Comme le montre le, la RAI doit être programmée à :

- Au moins à deux reprises (premier et sixième ou septième examens prénatals) chez les femmes enceintes de phénotype RH1 et sans antécédent transfusionnel ;
- Au moins à quatre reprises (premier, quatrième, sixième et septième examens prénatals) chez les femmes enceintes de phénotype RH1 avec antécédent transfusionnel et chez les femmes de phénotype RH :-1 ;
- A l'accouchement chez les femmes de phénotype RH :-1 avant l'injection d'«immunoglobuline anti-RH » ;
- Et chez toutes les femmes quel que soit leur phénotype RH en cas de besoin transfusionnel.

La RAI peut désormais être réalisée sur un échantillon de sang prélevé sur anticoagulant et par une seule technique : le test indirect à l'anti globuline (TIA). Elle se déroule toujours en deux temps : le dépistage et l'identification.

En cas de dépistage positif, il faut obligatoirement procéder à l'épreuve d'identification des anticorps anti-érythrocytaires sans attendre l'examen prénatal ultérieur [24]. Elle consiste à déterminer la spécificité des anticorps présents et à vérifier l'absence des antigènes correspondants pour reconnaître les patientes à risque d'IFM. En cas de présence d'anticorps susceptibles d'entraîner des accidents d'IFM, la RAI avec identification et titrage (et dosage pondéral pour les anti-RH) doit être effectuée à des périodes rapprochées de trois à quatre semaines jusqu'à la vingtième SA. Au-delà, un contrôle tous les 15 jours est à envisager.

Dans certains cas d'immunisation sévère, un contrôle fréquent est nécessaire, même avant la vingtième SA, et d'autant plus en fin de grossesse où le rythme peut être hebdomadaire.

Tableau VII : Calendrier des RAI.

Femme enceinte	Date des RAI
Femme RH1 primigeste sans antécédents transfusionnel	Avant la fin du 3 ^{ème} mois Au cours du 8 ^{ème} ou 9 ^{ème} mois
Femme RH1 primigeste avec antécédents transfusionnel	Avant la fin du 3 ^{ème} mois Au cours du 6 ^{ème} mois Au cours du 8 ^{ème} mois Au cours du 9 ^{ème} mois
Femme RH : -1	Avant la fin du 3 ^{ème} mois Au cours du 6 ^{ème} mois Au cours du 8 ^{ème} mois Au cours du 9 ^{ème} mois Avant l'injection d'immunoglobuline anti-RH Dans les huit semaines suivant l'accouchement
Chez toutes les femmes	En cas de besoin transfusionnel
Femme allo-immunisées	RAI régulièrement avec titrage et dosage pondéral (pour les anti-RH)

V.3. La surveillance de l'allo-immunisation

V.3.1. Méthodes d'évaluation du risque hémolytique in utero

Le risque d'hémolyse in utero est estimé par l'étude des antécédents obstétricaux et surtout celle des anticorps dont le titre et la concentration augmentent généralement de façon significative au cours de grossesse, si le fœtus est incompatible. Quelle que soit sa spécificité, tout anticorps IgG de titre supérieur ou égal au 1/16^{ème} ou de concentration supérieure ou égale à 0,7 g/ml (pour les anti-RH) peut entraîner une anémie fœtale. C'est pourquoi, il est indispensable que toute femme enceinte immunisée soit prise en charge dans un service spécialisé dans le diagnostic anténatal et un service d'immuno-hématologie référent en ce domaine d'activité. L'étude des anticorps comporte le titrage en TIA et le dosage pondéral.

V.3.1.1. Le titrage

Le titrage des anticorps est obligatoire pendant la grossesse. Il consiste à tester le plasma ou le sérum ainsi que ses dilutions géométriques de raison 2 vis-à-vis d'hématies possédant l'antigène correspondant à l'anticorps identifiés de façon extemporanée. La technique de référence est le TIA technique tube, en utilisant des hématies natives en solution saline 0,15 M. Cet examen qui doit être pratiqué dès la douzième SA dépend de nombreux paramètres comme les concentrations en anticorps et en antigène, les réactifs et la méthode de lecture et

surtout la constante d'affinité de l'anticorps. Le titrage est de ce fait une méthode insuffisante et peu performante car il ne mesure que la quantité d'anticorps capable de se fixer in vitro sur les hématies-tests (quantité qui dépend de la constante d'affinité) et non pas la quantité totale d'anticorps. Surtout, il est peu reproductible d'un laboratoire à un autre, c'est pourquoi l'évolution du titre doit être estimée dans des conditions très rigoureuses, par rapport à un standard anti-RH1 de titre et concentration connus, en parallèle avec l'échantillon de sang maternel précédent. Néanmoins, le seuil dangereux est fixé au $1/16^{\text{ème}}$ pour les anti-RH1. Quant aux anti-RH4, ils peuvent être dangereux en dépit d'un titre inférieur.

V.3.1.2. Le dosage pondéral

Le dosage pondéral applicable à l'ensemble des anti-RH, permet d'exprimer la concentration en mg/ml de ces anticorps IgG. Il est à réaliser dès la douzième SA pour permettre une approche de la concentration réelle en IgG anti-RH1 (anti-RH4, anti-RH3...) dans le sang maternel. Il s'agit d'une technique d'agglutination automatisée et donc reproductible, où la constante d'affinité intervient peu. Elle consiste en un dosage comparatif par rapport à un standard anti-RH1 et ses dilutions de concentrations connues. Deux variantes techniques « deux temps » et « un temps » sont utilisées :

- Dans la variante « deux temps » l'ensemble des sous classes d'IgG anti-RH est dosé;
- Dans la variante « un temps », il est classique d'observer la destruction des anticorps IgG3 anti-RH. Par contre, elle valorise les anticorps de haute affinité dont la concentration apparente est souvent supérieure à celle obtenue dans la technique « deux temps ».

Le seuil dangereux est de 0,7 mg/ml pour les anti-RH1 et 3 mg/ml pour les anti-RH4 [22].

V.3.1.3. L'association dosage pondéral et titrage

L'association dosage pondéral et titrage des anticorps, permet une meilleure appréciation du risque d'immuno-hémolyse in utero car l'activité fonctionnelle d'un anticorps dépend de sa concentration et de son affinité [25]. A concentration égale, un anticorps ayant un titre puissant entraîne un risque hémolytique majeur in utero, alors qu'un anticorps de titre faible n'entraîne pas de risque anténatal grave (à l'exception de l'anti-RH4). L'association de ces deux examens permet aussi de limiter les gestes invasifs que représentent les ponctions de liquide amniotique et de sang fœtal, de mieux préciser le moment où il faudra les pratiquer et de détecter les réactivations qui se produisent dans environ 50 % des cas de grossesses

incompatibles, et de façon imprévisible quant au moment et à l'intensité. C'est pourquoi ces examens doivent être réalisés dès le début de la grossesse et reprogrammés régulièrement tous les mois jusqu'à la vingtième SA puis tous les 15 jours au-delà, voire toutes les semaines en cas d'immunisation sévère. Le taux des anticorps est relativement bien corrélé au risque hémolytique [27]. Les valeurs de titre et concentration doivent par ailleurs être interprétés par rapport au terme de la grossesse (Tableau VIII).

Tableau VIII : Signification du taux des anticorps (d'après Brossard)

Risque anténatal dés		18SA	24SA	28SA	32SA	36SA
Anti-RH1	Dosage pondéral mg/ml	>4	3	2	1	0.7
Anti-RH4	Dosage pondéral mg/ml	8	6	4	3	2
Anti-RH3	titre	>128	128	64	16	16

V.3.2. Détermination du phénotype paternel

Une allo-immunisation maternelle est sans risque, même si l'anticorps est puissant, si le fœtus est compatible. Il convient donc de déterminer le phénotype du géniteur pour savoir s'il possède l'antigène correspondant et si l'expression de ce dernier est hétérozygote ou homozygote.

V.3.3. Détermination du phénotype du fœtus

En cas d'hétérozygotie paternelle et d'antécédents d'atteinte fœtale sévère, il est possible de recourir à la détermination du phénotype érythrocytaire fœtal. Celle-ci peut être réalisée précocement sur prélèvement de biopsie de trophoblaste avec un risque d'HFM de 50 % ou plus tardivement à partir du sang fœtal. Cependant, la détermination isolée du phénotype à partir du sang fœtal est dangereuse et déconseillée en raison du geste iatrogène que le prélèvement nécessite.

V.3.4. Détermination du génotype du fœtus

V.3.4.1. Méthode invasive

Depuis plus de 13 ans [28], il est possible de pratiquer le génotypage RHD fœtal par PCR sur liquide amniotique à partir de la quatorzième à la quinzième SA. Cette pratique est

relativement sécurisée en raison d'une grande quantité d'ADN et de la présence du gène homologue RHCE utilisé comme témoin interne [29]. L'avantage par rapport au phénotypage est le moins grand risque d'aggravation de l'allo-immunisation mais le risque traumatique que peut provoquer l'amniocentèse persiste. Les génotypes « RH4, RH3, KEL1... » sont également réalisables.

V.3.4.2. Méthode non invasive

La découverte par Lo [30] d'ADN fœtal dans la circulation sanguine maternelle a permis le développement du génotypage RH1 fœtal après extraction et concentration de l'ADN du plasma des femmes enceintes RH :-1 [31,33]. Cet ADN apparaît très précocement et augmente avec l'âge gestationnel (3,4 % au premier trimestre et 6,2 % au troisième trimestre). Le génotypage RH1 fœtal est particulièrement utile pour la prise en charge et la surveillance des patientes RH :-1 immunisées anti-RH1. Sa sensibilité étant excellente au-delà de la quinzième SA, cette méthode permet d'éviter la potentialisation de l'allo-immunisation engendrée par un geste invasif. La technique de choix est l'amplification génique par PCR en temps réel avec des sondes d'hybridations spécifiques.

V.3.5. Mesure de la bilirubinémie

La présence de bilirubine dans le liquide amniotique se traduit par une augmentation de la densité optique à 450 nm (indice de Liley). Le diagramme établi en reportant en abscisse les SA et l'indice de Liley en ordonnée est interprétable désormais à partir de la vingt-deuxième SA.

V.4. Place des tests biologiques dans la surveillance des grossesses

Dans tous les cas, ce sont les méthodes biologiques d'évaluation du risque hémolytique qui permettent de définir le mode de prise en charge de la grossesse qui consiste en :

- Une simple surveillance biologique du titre des anticorps et de la concentration des anti-RH, associée à des méthodes non invasives d'évaluation de l'atteinte hémolytique fœtale : échographie, mouvements fœtaux, rythme cardiaque fœtal et plus récemment le doppler au niveau des artères cérébrales...;
- Une surveillance biologique associée à la mesure de la bilirubinémie après amniocentèse à partir de la dix-huitième SA quand le titre et la concentration excèdent respectivement $1/16^{\text{ème}}$ et 1 mg/ml ;

- Un accouchement provoqué en cas d'atteinte fœtale moyenne ;
- Des transfusions in utero lorsque l'atteinte fœtale est sévère [24].

VI. Prophylaxie

Depuis 2005, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a fait des recommandations pour la pratique clinique de cette prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 de façon à en limiter encore le nombre.

VI.1. Au premier trimestre de grossesse

En cas de facteurs de risque de passage d'hématies fœtales : fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse ou interruption médicamenteuse de grossesse, grossesse extra-utérine, grossesse molaire, métrorragies, choriocentese, amniocentèse, cerclage cervical, réduction embryonnaire, traumatisme abdominal.

Faire : 200 µg de Rhophylac sans recherche d'hématies fœtales (test de Kleihauer, cytométrie en flux).

VI.2. Au second trimestre de grossesse

En cas de facteurs de risque : amniocentèse, métrorragies, cerclage et menace d'accouchement prématuré.

Faire une recherche d'hématies fœtales et injecter au minimum 200 µg de Rhophylac puis adapter selon les résultats de cette recherche.

VI.3. Au troisième trimestre de grossesse

1) Faire une RAI à la 27^e SA (soit dans les 7 jours précédant l'injection).

2) A la 28^e +/- 1 SA, si RAI dépourvue d'anticorps anti-D : injection systématique de 300 µg IV ou IM qui confère protection 12 semaines. Il n'est plus nécessaire de faire une RAI jusqu'à l'accouchement.

3) En cas de facteur de risque d'immunisation, malgré l'injection systématique de 300 µg, il convient de rechercher les hématies fœtales et s'il en existe, d'injecter une dose complémentaire de Rhophylac.

Si la patiente n'a pas reçu d'injection à 28 SA, alors il faut faire une RAI au 8e mois et faire la prophylaxie ciblée comme au 2e trimestre en fonction des facteurs de risques.

VI.4. Lors de l'accouchement

- Réalisation du groupage RH1 de l'enfant sur sang périphérique ou de cordon.
- Si l'enfant est RH : 1 ou D faible (DU), il faut :

- réaliser une recherche des hématies fœtales dans le sang maternel au minimum 30 minutes après la délivrance,

- injecter, au minimum, la dose standard de 200 µg de Rhophylac que le résultat du test de Kleihauer soit négatif ou positif.

