

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université SAAD DAHLEB-BLIDA 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Option: Génie biologique

Thème :

**Intérêt du dépistage des hyper-
bilirubinémies dans l'incompatibilité fœto-
maternelles.**

Présenté par :

Guenzet Mahrouza et Chakal Sarra

Date de soutenance :

Devant le jury :

Mme Touaibia M.	MAA	USDB1	Présidente
Mme Khaldoun H.	MCB	USDB1 FSNV	Examinatrice
Mme Kebbas S.	MCB	USDB1 FSNV	Promotrice
Mme Saadaoui F.	MCA	CHU Blida	Co-promotrice

Promotion : 2016 /2017

Je dédie ce modeste mémoire

A mes chers parents :

Pour leurs sacrifices, leurs encouragements et leurs prières pour moi. Espérons qu'un jour, je pourrais leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.

A mes chers frères et toute ma famille :

En témoignage des liens solides et intimes qui nous unissent et pour leur soutien et leur amour.

A ma chère copine Chakal Sarra et toute mes amies avec qui j'ai partagé des moments inoubliables.

A tous mes enseignants, qui n'ont épargné aucun effort pour m'offrir un bon enseignement.

Mahrouza

Je dédie ce modeste mémoire

A mes parents

Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien tout au long de mes études et dans les moments les plus difficiles. En ce jour, j'espère réaliser un de vos rêves sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que vous m'avez donné. Puisse Dieu, tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour. Que Dieu vous garde...

A ma grande mère

Tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon mari qui n'a pas cessé de m'encourager pour me permettre d'atteindre cette étape et merci d'être à mes côtés toujours.

A mes sœurs, mon frère et toute ma famille et ma belle-famille Je vous remercie de votre patience vous m'avez aidé toujours à avancer.

A mon binôme Guenzet Mahrouza qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce travail et à sa famille.

Sarra

REMERCIEMENTS

Nous tenons, en premier lieu, à remercier Dieu tout puissant qui nous a donné toute la force d'achever ce travail.

Un grand merci à notre chère promotrice madame Kebbas Salima, Maitre de conférences B, au département BPO, FSNV, pour sa contribution dans l'élaboration de ce mémoire, pour le partage de ses connaissances et pour ses précieux conseils.

Nos vifs remerciements vont à notre Co-promotrice Dr Saadaoui Fetta chef de service de néonatalogie à la clinique Hassiba Benbouali-CHU de Blida.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à Madame Touaibia Meriem, Maitre assistante A, au département BPO, FSNV, qui nous fait l'honneur de présider le jury et à Madame Khaldoun Hassina, Maitre de conférences B, au département BPC, FSNV, qui a bien voulu examiner ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent aussi au personnel des services de maternité, de néonatalogie, de prévention et des chefs service de laboratoire central de la clinique Hassiba Benbouali-CHU de Blida et du laboratoire de l'EPH de Boufarik.

Nous tenons enfin à remercier chaleureusement nos parents et toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont participé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce mémoire.

RESUME

Durant notre étude qui a porté sur le dépistage des hyper-bilirubinémies dans l'incompatibilité fœto-maternelle (IFM), 288 cas d'ictère ont été enregistrés dont 120 présentant un ictère par incompatibilité fœto-maternelle (l'ictère par IFM dans le système ABO est prédominant [84%] par rapport à l'IFM Rhésus [16%]).

Les deux sexes (féminin et masculin) sont exposés à l'ictère par IFM dont le sexe féminin est plus sensible à l'ictère par IFM ABO contrairement au sexe masculin qui prédomine dans l'ictère par IFM Rhésus.

Les nouveau-nés qui naissent à terme sont plus touchés par l'ictère par IFM (ABO et RH) contrairement aux nouveau-nés prématurés. L'ictère par IFM est précoce (<48h) chez la majorité des nouveau-nés de notre population.