En fonction du test de Kleihauer qui s'exprime en nombre d'hématies fœtales (HF) par rapport au nombre d'hématies adultes (HA)

Plusieurs situations particulières sont à signaler :

- une mère RH : -1 porteuse d'anticorps irréguliers autres que anti-D mettant au monde un enfant RH : 1 doit recevoir des gammaglobulines anti-D, si elle n'a pas d'anticorps anti-D ;

- s'il a été administré des gammaglobulines anti-D pendant la grossesse : le test direct à l'anti-globuline (test de Coombs) du nouveau-né peut être positif dans 10 % des cas mais une injection maternelle est cependant nécessaire dans les 72 heures suivant l'accouchement ;

- la prophylaxie est inutile si l'enfant est RH : -1 ou si la mère a déjà des anticorps anti-D ;

- l'injection d'immunoglobulines poly clonales anti-D à la 28e SA peut donner de fausses positivités pour des sérologies virales ou bactériennes par apport passif d'anticorps ;

- problème de la RAI chez la femme RH : -1 ayant reçu des gammaglobulines anti-D pendant la grossesse : trouvée positive au dépistage, elle nécessite une identification ; mais, en cas d'urgence vitale, la transfusion se fera avec des CGR O D-C-E-et K- (éventuellement sans attendre le résultat de la RAI et de l'épreuve de compatibilité). Cette situation d'urgence renforce l'importance de la RAI de la 27e SA avant l'injection systématique d'immunoglobuline anti-D de la 28e SA.

VI.5. La prophylaxie des allo-immunisations autres qu'anti-D :

Il n'y a pas à ce jour de traitement préventif adapté à ces situations. La seule prévention consiste en cas de transfusion d'une personne de sexe féminin de moins de 50 ans de respecter le phénotype Rh- KEL1 pour éviter les allo immunisations dans ces deux systèmes qui sont les plus impliqués dans les MHPN [34, 35].

PARTIE PRATIQUE

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

Evaluation du suivi immuno-hématologique des femmes enceintes à Tlemcen.

Mise en place des procédures de surveillance immuno-hématologique et l'étude de la fréquence de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

1.2. Objectif secondaire

Prévention des femmes enceintes ou ayant accouchés contre une allo-immunisation fœto-maternelle.

2. Cadre d'étude

2.1. Lieu d'étude

Les prélèvements sont réalisés au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé mère et enfant du CHU de Tlemcen chez des femmes enceintes ou ayant accouchés. Ces prélèvements sont acheminés vers le CWTS de CHU de la wilaya de Tlemcen pour réaliser les tests immuno-hématologiques nécessaires pour le suivi.

2.2. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective qui s'étalant sur huit mois, du octobre 2015 au mai 2016.

2.3. Population d'étude

- La population d'étude est constituée par des femmes enceintes ou ayant accouchées hospitalisées au sein de l'établissement hospitalier spécialisé mère et enfant.
- Cette étude a concerné 50 femmes enceintes ou ayant accouchés issus des différents endroits de notre région de Tlemcen.
- L'âge des femmes de notre série d'étude varie entre 17 et 46 ans.

2.3.1. Critères d'inclusion

- Femmes enceintes ou ayant accouchées.

2.3.2. Critères de non inclusion

- Femmes non enceintes.

3. Matériel et méthodes

3.1. Echantillon biologique, matériel, consommables et réactifs

3.1.1. Echantillon biologique

- Il s'agit de prélèvements sanguins veineux effectués chez des femmes enceintes ou ayant accouchés sur tube à anticoagulant de type EDTA.

3.1.2. Matériel

- Centrifugeuse pour les tubes à capacité de 16 tubes.
- Centrifugeuse pour les cartes gel à capacité de 12 cartes.
- Etuve réglable.
- Pipettes automatiques.
- Plaque d'opaline.
- Portoirs pour tubes à hémolyse.
- Portoirs pour cartes gel.

3.1.3. Réactifs

- Panel d'hématies tests A et B pour épreuve sérique.
- Sérums tests anti-A, anti-B, anti-AB et anti-D.
- Suspension d'hématies : A et B.
- Panel d'hématies tests pour RAI :
 - ✓ Panel de dépistage contenant 4 hématies-tests neutres + 2 hématies-tests papainés.
 - ✓ Panel d'identification contenant 11 hématies-tests pour TIA et test Na Cl + 11 hématies-tests papaines, pour technique enzymatique.
- Tampon L.I.S.S (tampon à basse force ionique).
- Cartes gel pour RAI :
 - De dépistage : carte-ID "DiaScreen", constituer de 4 microtubes contenant de l'AGH poly spécifique pour le TIA et 2 microtubes contenant du gel neutre pour le test enzymatique.
 - D'identification :
 - ✓ carte-ID "Dia Panel", constituer de 11 microtubes.
 - ✓ carte-ID "DiaPanel-P", constituer de 11 microtubes.
- Carte gel pour phénotypage : carte-ID " DiaClonRh-Subgroups+K" contenant des anticorps monoclonaux anti-C, anti-c, anti-E, anti-e et anti-K, inclus dans le gel. Le microtube (ctl) est le control négatif.

3.1.4. Consommables

- Tube à hémolyse.
- Gants.
- Embouts jaunes.
- Embouts bleus.
- Gaze.

3.2. Méthodes

3.2.1. Etude sérologique

3.2.1.1. Groupage sanguin ABO sur plaque d'opaline

➤ Principe

Le groupage sanguin ABO comporte deux étapes : la recherche des antigènes érythrocytaires (Beth-Vincent ou épreuve globulaire) et la recherche des anticorps plasmatiques (Simonin ou épreuve plasmatique).

➤ Technique

❖ Epreuve globulaire de Beth-Vincent

1. Bien dégraisser la plaque d'opaline à l'alcool.
2. Déposer dans l'ordre sur la plaque :
 - 1 goutte de sérum-test anti A.
 - 1 goutte de sérum-test anti B.
 - 1 goutte de sérum-test anti AB.
3. Déposer, toujours dans le même ordre sur chacune de ces gouttes, une goutte de suspension globulaire à tester.

❖ Epreuve plasmatique de Simonin-Michon

1. Déposer séparément sur la plaque, 4 fois 2 gouttes de plasma à tester.
 2. Sur chaque goutte, déposer respectivement :
 - 1 goutte de suspension d'hématies-tests de groupe B.
 - 1 goutte de suspension d'hématies-tests de groupe A1.
 - 1 goutte de suspension d'hématies-tests de groupe A2.
 - 1 goutte de suspension d'hématies-tests de groupe O.
- ❖ A l'aide d'un fond de tube, mélanger soigneusement hématies et plasma ou sérum-tests en un disque de 3 cm environ, en essuyant le tube entre chaque mélange, avec de la gaze.
- ❖ Faire chalouper légèrement la plaque à la recherche d'agglutination ou d'éventuelle hémolyse.

➤ Lecture

Les deux épreuves globulaire et plasmatique doivent présenter des résultats concordants pour valider le groupage avec des réactions d'agglutinations nettes sur un fond blanc.

Réaction positive : les hématies agglutinées apparaissent comme des conglomerats rouges espacés de liquide clair et limpide de la couleur du réactif initial ou du sérum du patient.

Réaction négative : le mélange globules rouges/sérum donne une teinte homogène orangée.

3.2.1.2. Groupage RHD sur plaque

➤ Principe

Le groupage RHD est indissociable du groupage ABO ; il consiste à rechercher l'antigène RHD sur les hématies au moyen de sérum test anti-D.

➤ Technique

1. Déposer sur la plaque une goutte de suspension globulaire à tester.
2. Ajouter à cette goutte une goutte de réactif anti-D.
3. A l'aide d'un fond de tube, mélanger soigneusement la suspension globulaire et le réactif anti-D en un disque de 3 cm environ, en essuyant le tube entre chaque mélange, avec de la gaze.
4. Faire chalouper légèrement la plaque à la recherche d'agglutination ou d'éventuelle hémolyse.

➤ Lecture

Réaction positive : les hématies agglutinées apparaissent comme des conglomerats rouges espacés de liquide clair et limpide de la couleur du réactif initial ou du sérum du patient.

Réaction négative : le mélange globules rouges/sérum donne une teinte homogène orangée.

3.2.1.3. Phénotypage RH-KEL1 sur carte gel

➤ Principe

Le phénotypage RH-KEL1 comprend l'étude conjointe de seulement quatre antigènes du système de groupe sanguin Rhésus (RH), et du premier antigène de système KEL. Une réalisation du phénotype RH-KEL1 comporte obligatoirement l'utilisation des réactifs anti-RH2, anti-RH3, anti-RH4, anti-RH5, anti-KEL1 et du réactif témoin (control ctl).

➤ Technique

❖ Préparation de l'échantillon de sang

Préparer une suspension d'hématies en ID-Diluent 2 (tampon L.I.S.S), comme suit :

✓ Ramener le diluant (tampon L.I.S.S) à température ambiante avant utilisation.

1. Distribuer 1000 μL d'ID-Diluent 2 dans un tube propre.
2. Ajouter 50 μL de sang total ou 25 μL de culot d'hématies, mélanger doucement.

✓ La suspension d'hématies peut être utilisée immédiatement.

❖ Méthode

1. Identifier la carte –ID avec le numéro d'enregistrement du patient.
2. Décoller la languette d'aluminium des microtubes nécessaires en tenant la carte-ID en position verticale.
3. Distribuer 10 ou 12,5 mL de la suspension d'hématies dans tous les microtubes.
4. Centrifuger la carte-ID pendant 10 minutes dans l'ID-Centrifuge.
5. Lire et noter les réactions.

➤ Lecture

❖ Principe d'interprétation des résultats

- ✓ Positif : hématies agglutinées formant une ligne rouge à la surface du gel ou des agglutinats dispersés dans le gel.
- ✓ Négatif : hématies en culot compact au fond du microtube.

❖ Réaction pour les antigènes d'expression Rh et K

- Une réaction positive (+ à + + + +) indique la présence de l'antigène correspondant.
- Des réactions $\leq 2 +$ peuvent indiquer la présence d'un antigène affaibli ou variant.
- Une réaction négative indique l'absence de l'antigène correspondant.
- Le micro tube ctl doit toujours être négatif. S'il est positif, la détermination des antigènes ne peut être validée donc renouveler le test.

3.2.1.4. Recherche d'anticorps anti érythrocytaires RAI sur carte gel

➤ **Principe**

La recherche d'anticorps anti érythrocytaires (RAI pour recherche d'anticorps irrégulier) est un examen-clé de l'immuno-hématologie permettant d'assurer le suivi immuno-hématologique de la femme enceinte. Cette analyse consiste à rechercher, à l'aide d'une gamme d'hématies-tests de groupe O phénotypées, les anticorps naturels ou immuns autres que ceux dirigés contre le système ABO, présents dans le sérum ou le plasma du patiente. Elle comporte deux étapes. Une étape de dépistage au terme de laquelle on pourra répondre de façon binaire sur la présence ou sur l'absence d'anticorps anti érythrocytaire. Si ce dépistage est positif, une étape d'identification de la spécificité du ou des anticorps détectés doit obligatoirement être réalisée et confirmée par le ou les phénotypage(s) érythrocytaire(s) correspondant à (aux) l'anticorps identifié(s).

➤ **Technique**

➔ **Etape de dépistage**

Toute RAI débute par une étape de dépistage, qui repose sur l'utilisation d'une gamme d'au moins trois hématies test de groupe O, ne devant en aucun cas faire l'objet d'un mélange.

❖ **Préparation de l'échantillon de sang**

Plasma ou sérum : si les échantillons ne sont pas testés immédiatement, ils devront être conservés après décantation à 2-8 °C, pour une conservation supérieure à 48 heures, il est conseillé de les congeler à -20 °C.

❖ **Méthode**

1. Identifier la carte-ID avec le numéro d'enregistrement des patientes
2. Décoller la languette d'aluminium des microtubes nécessaires en tenant la carte-ID en position verticale.
3. Resuspendre doucement les hématies-tests "ID-DiaScreen" et distribuer 50 µL de chaque flacon I-VI au microtube approprié de la carte-ID (marqué avec le numéro correspondant de l'hématies-tests).
4. Ajouter 25 µL du sérum ou du plasma du patiente à chaque microtube de la carte-ID.
5. Incuber la carte-ID 15 minutes à 37 °C dans l'ID-incubateur.
6. Centrifuger la carte-ID 10 minutes dans l'ID-centrifuge.
7. Lire et noter les réactions.

➤ **Lecture**

❖ Principe d'interprétation des résultats

- ✓ Positif : hématies agglutinées formant une ligne rouge à la surface du gel ou des agglutinats dispersés dans le gel.
- ✓ Négatif : hématies en culot compact au fond du microtube.