Dans l'IFM ABO, nous avons trouvé une prédominance des situations (O-A) (60%) qui correspond au couple mère/bébé par rapport à la situation (O-B) (40%).

Le test de Coombs direct (TCD) est majoritairement positif chez les nouveau-nés présentant un ictère par IFM Rhésus et négatif chez ceux ayant une IFM ABO.

L'ictère par IFM dans le système ABO apparaît lors de la première grossesse. Cependant, l'ictère par IFM Rhésus est démasqué dans la deuxième grossesse.

Les taux de la bilirubine totale dans l'ictère par IFM ABO et aussi par IFM Rhésus à l'admission sont 122.07 mg/l et 131.09 mg/l respectivement et 94.37 mg/l et 85.13 mg/l à l'évacuation tandis que la valeur d'hémoglobine était ≥ 12 g/dl dans la majorité des cas.

La mise en évidence des groupes sanguins, Rh-Kell de la mère et de l'enfant, RAI maternelles, test direct à l'antiglobuline chez le nouveau-né restent des outils incontournables pour le dépistage des IFM.

Mots clés : ictère, hyper-bilirubinémie, incompatibilité fœto-maternelle, nouveau-né.

ABSTRACT

In our study of hyper-bilirubinemia in fetal-maternal incompatibility (FMI), 288 cases of jaundice were recorded, including 120 jaundiced by fetal-maternal incompatibility (jaundice by FMI in ABO system is predominant [84%] compared to Rhesus FMI [16%]) Both sexes (female and male) are exposed to jaundice by FMI, the female sex of which is more susceptible to jaundice by FMI ABO, in contrast to the male sex that predominates in jaundice by FMI Rhesus.

Newborns who are born at term are more at risk from jaundice by FMI (ABO and RH) in contrast to premature infants. FMI jaundice is precocious (<48h) in the majority of newborns of our population.

In the ABO FMI, there is a predominance of situations (O-A) (60%) which corresponds to the mother / baby couple in relation to the situation (O-B) (40%).

The direct coombs test (DCT) is predominantly positive in neonates presenting a jaundice by Rhesus FMI and negative in those with an ABO FMI.

FMI jaundice in the ABO system occurs during the first pregnancy. However, jaundice by FMI Rhesus is unmasked in the second pregnancy.

The levels of total bilirubin in jaundice by FMI ABO and also by FMI on admission were 122.07 mg / l and 131.09 mg / l respectively and 94.37 mg / l and 85.13 mg / l at discharge. Hemoglobin value was ≥ 12 g /dl in the majority of cases.

The identification of blood groups, Rh-Kell of mother and child, maternal RAI, direct antiglobulin test in the newborn remain essential tools for the detection of MFIs.

Key words: jaundice, hyper-bilirubinemia, feto-maternal incompatibility, newborn.

ملخص

في دراستنا التي ركزت على فحص فرط بيليروبين الدم في عدم التوافق بين الأمهات والجنين ، تم تسجيل 288 حالة يرقان بما في ذلك 120 حالة يرقان لعدم التوافق بين الأم والطفل (حيث أن اليرقان لعدم التوافق بين الأم والطفل في نظام ABO هو الغالب (84%) مقارنة مع اليرقان لعدم التوافق بين الأم والطفل في نظام ريزوس RH (16%)).

كلا الجنسين (الإناث والذكور) معرضين ليرقان عدم التوافق بين الأم والطفل حيث أن الجنس الأنثوي أكثر عرضة لليرقان في نظام ABO بينما الجنس الذكري يسود في اليرقان من نوع ريزوس.

المواليد الجدد المولودين في الأجل أكثر عرضة ليرقان عدم التوافق بين الأم والجنين (في نظام ABO وريزوس) على عكس المواليد السابقين لأنهم يرقان عدم التوافق بين الأم والطفل يظهر مبكرا (48 <) عند غالبية الأطفال حديثي الولادة في مجموعتنا.

في يرقان عدم التوافق بين الأم والطفل في نظام ABO، يوجد أكثرية للوضع

(O-A) (60%) والتي تمثل الثنائي (الأم/الطفل) مقارنة بالوضع (O-B) (40%).

اختبار كومبس المباشر هو في الغالب إيجابي عند الأطفال حديثي الولادة المصابين بيرقان عدم التوافق بين الأم والطفل في نظام ريزوس وسلب في حالة اليرقان في نظام ABO.

اليرقان في نظام ABO يظهر أثناء الحمل الأول بينما في نظام ريزوس يتم الكشف عنه أثناء الحمل الثاني.

مستويات البيليروبين الكلي في يرقان عدم التوافق بين الأم والطفل في نظام ABO وأيضاً في نظام ريزوس عند الدخول بلغت 122,07 ملغ/ل و 131,09 ملغ/ل على التوالي و 94,37 ملغ/ل و 85,13 ملغ/ل عند الخروج، في حين قيمة الهيمغلوبين كانت أكبر من أو تساوي 12 غ/دل عند غالبية الحالات.

ولا يزال تحديد مجموعات الدم، ريزوس-كيل للأم والطفل، و اختبار كومبس غير المباشر للأم، واختبار الغلوبولين المباشر للرضيع، أدوات لا غنى عنها للكشف عن يرقان عدم التوافق بين الأم والطفل .

الكلمات المفتاحية:

اليرقان ، فرط بيليروبين الدم ، عدم التوافق بين الأم والطفل، حديثي الولادة .

Glossaire

Amniocentèse : est une procédure chirurgicale qui consiste à retirer, à l'aide d'une aiguille, un peu de liquide amniotique. Elle permet d'observer l'état de santé ainsi que la maturité du fœtus et diagnostiquer d'éventuelles anomalies fœtales.

Anticorps incomplets: sont des anticorps qui se fixent sur des cellules portant l'antigène sans les agglutiner (Ex. Ig G dirigées contre des antigènes de surface des érythrocytes).

Atrésie biliaire : est une affection rare caractérisée par une obstruction des voies biliaires survenant en période périnatale. C'est la cause la plus fréquente de cholestase (rétention biliaire) néonatale.

Cholestases : moins souvent appelée cholostase, correspond à une diminution ou disparition de l'écoulement de la bile générant une augmentation subite du volume de bile dans les voies biliaires.

Cordocentèse : Ponction d'une veine du cordon ombilical sous contrôle échographique pour réaliser un prélèvement sanguin ou pour injecter une substance thérapeutique ou non.

Cytomégalovirus (CMV) : est un virus à ADN de la famille des herpès virus. Il est présent dans la salive et toutes les sécrétions de l'organisme. Il est transmis par les relations sexuelles et lors des baisers.

Echo-virus (enteric cytopathogenic human orphan virus) : virus découvert dans le tube digestif humain dont on ne connaît pas à l'origine les maladies qu'il provoquait. On sait qu'il provoque notamment des méningites, des gastro-entérites, des affections grippales ou respiratoires.

Hématomes retro-placentaires : L'hématome rétro-placentaire se traduit par une importante hémorragie qui apparaît entre l'utérus et le placenta ce qui entraîne le décollement du placenta, provoquant une souffrance fœtale, car le bébé manque d'oxygène.

Immunogène : élément reconnu comme étranger par l'organisme et qui provoque la formation d'un anticorps spécifique capable de le neutraliser.

Kyste du cholédoque : terme consacré à la situation de n'importe quelle dilatation congénitale de la voie biliaire principale (qui amène la bile du foie vers l'intestin) ou des voies biliaires intra-hépatiques.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) : est un virus responsable de plusieurs types de maladies. C'est un virus de la famille Herpès qui se transmet par la salive.