❖ Réaction pour la recherche d'anticorps

- Une réaction négative indique l'absence d'anticorps irrégulier détectable dans le sérum ou le plasma de la patiente.
- Une réaction positive soit au TIA ou par le test enzymatique indique la présence d'anticorps irréguliers. Inscrire les résultats obtenus sur la table d'antigènes jointe (annexe 4). Selon le type de réaction et la configuration antigénique, la spécificité de l'anticorps présent peut, dans la plupart des cas, être suspectée. Procéder aux tests complémentaires pour l'identification de l'anticorps.

➤ Etape d'identification

La gamme d'hématies d'identification doit inclure au moins dix hématies complémentaires. En pratique, une spécificité d'anticorps est identifiée lorsqu'une réaction positive est obtenue avec toutes les hématies porteuses de l'antigène correspondant.

❖ Méthode :

1. Suivre les mêmes étapes de dépistage, la différence se fait au niveau des hématies-tests et le nombre des microtubes des cartes-ID.
2. Utiliser des cartes-ID de type :
 - ✓ carte-ID "DiaPanel", constituer de 11 microtubes.
 - ✓ carte-ID "DiaPanel-P", constituer de 11 microtubes.
3. Utiliser des hématies-tests au nombre de :
 - ✓ 11 hématies-tests pour TIA et test Na Cl.
 - ✓ 11 hématies-tests papainées, pour technique enzymatique.

➤ Lecture :**❖ Principe d'interprétation des résultats :**

- ✓ Positif : hématies agglutinées formant une ligne rouge à la surface du gel ou des agglutinats dispersés dans le gel.
- ✓ Négatif : hématies en culot compact au fond du micro tube.

❖ **Réaction pour la recherche d'anticorps :**

- Une réaction négative indique l'absence d'anticorps irrégulier détectable dans le sérum ou le plasma de la patiente.
- Une réaction positive indique la présence d'anticorps irréguliers.
Inscrire les résultats obtenus sur la table d'antigènes jointe (annexe 5).

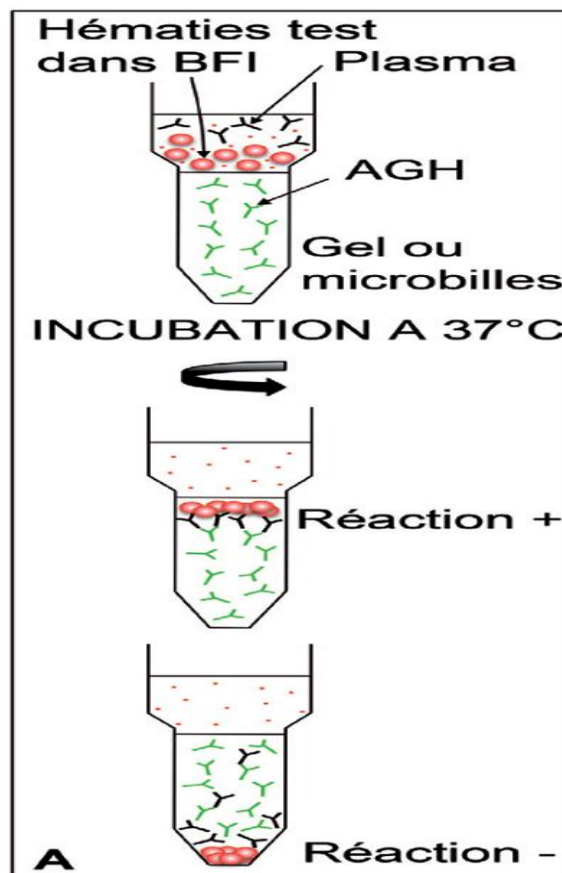


Figure 3 : schéma représentatif de la technique de RAI sur micro tube.[48]

BFI : basse force ionique.

AGH : anti globuline humaine.

3.2.2. Etude statistique

3.2.2.1. Recueil de données

Le recueil des données a été fait à partir des demandes d'examens immuno-hématologique (annexe VI).

- ❖ Données médicales concernant :
 - Antécédents obstétricaux : nombre de grossesse, primigeste, primipare et multipare, nombre d'accouchement à terme, nombre d'avortement.
 - Groupage et phénotypage.
 - Présence ou absence d'anémie.
 - Antécédents transfusionnels : nombre de transfusion, type de transfusion si transfusion récente.
 - Injection prophylactique ou non d'anti D.
 - Le résultat de RAI : positive ou négative, de groupe O ou non O, de rhésus D positif ou négatif.

3.2.2.2. Analyse de données

- ❖ Les données obtenues ont été analysées par l'Excel.

4. Résultats et interprétation

4.1. Évaluation du suivi immuno-hématologique des femmes enceintes

4.1.1. Détermination de groupe sanguin ABO-RH1 et du phénotype RH-KEL1

4.1.1.1. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon que les femmes possèdent déjà leurs cartes de groupage sanguin ABO-RH1 ou non

Notre étude réalisée sur ce groupe de femme a révélé que la totalité des femmes possèdent déjà leurs cartes de groupage sanguin ABO-RH1 comme l'indique la figure ci-dessous.

Cette détermination a été refaite sur la totalité de notre population d'étude à notre niveau.

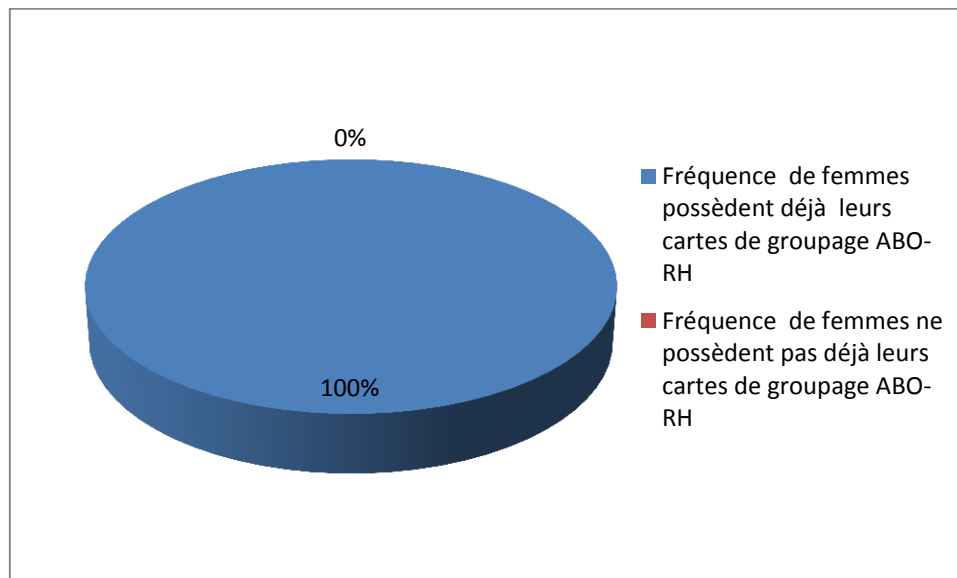


Figure 4: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon que les femmes possédant déjà de leurs cartes de groupage sanguin ABO-RH1 ou non.

4.1.1.2. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon que les femmes possèdent déjà leurs cartes de phénotypage RH-KEL1 ou non

Notre étude a révélé que seulement 02% des femmes possèdent une carte de phénotypage RH-KEL1 comme l'indique la figure ci-dessous.

Une détermination du phénotype restreint RH-KEL a été réalisée à notre niveau sur la totalité des femmes enceintes ou ayant accouchées.

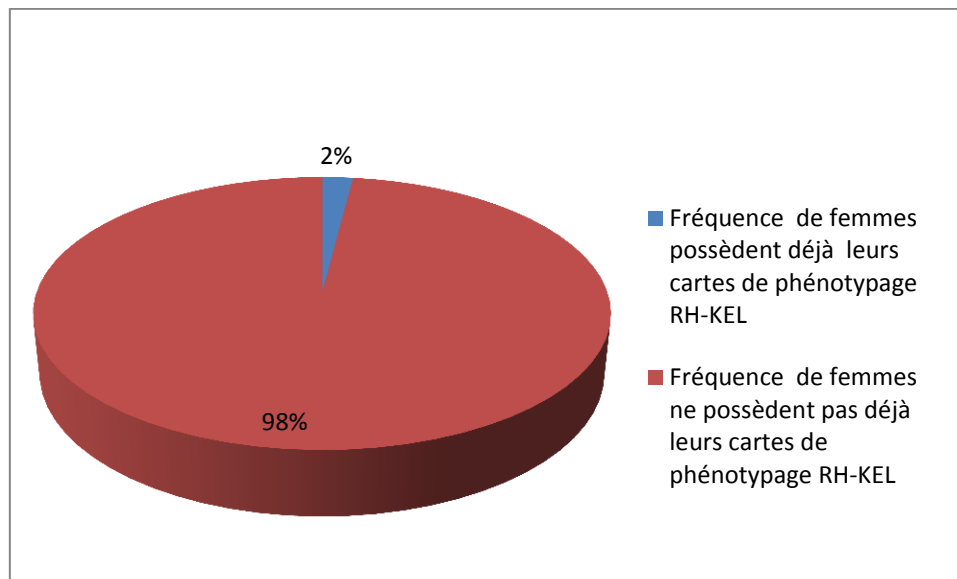


Figure 5: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon que les femmes possèdent déjà leurs cartes de phénotypage RH-KEL1 ou non.

4.2.1.3. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon leur phénotype restreint

- **Selon le phénotype RH D**

Notre étude a révélé que 30% de notre population d'étude est de rhésus négatif.

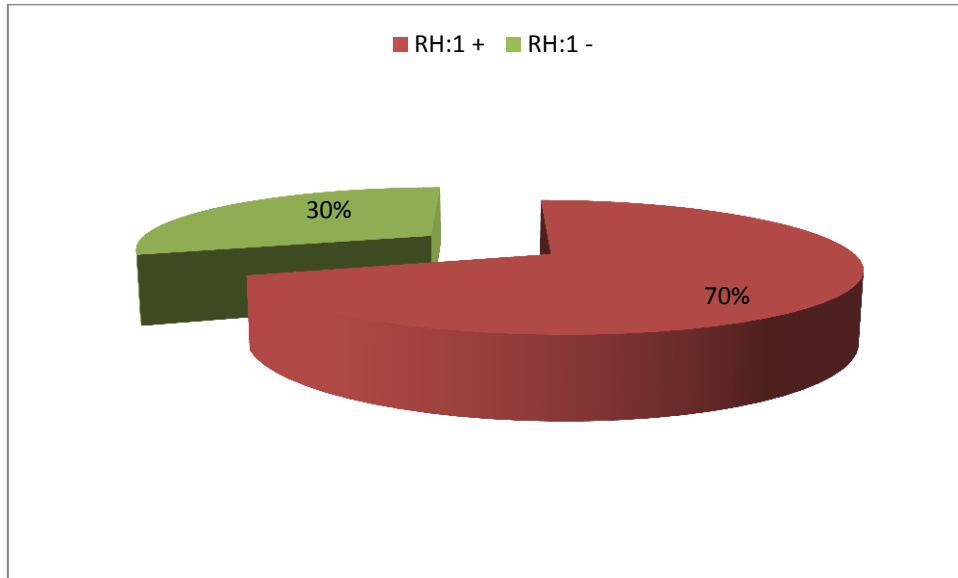


Figure 6: Répartition du phénotypage des femmes enceinte ou ayant accouchées selon leur type du rhésus.

- **Selon le phénotype RH-KEL1**

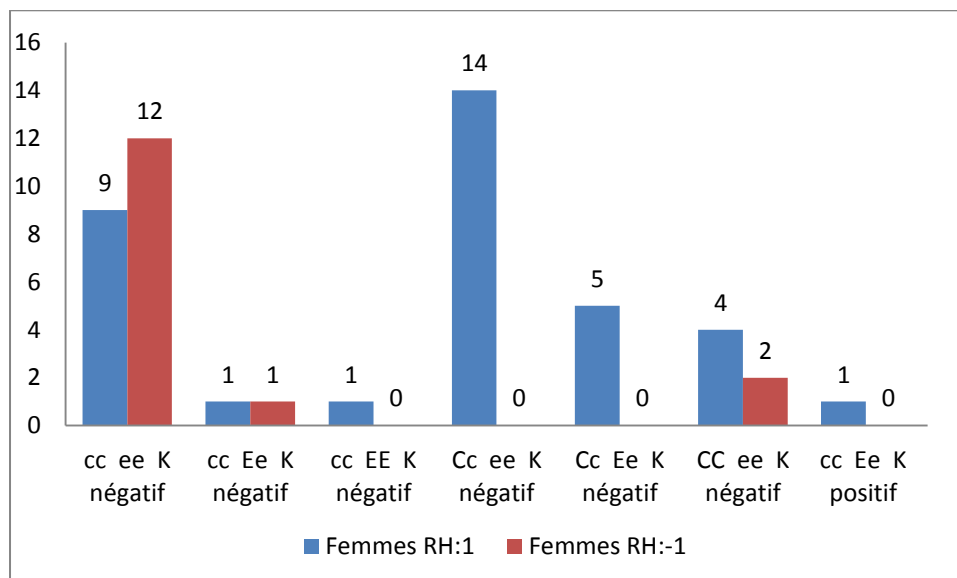


Figure 7 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon leur phénotype restreint.

Notre étude a montré que :

- le phénotype le plus dominant chez les patientes RH:1 est Cc ee K^{nég} avec un pourcentage de 28%.

- la majorité des rhésus négatif sont cc ee k^{nég} avec un pourcentage de 24%.

-Phénotype homozygote (cc ; ee ; EE ; CC) :

- cc ee K^{nég} avec un pourcentage de 42% ;
- cc Ee K^{nég} avec un pourcentage de 4% ;
- cc EE K^{nég} avec un pourcentage de 2% ;
- Cc ee K^{nég} avec un pourcentage de 28% ;
- CC ee K^{nég} avec un pourcentage de 12% ;
- cc Ee K^{positif} avec un pourcentage de 2%.

Ces phénotypes ont un risque de développer un anticorps contre l'antigène absent.

- le phénotype Cc Ee K^{nég} avec un pourcentage de 10% est sans risque de développer un anticorps contre l'antigène absent de ce système.

4.2.2. Etude de la prophylaxie systématique

4.2.2.1. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 selon le nombre de geste

L'étude réalisée sur les 15 femmes de rhésus négatif a montré que 6 femmes sont primigeste, une primipare et 8 femmes multipares comme l'indique la figure ci-dessous.

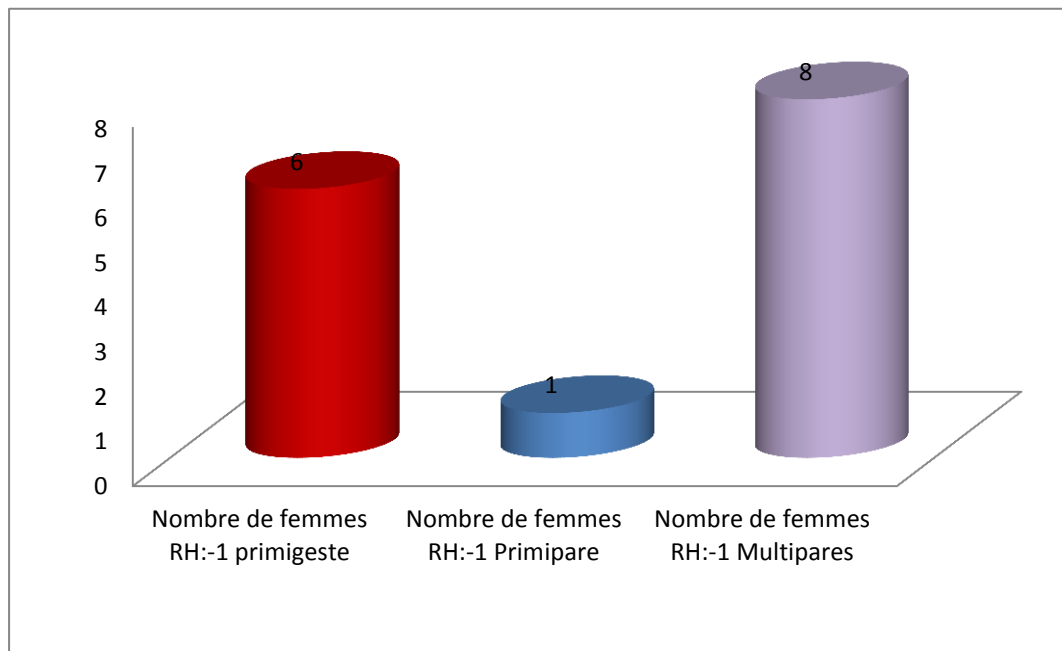


Figure 8: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 selon le nombre de geste.

4.2.2.2. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une injection prophylactique anti D

L'étude de la répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une

Injection prophylactique anti D a montré les résultats suivants :

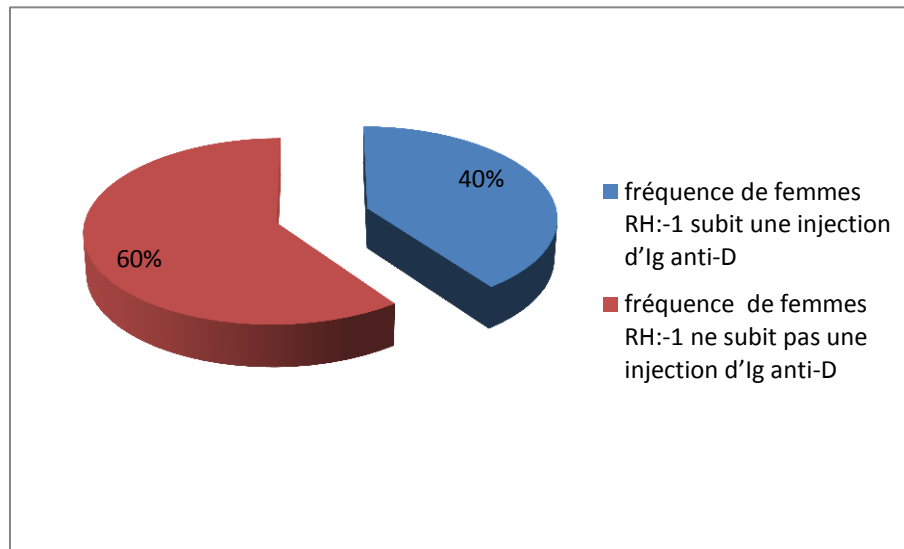


Figure 9: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une injection prophylactique anti-D.

Notre étude a révélé que seulement 40% de la population d'étude l'équivalent de 6 femmes ont bénéficié d'une injection prophylactique anti-D alors que 60% des femmes ne subit pas cette injection.

4.2.2.3. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 selon la cause de ne pas avoir bénéficié d'injection prophylactique anti-D

Notre étude a montré que la majorité de notre population d'étude n'a pas reçu d'injection anti-D suite à un test indirect à l'antiglobuline négatif avec un pourcentage de 67% et 22 % suite à l'absence d'incompatibilité fœto-maternelle dans le système RH.

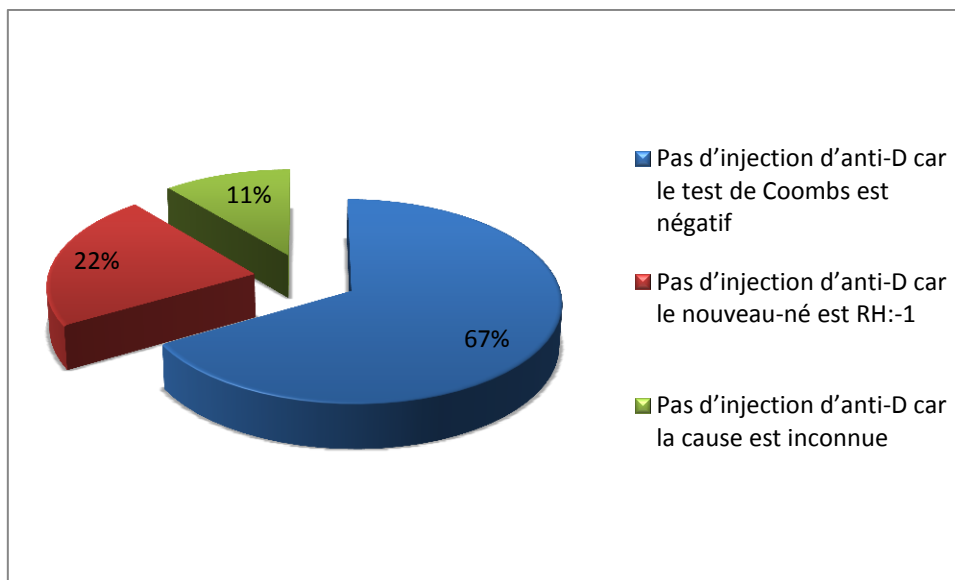


Figure 10: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 selon la cause de ne pas avoir d'injection prophylactique anti-D.

4.2.3. Suivi immuno-hématologique par la recherche des agglutinines irrégulières (RAI)

4.2.3.1. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif ou négatif

Notre étude a montré que sur les 50 femmes de notre population d'étude seulement 03 ont une RAI positive (06%) comme l'indique la figure ci-dessous :

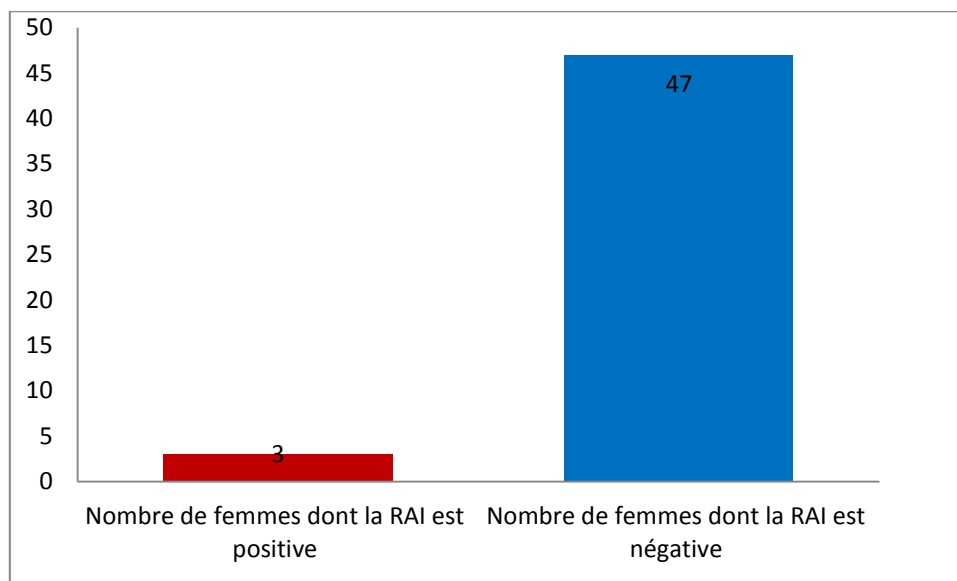


Figure 11: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif ou négatif.

4.2.3.2. Répartition de la population d'étude selon que la RAI soit réalisée en fonction de l'âge de la grossesse

Dans notre étude, 52% des RAI ont été réalisés à l'accouchement et aucune RAI n'est réalisée au 4^{ème} mois.

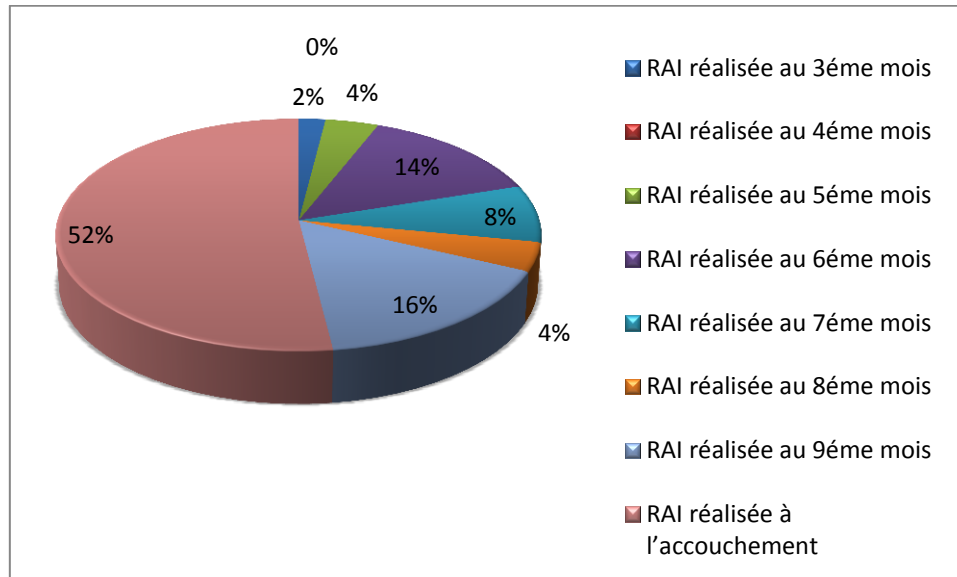


Figure 12 : Répartition de la population d'étude selon que la RAI soit réalisée en fonction de l'âge de la grossesse.

4.2.3.3. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est positive selon leur groupage ABO-RH

Notre étude a révélé que sur les 3 femmes allo-immunisée de notre population d'étude, 02 sont de groupe non O rhésus négatif et 01 de groupe non O rhésus positif comme l'indique la figure ci-dessous.

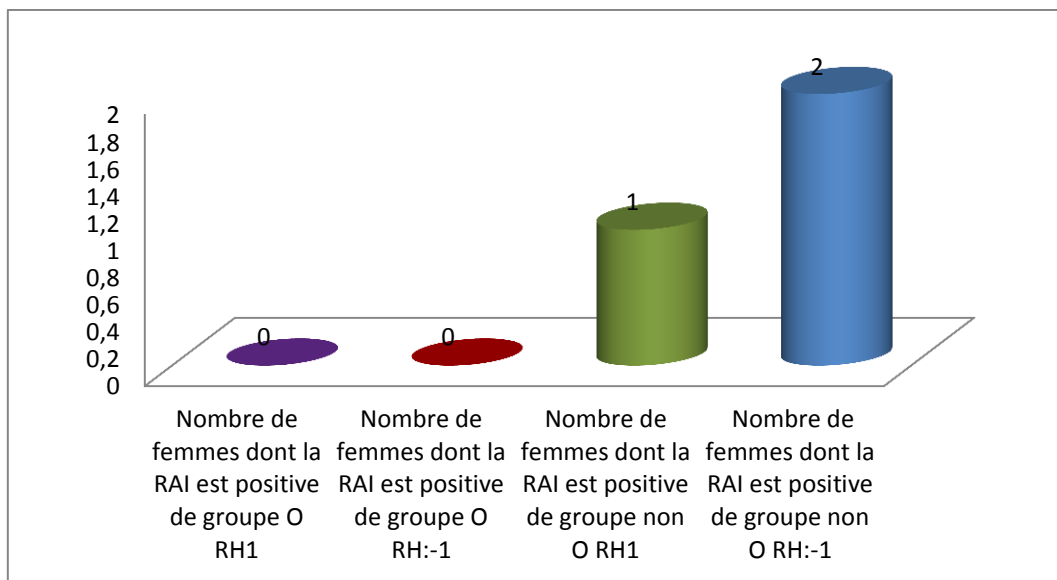


Figure 13: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif et le groupage ABO-RH.

4.2.3.4. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est négatif selon leur groupage ABO-RH

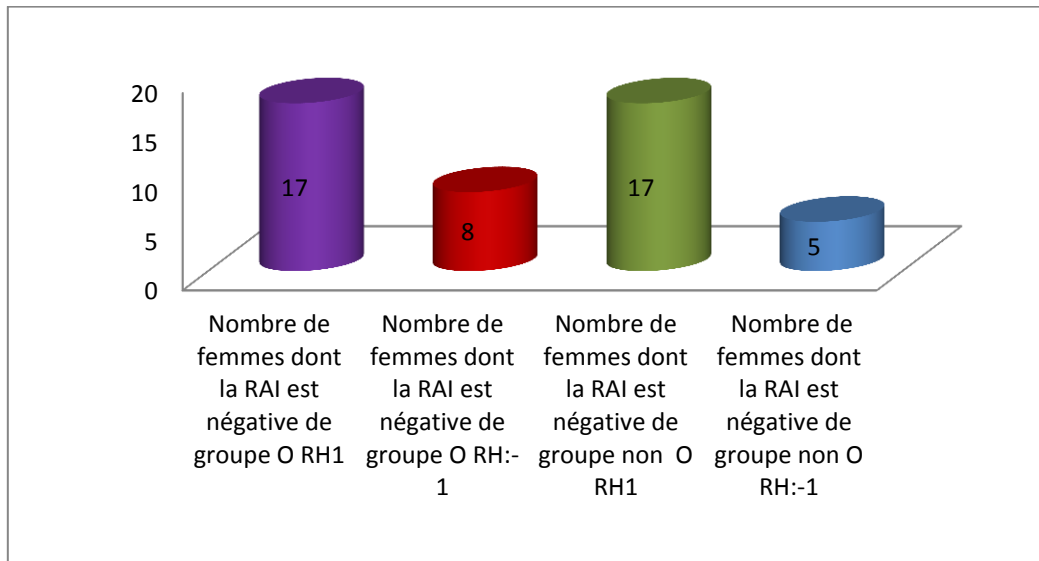


Figure 14: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI négatif et le groupage ABO-RH.

Notre étude a révélé que sur les 47 femmes non allo-immunisé de notre population d'étude, 17 femmes de groupe O rhésus positif, de même pour celles de groupe non O rhésus positif.

4.2.3.5. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est positif selon le nombre de geste

Notre étude a révélé que les 3 femmes allo-immunisée de notre population d'étude sont multipares.

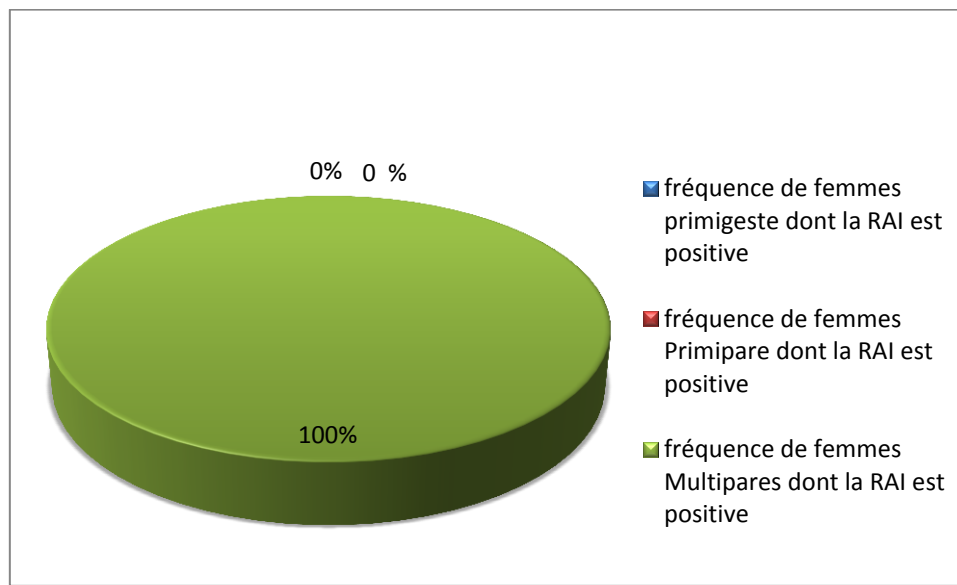


Figure 15: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif et le nombre de geste.

4.2.3.6. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est positif selon les antécédents transfusionnels et obstétricaux

Notre étude portant sur les femmes allo-immunisée sa montré une absence d'antécédents transfusionnels et obstétricaux comme l'indique la figure ci-dessous:

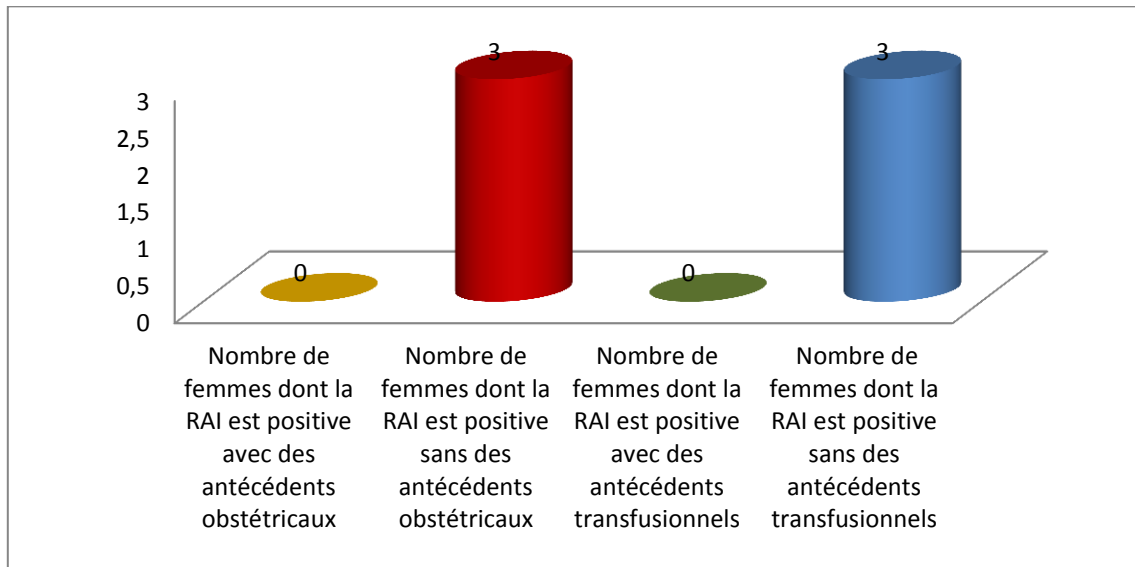


Figure 16: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées multipares dont le résultat de RAI positif selon les antécédents transfusionnels et obstétricaux.

4.2.3.7. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées bénéficiant d'une prophylaxie anti-D selon le résultat de RAI

Notre étude a montré que sur les 6 femmes de rhésus négatifs bénéficiant d'une prophylaxie anti-D, seulement une ayant une RAI positive alors que les 05 autres ont une RAI négative

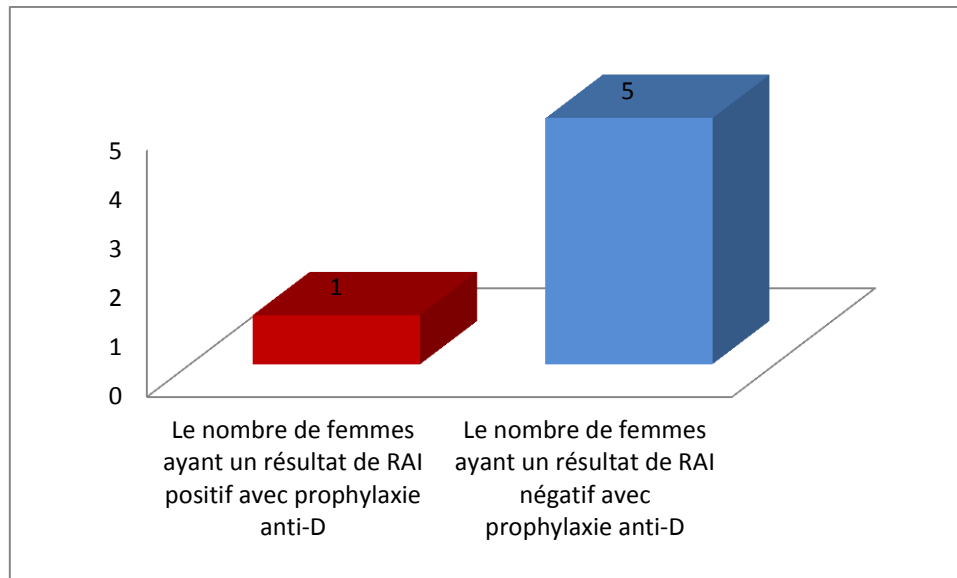


Figure 17: Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif ou négatif avec prophylaxie anti-D.

4.2.3.8. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées sans prophylaxie anti-D selon le résultat de RAI positif ou négatif

Notre étude a montré que sur les 9 femmes de rhésus négatifs n'ayant pas bénéficiée d'une prophylaxie anti-D, seulement une femme a une RAI positive alors que les 08 autres ont une RAI négative

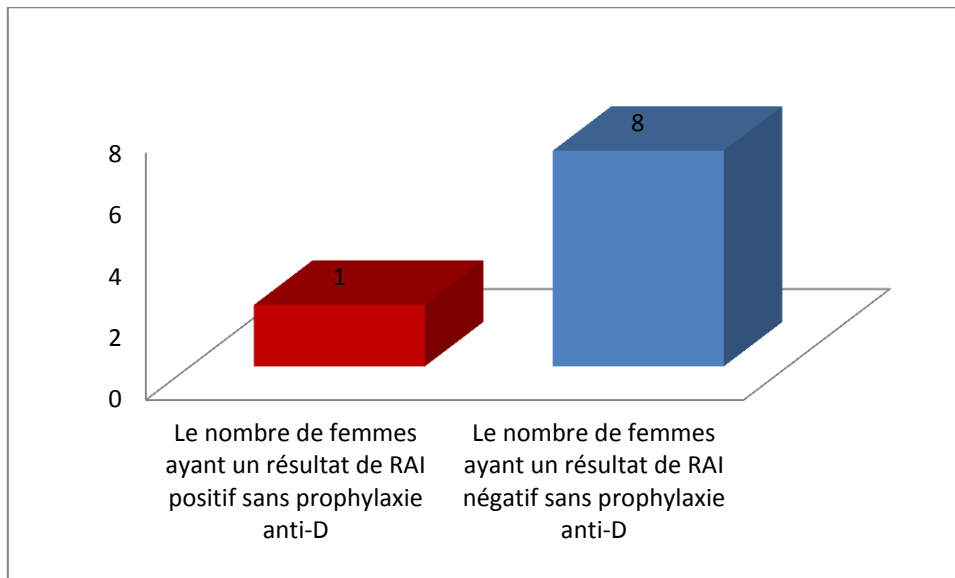


Figure 18 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon le résultat de RAI positif ou négatif sans prophylaxie anti-D.

4.2.3.9. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est positive selon le type d'anticorps

Tableau IX : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées dont la RAI est positive selon le type d'anticorps.

	RAI positive cas N°1	RAI positive cas N°2	RAI positive cas N°3
Type d'anticorps	Anti RH4 (Anti-c)	Anti RH 1 (Anti-D) Anti RH2 (anti-C)	Anti RH 1 (Anti-D) Anti RH2 (anti-C)

L'étude porté sur les 03 femmes allo-immunisées a révélé la présence d'une association d'anticorps chez les deux femmes de rhésus négatif (un anti-D associé à un Anti-C) alors que la femme allo-immunisée de rhésus positifs porte un allo-anticorps anti-c.

DISCUSSION

Notre étude a été réalisée auprès de 50 patientes.

Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus global. Parmi ces contraintes sont la courte durée d'étude et la non collaboration des médecins gynécologues installés dans le privé, le manque de données médicales concernant les patientes, la non disponibilité d'examen immunohématologiques nécessaires en raison du manque de réactifs.

Dans la présentation des résultats de notre étude, nous avons constaté que le suivi immunohématologique des patientes [RH :-1 ou RH : 1] n'était pas homogène.

La grossesse est souvent l'occasion pour les jeunes femmes, en âge de procréer, d'établir une carte de groupe sanguin ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL. La détermination du typage érythrocytaire ABO-RH1 est faite pendant la grossesse en l'absence de carte déjà établie. Ainsi, la première détermination a eu lieu pour toute notre population au cours de la grossesse, et une deuxième détermination ABO-RH1 faite à notre niveau.

La première détermination du phénotype érythrocytaire RH-KEL est réalisée pour la totalité des patientes à notre niveau. En étudiant le phénotype RH-KEL de nos patientes, on constate que : 50% d'entre elles ont un risque de développer un anti RH2, 82% un anti RH3, 12% un anti RH4 et 2% un anti RH5 (en fonction du phénotype érythrocytaire du mari et de l'enfant) Concernant la prophylaxie systématique, près de 60% des patientes n'ont pas reçu de prophylaxie, dont 53% ont eu une RAI négative. La cause de l'abstention de prophylaxie est non documentée dans le dossier médical. Plusieurs hypothèses s'offrent à nous :

- La patiente a refusé l'injection, mais le refus n'est pas notifié : cela peut être justifié par un défaut d'informations.
- Le praticien n'a pas proposé l'injection à la patiente; plusieurs arguments sont audibles :
 - ✓ Le mari est connu comme étant également [RH :-1], elle peut être considérée comme non à risque d'allo-immunisation fœto-maternelle [RH :-1].
 - ✓ Test direct à l'anti globuline négatif après l'accouchement.
 - ✓ Le nouveau-né RH : -1

La recherche d'agglutinines irrégulières constitue un examen important de la surveillance de toute grossesse, indépendamment du groupe sanguin de la femme. En fait, elle permet le dépistage anténatal d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire maternelle et l'identification de la spécificité de l'anticorps afin d'évaluer un premier niveau de risque d'une maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale dont les conséquences peuvent être fatales. D'ailleurs, certains pays ont établi des textes réglementaires rendant systématique la réalisation de la recherche d'agglutinines irrégulières au cours de la grossesse selon une périodicité bien

définie : à la première visite prénatale chez toute femme enceinte, puis au sixième, huitième et neuvième mois de grossesse chez celles antérieurement transfusées et chez les femmes RH : -1 [36, 37].

Toutefois, le suivi immuno-hématologique des femmes enceintes de notre pays reste toujours insuffisant puisque, dans notre étude, le nombre moyen de recherches d'agglutinines irrégulières par femme n'était que de 1. En effet, en absence de directives à l'échelle nationale précisant la périodicité de la réalisation de la recherche d'agglutinines irrégulières chez les femmes enceintes, la demande de cet examen est variable selon les médecins et les conditions obstétricales. D'ailleurs, le nombre de recherches d'agglutinines irrégulières peut augmenter au cours d'une même grossesse lorsque les conditions obstétricales l'exigent.

En ce qui concerne l'indication des recherches d'agglutinines irrégulières, les deux tiers environ (68%) ont été prescrites dans le cadre de notre étude, 30% dans le cadre de l'immunoprophylaxie. Le reste, soit 2%, a été réalisé suite à la présence d'une symptomatologie pouvant faire craindre une maladie hémolytique.

Afin d'améliorer la surveillance des femmes enceintes, une meilleure diffusion de l'information sur la disponibilité du réactif et l'intérêt du test permettraient probablement une bonne surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes par RAI.

Les recommandations pour la pratique clinique en matière d'allo-immunisation foeto-maternelle rhésus du CNGOF de 2005 ne sont pas toujours appliquées.

Concernant l'AIFME, on constate que 94% des femmes sont non immunisées. Plusieurs hypothèses s'offrent à nous : l'absence d'antécédents transfusionnels chez 100% des patientes, l'incompatibilité ABO qui protège contre l'incompatibilité RH, 40% des patientes sont primipares, 36% entre G2 et G4 et le reste moins de G6. En effet, les grossesses multiples exposent les femmes à un nombre plus important de stimulations antigéniques et, donc, à un risque plus élevé d'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

De nombreux antigènes érythrocytaires de groupes sanguins ont été reconnus à l'origine de l'AIFME dont les plus incriminés sont ceux du système ABO. Toutefois, si les incompatibilités ABO sont fréquentes, elles ne sont pas pourvoyeuses d'anémie fœtale sévère et ne nécessitent que rarement un traitement (environ 1/3000 naissances) [38]. En pratique, elles ne nécessitent pas un dépistage au cours de la grossesse et la recherche d'agglutinines irrégulières, étant réalisée avec un panel d'hématies de groupe O, ne permet pas de les dépister. Dans notre étude, au vu des résultats de l'étude de la spécificité des allo-anticorps identifiés, il ressort une nette prédominance des anticorps du système Rhésus, au premier rang desquels se trouve l'anti-RH1 qui représente l'ensemble des immunisations. Bien que

nos résultats de prédominance de l'anti-RH1 par rapport aux autres anticorps soient conformes à la littérature [39], la prévalence de l'immunisation anti-RH1 constatée dans notre étude (6 %) est plus élevée que celles rapportées dans d'autres études [40]. En effet, la revue de la littérature fait état d'une diminution considérable de l'incidence de l'allo-immunisation anti-RH1 depuis la généralisation de l'injection systématique d'immunoglobulines anti-RH1 au troisième trimestre de la grossesse et après l'accouchement. C'est ainsi que, dans la population française, cette incidence a passé de 6–10 ‰ naissances vivantes avant 1970 à 3,78‰ en 1979, soit une baisse de l'ordre 60% en neuf ans, et à 0,9 ‰ en 1995, soit une baisse de l'ordre de 90 % en 25 ans 84,3% depuis [41,42]. De même, aux États-Unis, l'incidence est passée de 16,5 cas pour 1000 recherches d'agglutinines irrégulières prénatales en 1969 à 2,7 pour 1000 en 1996[43,44]. La comparaison entre les différentes populations reste difficile à établir en raison de la fréquence variable des antigènes érythrocytaires, ainsi que de l'évolution des techniques et des pratiques de surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte. Toutefois, les valeurs élevées observées dans notre étude peuvent s'expliquer d'une part, par la surestimation et cela peut être expliqué par le fait que, la recherche d'agglutinines irrégulières était demandée essentiellement chez les femmes RH : -1, qui représentent 30% des femmes étudiées, alors que les femmes RH1 sont majoritaires dans notre population et, d'autre part, par la non application des règles du suivi immuno-hématologique de la femme enceinte ce qui est prouvé à travers deux cas d'AIFME.

Il s'agit dans le premier cas d'une prévention oubliée suite à une erreur de groupage pour la première grossesse et inadaptées (dose) pour la seconde, à des échecs de préventions apparemment adaptées. En fait, Pinon et al. ont estimé le taux d'échec de l'immunoprophylaxie entre 1 et 1,5 % [41]. Cet écart, que nous jugeons important, serait expliqué par des différences des protocoles d'immunoprophylaxie. Le deuxième cas est aussi dû à une prévention oubliée suite à une erreur de groupage ou non confirmation de l'absence de l'antigène D par la recherche du D faible (D^u) chez son premier enfant. Cela démontre bien que l'anticorps anti-RH1 reste le principal anticorps recherché, bien que d'autres anticorps, notamment l'anti-RH4 et l'anti-KEL1, puissent être à l'origine de maladie hémolytique fœtale et néonatale aussi précoce et aussi grave que l'anti-RH1, un allo anticorps anti-RH4 a été identifié chez une femme RH : 1.

Il apparaît donc important d'être rigoureux quant au suivi des patientes rhésus négatif. L'application stricte des protocoles est nécessaire pour espérer réduire encore davantage l'incidence de la maladie.

Etude des 3 cas d'allo immunisation fœto-maternelle :**Cas N°1 :**

Madame N. âgée de 30 ans, G2P2, sans antécédents obstétricaux. Elle est de groupe sanguin A RH : 1, 2,-3, -4, 5 KEL -1, sans antécédents transfusionnels, donne naissance à un garçon présentant une anémie hémolytique. La recherche d'agglutinines irrégulières chez la mère est positive, identifiant un allo anticorps de spécificité anti c (anti RH4). Le diagnostic d'anémie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle RH 4 est retenu.

Cas N°2 :

Madame S., âgée de 33 ans, G3P3, sans antécédents obstétricaux. Elle est de groupe sanguin B RH : -1 n'a jamais été transfusée. Ces deux enfants sont nés par voie basse, ils sont vivants et de groupe O RH : 1, il est à noter que la prophylaxie anti D n'a pas été appliquée après le premier accouchement suite à une erreur de groupage sanguin de la mère (O RH1), celle-ci a été rectifiée une semaine après grâce à une double détermination qui a permis de révéler le groupage réel de B RH-1. La patiente était suivie régulièrement durant sa 2^{ème} grossesse et aucune complication n'a été signalée, recherche d'agglutinines irrégulières était négative et l'immunoprophylaxie était appliquée après sa deuxième accouchement.

Madame S. donne naissance à un garçon de 4 Kg cliniquement asymptomatique. Le nouveau-né présente à j2, une pâleur, un ictère important avec une bilirubine sérique totale à 247 µmol/L (bilirubine directe 19 µmol/L) sans hépato-splénomégalie, ni altération de l'état général. La NFS à j1 ne montre pas d'anémie ; il existe une macrocytose, une réticulocytose élevée, accompagnée d'une érythroblastose très importante. La formule leucocytaire est normale, un taux de plaquettes normal. Ce nouveau-né est de groupe B RH : 1, 2,-3, 4, 5 KEL-1. Le test direct à l'anti globuline est négatif. Le phénotype érythrocytaire RH-KEL de la mère est RH :-1, -2, -3, 4, 5 KEL-1. La recherche d'agglutinines irrégulières chez la mère est positive identifiant deux type d'allo anticorps anti RH1 et anti RH2. Le diagnostic d'anémie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle RH D et RHC est retenu. L'enfant est traité par photothérapie intensive.

Cette allo immunisation est probablement secondaire à :

- La non réalisation de :
 - ✓ La double détermination du groupage ABO-RH1 et du phénotype RH-KEL
- l'administration d'une dose inadéquate de l'immunoprophylaxie.

Cas N°3 :

Madame Z., âgée de 27 ans, G2P2. Elle est de groupe sanguin B RH : -1, -2, 3, 4, 5 KEL-1 n'a jamais été transfusée. Un enfant est vivant, de groupe A RH : -1.

Madame Z. donne naissance à un nouveau-né présentant une pâleur, un ictère important avec une bilirubine sérique totale à 191.52 $\mu\text{mol/L}$ (bilirubine directe 19 $\mu\text{mol/L}$) sans hépatosplénomégalie, ni altération de l'état général. La NFS à j1 ne montre pas d'anémie (Hb à 16.6 g/dl), il existe une macrocytose, une réticulocytose élevée, accompagnée d'une érythroblastose très importante. La formule leucocytaire est normale, un taux de plaquettes normal. Le nouveau-né se révèle être de groupe B RH : 1, 2, -3, 4, 5 KEL-1. Le test direct à l'anti globuline est positif. La recherche d'agglutinines irrégulières chez la mère est positive identifiant deux type d'allo anticorps anti D et anti C. Le diagnostic d'anémie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle RH D et RHC est retenu.

Cette allo-immunisation est due probablement à:

- ✓ la non réalisation de la double détermination du groupage ABO-RH1 chez le premier nouveau-né.
- ✓ un D faible qui n'a pas été recherché chez le premier enfant.

CONCLUSION

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire, sa surveillance et sa prévention restent donc un problème d'actualité qui concerne l'ensemble des femmes enceintes quel que soit leur phénotype érythrocytaire. Une bonne surveillance des patientes enceintes permettra de dépister ces grossesses à risque, d'identifier l'IFM et de repérer les enfants les plus atteints pour leur bénéficier des thérapeutiques actuelles très développées. [45]

Les modalités de l'exploration de ces IFM, le développement des recommandations en terme de la réalisation des tests immuno-hématologique nécessaire pour le suivi notamment la recherche des anticorps anti érythrocytaires peuvent largement contribuer à minimiser le risque d'être allo-immunisé.

Cette étude avait comme objectif l'évaluation du suivi immuno-hématologique des femmes enceintes à Tlemcen et la mise en place des procédures de surveillance immuno-hématologique en suivant un calendrier de RAI chez la mère et les autres tests immuno-hématologique réservés à chacun des membres impliqués dans cette situation que ce soit la mère, le père et le fœtus ou le nouveau-né tel que la détermination du groupage sanguin ABO-RH1 et le phénotypage RH-KEL1, le test direct à l'anti globuline, l'amniocentèse et la cordocentèse.

Parmi les objectifs soulignés dans ce travail est la détermination de la fréquence de l'allo-immunisation fœto-maternelle qui est selon une étude réalisée en France est révélé d'une incidence clinique de 4 pour 1000 naissances dont la plus fréquente est l'IFME ABO mais sa gravité est généralement moindre que l'allo-immunisation dans d'autres systèmes, les IFME anti-RH1 arrivent en seconde position de fréquence avec une incidence en France de 0,9 pour 1000 naissances. Les autres IFME non ABO et non anti-RH1 représentent 0,5 pour 1000 naissances, avec la moitié liée à une IFM RH4 ou RH3. [46] En revanche dans notre étude l'IFME est estimée de 06% l'équivalent de 3 femmes allo-immunisés parmi 50 patientes enceintes ce qui est loin d'être rare.

La présente étude peut servir comme une ébauche de travail afin d'élargir les prochaines recherches notamment l'augmentation de l'échantillon testé, voir la systématisation de leurs recherche pour garantir des résultats fiables.

ANNEXES

Annexe 1 : Arrêté du 19 avril 1985 modifiant l'arrêté du 27 août 1971 relatif aux examens médicaux pré et postnatals.

Les alinéas 7 et 8 sont abrogés et remplacés par:

«Dans le cas d'une première grossesse, en l'absence de carte de groupe sanguin, une détermination des groupes sanguins (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) doit être effectuée. Dès le premier examen, à chaque grossesse, chez toute femme rhésus négatif ainsi que chez toute femme rhésus positif présentant un risque d'allo-immunisation par suite d'une transfusion sanguine, une recherche d'anticorps irréguliers doit être obligatoirement exécutée, de même que chez les femmes antérieurement immunisées ou ayant présenté un accident obstétrical évocateur d'une étiologie allo-immune.

«Les examens nécessaires à la détermination des groupes sanguins et au dépistage des allo-immunisations fœto-maternelles et leur identification seront exécutés conformément aux instructions données en annexe du présent arrêté.»

Article 2 :

L'article 9 de l'arrêté du 27 août 1971 susvisé est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes:

«Les dispositions de l'arrêté du 7 juillet 1965 relatives à l'habilitation des laboratoires en vue de la pratique de la détermination nécessaire au dépistage des incompatibilités sanguines fœto-maternelles demeurent en vigueur en ce qui concerne les laboratoires publics.»

Annexe 2 : Décret no 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal.

Article. 1 : Le médecin ne peut délivrer le certificat prénuptial prévu à l'article L.153 du code de la santé publique qu'au vu du résultat pour les femmes âgées de moins de cinquante ans:

a) Des examens sérologiques de la rubéole et de la toxoplasmose qui sont obligatoirement effectués lors de l'examen prénuptial en l'absence de documents écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise;

B) Du groupe sanguin A, B, O rhésus standard complété par une recherche d'anticorps irréguliers si le groupe sanguin ouvre une possibilité d'immunisation et dans les cas où existe un risque d'allo-immunisation par suite d'une transfusion antérieure.

Le médecin communique à la personne examinée ses constatations ainsi que les résultats des examens effectués en application des alinéas ci-dessus. Dans les cas graves, il doit faire cette communication par écrit. Lorsque les antécédents ou l'examen le nécessitent, il oriente vers une consultation spécialisée ou un dépistage particulier.

Enfin, le médecin commente la brochure d'information dont le contenu est précisé par arrêté du ministre chargé de la santé.

Article. 2. -Les examens médicaux obligatoires des femmes enceintes prévus à l'article L.154 du code de la santé publique sont au nombre de sept pour une grossesse évoluant jusqu'à son terme.

Le premier examen médical prénatal doit avoir lieu avant la fin du troisième mois de grossesse. Les autres examens doivent avoir une périodicité mensuelle à partir du premier jour du quatrième mois et jusqu'à l'accouchement.

Annexe 3 : Arrêté du 26 avril 2002 (JO du 4 mai 2002) modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

Article 5 :

1. Lors du premier examen prénatal:

a) En cas de première grossesse, une détermination des groupes sanguins (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) si la patiente ne possède pas de carte de groupe sanguin complète (deux déterminations);

b) Dans tous les cas, les dépistages de la syphilis, de la rubéole et de la toxoplasmose en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, ainsi que la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires;

2. Au cours du quatrième examen prénatal (sixième mois de grossesse), un dépistage de l'antigène Hb, une numération globulaire, et chez les femmes à rhésus négatif ou précédemment transfusées, la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B; si la recherche est positive l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires;

3. Au cours du sixième ou du septième examen prénatal (huitième ou neuvième mois de grossesse), une deuxième détermination du groupe sanguin A, B, O, rhésus standard si nécessaire;

4. Au cours des sixième et septième examens prénatals (huitième et neuvième mois de grossesse), chez les femmes à rhésus négatif ou précédemment transfusées, la recherche d'anticorps irréguliers, à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B; si la recherche est positive, l'identification et le titrage des anticorps sont obligatoires.

Article. 6 :

- Un examen médical postnatal doit être obligatoirement effectué dans les huit semaines qui suivent l'accouchement.

Annexe 4 : table d'antigènes de dépistage de RAI

CE 0123 **IVD**

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

ID-Diascreen

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

	R ₁ F ₁ n														R ₂ F ₂ n														R ₁ F ₁ n / R ₂ F ₂ n														Spezialtypen / Special types / Antígenos especiales / Tipos especiales																																																																																																																																																																			
	D	C	E	c	e	C	K	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇	K ₈	K ₉	K ₁₀	K ₁₁	K ₁₂	K ₁₃	K ₁₄	K ₁₅	K ₁₆	K ₁₇	K ₁₈	K ₁₉	K ₂₀	K ₂₁	K ₂₂	K ₂₃	K ₂₄	K ₂₅	K ₂₆	K ₂₇	K ₂₈	K ₂₉	K ₃₀	K ₃₁	K ₃₂	K ₃₃	K ₃₄	K ₃₅	K ₃₆	K ₃₇	K ₃₈	K ₃₉	K ₄₀	K ₄₁	K ₄₂	K ₄₃	K ₄₄	K ₄₅	K ₄₆	K ₄₇	K ₄₈	K ₄₉	K ₅₀	K ₅₁	K ₅₂	K ₅₃	K ₅₄	K ₅₅	K ₅₆	K ₅₇	K ₅₈	K ₅₉	K ₆₀	K ₆₁	K ₆₂	K ₆₃	K ₆₄	K ₆₅	K ₆₆	K ₆₇	K ₆₈	K ₆₉	K ₇₀	K ₇₁	K ₇₂	K ₇₃	K ₇₄	K ₇₅	K ₇₆	K ₇₇	K ₇₈	K ₇₉	K ₈₀	K ₈₁	K ₈₂	K ₈₃	K ₈₄	K ₈₅	K ₈₆	K ₈₇	K ₈₈	K ₈₉	K ₉₀	K ₉₁	K ₉₂	K ₉₃	K ₉₄	K ₉₅	K ₉₆	K ₉₇	K ₉₈	K ₉₉	K ₁₀₀	K ₁₀₁	K ₁₀₂	K ₁₀₃	K ₁₀₄	K ₁₀₅	K ₁₀₆	K ₁₀₇	K ₁₀₈	K ₁₀₉	K ₁₁₀	K ₁₁₁	K ₁₁₂	K ₁₁₃	K ₁₁₄	K ₁₁₅	K ₁₁₆	K ₁₁₇	K ₁₁₈	K ₁₁₉	K ₁₂₀	K ₁₂₁	K ₁₂₂	K ₁₂₃	K ₁₂₄	K ₁₂₅	K ₁₂₆	K ₁₂₇	K ₁₂₈	K ₁₂₉	K ₁₃₀	K ₁₃₁	K ₁₃₂	K ₁₃₃	K ₁₃₄	K ₁₃₅	K ₁₃₆	K ₁₃₇	K ₁₃₈	K ₁₃₉	K ₁₄₀	K ₁₄₁	K ₁₄₂	K ₁₄₃	K ₁₄₄	K ₁₄₅	K ₁₄₆	K ₁₄₇	K ₁₄₈	K ₁₄₉	K ₁₅₀	K ₁₅₁	K ₁₅₂	K ₁₅₃	K ₁₅₄	K ₁₅₅	K ₁₅₆	K ₁₅₇	K ₁₅₈	K ₁₅₉	K ₁₆₀	K ₁₆₁	K ₁₆₂	K ₁₆₃	K ₁₆₄	K ₁₆₅	K ₁₆₆	K ₁₆₇	K ₁₆₈	K ₁₆₉	K ₁₇₀	K ₁₇₁	K ₁₇₂	K ₁₇₃	K ₁₇₄	K ₁₇₅	K ₁₇₆	K ₁₇₇	K ₁₇₈	K ₁₇₉	K ₁₈₀	K ₁₈₁	K ₁₈₂	K ₁₈₃	K ₁₈₄	K ₁₈₅	K ₁₈₆	K ₁₈₇	K ₁₈₈	K ₁₈₉	K ₁₉₀	K ₁₉₁	K ₁₉₂	K ₁₉₃	K ₁₉₄	K ₁₉₅	K ₁₉₆	K ₁₉₇	K ₁₉₈	K ₁₉₉
I	CCcW _D E.ee														R ₁ ^W R ₁														1190110														Spezialtypen / Special types / Antígenos especiales / Tipos especiales																																																																																																																																																																			
II	ccD.EE														R ₂ R ₂														101018																																																																																																																																																																																	
III	ccdde														r														301058																																																																																																																																																																																	
IV	CcD.Ee														R ₁ R ₂														179250																																																																																																																																																																																	
V	CCcW _D .ee														R ₁ ^W R ₁														242943																																																																																																																																																																																	
VI	ccD.EE														R ₂ R ₂														301010																																																																																																																																																																																	

Anmerkungen siehe rückseitig / Remarques see overleaf / Voir les remarques au verso / Per le note consultare il retro / Ver observações no verso

Name / Name / Nom / Nombre / Nome

Blutgruppe + Antigen / Blood group + antigens / Groupe sangun + antigènes / Gruppo sanguigno + antigeni / Grupo sanguíneo + antígenos / Grupo sanguíneo + antígenos

Interpretation / Interpretation / Interpretation / Interpretation / Interpretation

V.I.P. Software: **S320**

LOT
 I 05900.35.Y IV 05930.35.Y
 II 05910.35.Y V P 05940.35.Y (Japan: 0594.35.Y)
 III 05920.35.Y V P 05950.35.Y (Japan: 0595.35.Y)
 Set I-IV 45070.35.Y
 Set V-VI 45210.35.Y (Japan: 4521.35.Y)

2016.02.15 (Japan: 15.02.16)

Eigenkontrolle / Autocontrol / Auto-control / Auto-control

Resultat / Result / Resultat / Resultato / Resultado / Resultado

LSS / Enzym / 4°C

1004316 04.13 16.11.2015 / 10:16

Diabated GmbH, Fra Rond 23, 1788 Cressier FR, Switzerland

0123 CE

Annexe 6 : demandes d'examen immunohématologique.

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCCEN
SERVICE D'HEMOBIOLOGIE ET BANQUE DE SANG

CHEF DE SERVICE
Pr K TAOULI Ep ALLAL

Demande d'examen d'immuno hématologie

Identité du patient		Demandeur	
Mr <input type="checkbox"/> Mme <input type="checkbox"/>		Etablissement :	
Nom :		Service :	
Prénom :		Tél :	
Nom marital :			
Date de naissance : / /			
Analyses demandées		Prélèvement (sang sur EDTA- tube violet)	
<input type="checkbox"/> Groupage ABO-RH1 } <i>Attention : une seule détermination par demande</i> <input type="checkbox"/> Phénotype RH-KEL } <input type="checkbox"/> Recherche d'anticorps irréguliers (RAI) <i>(72h avant toute transfusion sanguine et 15j après la dernière transfusion)</i> <input type="checkbox"/> Test direct à l'antiglobuline (Coombs direct) <input type="checkbox"/> Phénotype étendu <input type="checkbox"/> Epreuve directe de compatibilité <input type="checkbox"/> Autres (préciser) :		Date : Heure :	
		Préleveur (nom, prénom, qualité et signature) :	
		Préscripteur (nom et prénom) :	
Renseignements cliniques obligatoires			
Pathologie : Transfusion antérieure ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Date :	Injection d'Ig anti-D ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui, date et dose de l'injection : Date et résultat de la RAI avant injection :	NOUVEAU-NE Sang veineux <input type="checkbox"/> Sang Cordon <input type="checkbox"/> Identité de la MERE : Nom de naissance : Prénom : Nom marital : Date de naissance : <i>joindre les documents de groupage et RAI de la mère.</i>	
<input type="checkbox"/> Bilan préopératoire Date d'intervention :	<input type="checkbox"/> GROSSESSE Age de la grossesse : Geste/pare :		
<input type="checkbox"/> Exploration d'une anémie <input type="checkbox"/> Notion de Greffe de moelle			

Bibliographie

- [1] Cécile Contin-Bordes, Olivier Garraud, Mirjana, Radosavljevic, Marie-Nathalie Sarda, Gilles Thibault.
- [2] INSP octobre 2012.
- [3] Lucienne Mannessier, Transfusion Clinique et Biologique 14 (2007).
- [4] livre guide des examens de laboratoire édité par P.KAMOUN et J.P.FREJAVILLE. BACH (J.F) Immunologie Parie.1979 Flammarion MOLLISON(P) Blood. Transfusion in clinical medicine. Oxford. Londres .1979 Black well.
- [5] Santavy J. Hemolytic disease in the newborn – History and prevention in the world and the Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010.
- [6] Dean L. Blood groups and red cell antigens. National Center for biotechnology Information , 2005.
- [7] Urbaniak S.J., Greiss M.A. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. Blood Reviews. 2000.
- [8] Hansen T.W.R. Pioneers in the Scientific Study of Neonatal Jaundice and Kernicterus.
- [9] Pediatrics. 2000. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/> e 15 , consulté le 17juin 2011.
Schmorl C. Zur Kenntnis des ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden gehirnveraänderungen. Verh Dtsch Pathol Ges. 1904.
- [10] Vannier F. La maladie hémolytique périnatale, revue de la littérature, place du dosage pondéral des IgG Anti-D dans sa surveillance à *propos de 177 cas de maladie hémolytique périnatale par anti-D* Page / 1à Lyon. Th D Med, Lyon 1; 1993.
- [11] Diamond L.K., Blackfan K.D., Baty J.M. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. J Pediatr. 1932.
- [12] Zacho A. Incompatibilité entre les sangs de même groupe due à la présence d'agglutinines irrégulières chez un receveur. Hospital stidende, 1935. (Compte rendu dans le *Sang*. 1936.
- [13] Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires A. Cortey, A. Mailloux, S. Huguet-Jacquot, V. Castaigne-Meary, G. Macé, A. N'Guyen, M. Berry, F. Pernot, J.-C. Galiay, F. Lattes, B. Blanchard, B. Carbonne Volume 7. 2012.
- [14] Allo-immunisation anti-érythrocytaire, B.-N. Pham, P.-Y. Le Penneç, P. Rouger 2012 Elsevier Masson.

[15] ANDRE BOTTE, C. Enseignement théorique : « Groupes sanguins, anticorps, sécurité transfusionnelle, allo-immunisation fœto-maternelle. » Ecole de Sages-Femmes de Nancy, 21 septembre 2010.

[16] Minon J.M., Schaaps J.P., Retz M.C., Dricot J.F., Foidart J.M., Senterre J.M. Utilisation en routine clinique du génotypage fœtal RHD sur plasma maternel: bilan de deux ans.

[17] d'activité. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2005; 34: 448-53.

[18] état de l'art en 2008 Dominique Rigal, Francis Meyer, Elisabeth Mayrand, Françoise Dupraz.

Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) E. Miquel, B. Cavelier, J.C. Bonneau, P. Rouger, Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005) 45–55.

[19] Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires, A. Cortey, A. Mailloux, S. Huguet-Jacquot, V. Castaigne-Meary, G. Macé, A. N'Guyen, M. Berry, F. Pernot, J.-C. Galiay, F. Lattes, B. Blanchard, B. Carbonne © 2012 Elsevier Masson SAS.

Page 17 (le volume+ tableau VI) : L'intérêt du génotypage fœtal dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle [RH : -1] Alison SANZEY 2012.

[20] Suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle, L. Mannessier Transfusion Clinique et Biologique 10 (2003) 258–262.

[21] Arrêté du 19 avril 1985 (JO du 30 mai 1985), relatif aux examens médicaux pré et postnatals.

[22] Décret n°92–143 du 14 février 1992 (JO du 18 février 1992) relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal.

[23] Arrêté du 26 avril 2002 (JO du 4 mai 2002) modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

[24] Arrêté du 19 avril 1985 (JO du 30 mai 1985), relatif aux examens médicaux pré et postnatals.

[25] Décret n°92–143 du 14 février 1992 (JO du 18 février 1992) relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal.

[26] Arrêté du 26 avril 2002 (JO du 4 mai 2002) modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

[27] Mannessier L, Valat AS, Codaccioni X, Puech F, Huart JJ. La surveillance immunohématologique des femmes enceintes. Rev Gynécol 1994;7(2):425–30.

[28] Brossard Y, Poissonnier MH, Chavinié J. Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. Immunologie de la reproduction. Flammarion;1990. p. 333–372.

- [29] Goudemand M, Salmon CH. Immunohématologie et immunogénétique. Chapitre XI. Flammarion Médecine-Sciences; 1980.
- [30] Brossard Y. Cytopénies immunes néonatales. Rev Prat 2001;51:1571–6.
- [31] Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y, et al. Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. N Engl J Med 1993;329:607–10.
- [32] Mannessier L, Dourieux S, Delsalle A, Huart JJ, Puech F. Groupage Rh par PCR sur cellules amniotiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995;24:827–8.
- [33] Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997;350:485–7.
- [34] Lo YM, Hejelm NM, Fidier C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. N Engl J Med 1998;339:1734–8.
- [35] Costa JM, Giovangrandi Y, Ernault P, Lohmann L, Nataf V, El Halali N, et al. Fetal RhD genotyping in maternal serum during the first trimester of pregnancy. Br J Haematol 2002;119:255–60.
- [36] Rouillac C, Brossard Y. Génotypage RHD fœtal à partir du sang maternel. Médecine fœtale et échographie en gynécologie; 2002, n°49/ 9-1.
- [37] CNGOF :Prévention de l’allo immunisation rhésus foeto-maternelle.2005 www.cngof.asso.fr.
- [38] Mansessier L.La surveillance immuno hématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l’allo immunisationanti-RH1.transf.clin.Biol.14(2007) 112-119.
- [39] Huissoud C, Boisson C, Rudigoz RC, Mesnildot P. Surveillance biologique de la grossesse le point de vue du clinicien. Rev Fr Lab 2008;402:23–31.
- [40] Poissonnier MH. Allo-immunisation érythrocytaire fœtoplacentaire. J Pediatr Pueric 1999;12:306–12.
- [41] Poissonnier MH, Brossard Y, Soulié JC, Maynier M, Larsen M, de Lachaux V, et al. Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Obstétrique 5-020-A-10, 1998.
- [42] Mannessier L. Suivi immunohématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations. Transfus Clin Biol 2009;16:195–200.
- [43] Howard H, Martlew V, Mcfadyen I, Clarke C, Duguid J. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell alloimmunization. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:62–6.
- [44] Pinon F, Gregut R, Brossard Y. Immunisation érythrocytaire chez la femme enceinte. Rev Fr Transfus Immunohematol 1981;24:483–8.

- [45] Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires. In: Lefrère JJ, Rouger P, editors. Transfusion sanguine : une approche sécuritaire. Paris: John Libbey; 2000. p. 290–318.
- [46] Queenan JT, Smith BD, Haber JM, Jeffrey J, Gadow HC. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 1969;34:767–71.
- [47] Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997;89:272–5.
- [48] Atouf.O, Brick.C Recherche des anticorps anti-érythrocytaires 2014.

Résumé :

Les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) sont définies par la fixation d'allo-anticorps maternels sur le globule rouge du fœtus, anticorps transmis pendant la grossesse et qui ont pour cible les antigènes de groupes sanguins du fœtus, d'origine paternelle. Une bonne surveillance des patientes enceintes permettra de dépister ces grossesses à risque, d'identifier l'IFM et de repérer les enfants les plus atteints pour leur bénéficier des thérapeutiques actuelles très développées (transfusion fœtale in utero ou photothérapie intensive post-natale ou exsanguino-transfusion). Le diagnostic de toute incompatibilité du système rhésus et KEL devrait être fait pendant la grossesse et non en urgence devant les complications anémiques fœtales ou hyperbilirubinémiques postnatales. Ceci est possible si le calendrier de surveillance des agglutinines irrégulières pendant la grossesse est respecté accompagné des tests immunohématologique nécessaire pour le suivi notamment la détermination du groupe sanguin ABO-RH1 et du phénotype RH-KEL1 paternel, le génotypage, l'amniocentèse et la cordocentèse chez le fœtus et le groupage sanguin ABO-RH1 accompagné du test direct à l'antiglobuline chez le nouveau-né sont nécessaire pour appréhender le risque. En revanche dans notre étude l'IFME est estimée de 06% l'équivalent de 3 femmes allo-immunisé parmi 50 patientes enceintes ce qui est loin d'être rare.

Mots clé : allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire, surveillance immunohématologique de la femme enceinte, recherche d'anticorps antiérythrocytaire, anémie hémolytique néonatale, anasarque fœto-placentaire.

Abstract:

The Fetomaternal incompatibilities erythrocyte (IFME) are defined by the setting of maternal allo-antibodies on the red blood cells of the fetus, antibodies transmitted during pregnancy and that target the blood group antigens of the fetus from the father. Proper monitoring of pregnant patients will track those pregnancies at risk, identify the MFI and to identify the most affected children for their benefit highly developed current treatment (fetal transfusion in utero or post-natal intensive phototherapy or exsanguino- transfusion). The diagnosis of rhesus incompatibility of KEL system and should be done during pregnancy and not urgent before fetal anemia or postnatal complications Hyperbilirubinaemic. This is possible if the monitoring schedule irregular antibodies during pregnancy is respected accompanied immuno-hematological tests necessary to monitor in particular the determination of blood group ABO-RH1 and HR-KEL1 paternal phenotype, amniocentesis and cordocentesis and fetal ABO blood grouping-RH1 accompanied by direct test to anti globulin in the newborn are needed to understand the risk. In contrast, in our study the IFME estimated 06% of the equivalent of 3 women alloimmunized among 50 pregnant patients which is far from rare.

Key words: fetal-maternal erythrocyte alloimmunization, immuno hematological monitoring of pregnant woman, looking for antibodies antiérythrocytaire, neonatal hemolytic anemia, hydrops placental.

ملخص

يتم تعريف عدم توافق كرات الدم الحمراء للأم مع الدم الجنيني عن طريق إعداد ألو الأجسام المضادة الخاصة بالأمهات و تثبيتها على خلايا الدم الحمراء للجنين، الأجسام المضادة تنتقل أثناء الحمل والتي تستهدف مضادات فصيلة الدم للجنين من أصل أبوي. يتم الرصد السليم للمرضى الحوامل بفحص حالات الحمل عالية المخاطر، وتحديد عدم توافق كرات الدم الحمراء للأم مع الدم الجنيني وتحديد الأطفال الأكثر تضررا من التمتع بالعلاج الحالي على درجة عالية من التطور (نقل الجنين في الرحم أو العلاج بالضوء المكثف بعد الولادة أو تبديل الدم). وينبغي أن يتم تشخيص تعارض نظام غزوس وكيل أثناء الحمل بدلا عن مضاعفات فقر الدم للجنين على وجه السرعة أو قبل فرط بيليروبين الدم بعد الولادة وهذا ممكن إذا كان يحظى باحترام الجدول الزمني للرصد الأجسام المضادة غير النظامية خلال فترة الحمل إضافة إلى اختبارات المناعة الدموية اللازمة للرصد بما في ذلك تحديد فصيلة الدم ABO-RH1 و HR-KEL1 النمط الظاهري الأب، في المقابل، في دراستنا تقدر 06% من عدم توافق كرات الدم الحمراء للأم مع الدم الجنيني أي ما يعادل 3 نساء مصابات من بين 50 حاملا و الذي هو أبعد ما يكون عن المؤلف.

الكلمات المفتاحية : عدم توافق كرات الدم الحمراء للأم مع الدم الجنيني، مراقبة المناعة الدموية، رصد الأجسام المضادة غير النظامية، فقر الدم الانحلالي، المشيمة المشوهة.