Lithiase biliaire : (ou cholé-lithiase) est la formation de calculs à l'intérieur de la vésicule biliaire. Les calculs, qu'on appelle parfois des « pierres » ressemblent t à de petits cailloux et Ils sont composés de cholestérol cristallisé dans la majorité les cas.

Maladie de Gilbert : une maladie hépatique génétique, due à une élévation de la concentration en bilirubine indirect ou libre dans le sang. Sa forme la plus visible est l'ictère. Elle se transmet sans doute selon le mode autosomique dominant.

Maladie de Minkowski-chauffard (sphérocytose héréditaire) : est une anémie hémolytique secondaire à des anomalies des protéines membranaires du globule rouge.

Métrorragie : désigne toute hémorragie d'origine utérine, lésionnelle ou fonctionnelle, se produisant en dehors des règles.

Mucoviscidose (ou fibrose kystique) : est une maladie génétique héréditaire qui affecte le fonctionnement cellulaire de plusieurs organes comme les poumons, le système ORL, le tube digestif, le foie et les voies biliaires, le pancréas, et les organes reproducteurs.

Placenta prævia : désigne une position anormale du placenta dans l'utérus pendant la grossesse. Il est situé dans la partie inférieure de l'utérus, donc trop bas par rapport à sa localisation naturelle. Le risque majeur est l'hémorragie due à un décollement du placenta

Placentocentèse : Cet examen est également appelé biopsie du trophoblaste ou choriocentèse. Il consiste à prélever un morceau de trophoblaste (futur placenta), afin de connaître le caryotype (la carte chromosomique) du futur bébé.

Résorption d'hématome : correspond à un épanchement de sang dans un tissu. Ce sang diffuse tant qu'il a de la place pour s'infiltrer. Il finit par se collecter et forme une poche. Un hématome peut se développer au sein de n'importe quel tissu de l'organisme.

Syndrome de Crigler-Najjar (SCN) : est un trouble héréditaire du métabolisme de la bilirubine caractérisé par une hyper-bilirubinémie non-conjuguée due à un déficit hépatique de l'activité de la bilirubine glucuronosyltransférase.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps.

Ag : Antigène.

BC : Bilirubine Conjuguée.

BD : Bilirubine Directe.

Bnc : Bilirubine Non Conjuguée.

BT : Bilirubine Totale.

EBV : Virus *Epstein Barr*.

EST : Exsanguino-Transfusion.

FNS : Formule Numérique Sanguine.

G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase.

GR: Globule Rouge.

Hb : Hémoglobine.

IFM : Incompatibilité Fœto-Maternelle.

IFME : Incompatibilité Fœto-Maternelle Erythrocytaire.

Ig : Immunoglobuline.

MCV : Cytomégalovirus.

MHNN : Maladie Hémolytique Du Nouveau-Né.

PT : Photothérapie.

RAI : Recherche D'agglutines Irrégulières.

SA : Semaine D'aménorrhée.

TCD : Test De Coombs Direct.

TCI : Test De Coombs Indirect.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme d'obtention de la bilirubine à partir de l'hémoglobine et les hémoprotéines.....	03
Figure 2 : Métabolisme de la bilirubine : de sa synthèse à son excrétion.....	04
Figure 3 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né.....	06
Figure 4 : Traitement de l'ictère néonatal.....	09
Figure 5 : Les différents groupes sanguins du système ABO.....	10
Figure 6 : Passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle.....	11
Figure 7 : Allo-immunisation fœto-maternelle.....	13
Figure 8 : Modèle cinétique de réponse d'anticorps primaire et secondaire.....	14
Figure 9 : Protocole pour la réalisation du test de Kleihauer.....	17
Figure 10 : Groupe sanguin révélés après utilisation de réactifs.....	19
Figure 11: Répartition des nouveaux nés en fonction du type d'ictère développé.....	23
Figure 12: Répartition des nouveaux nés en fonction de types d'IFM développée.....	24
Figure 13: Répartition des IFM selon le sexe.....	25
Figure 13(bis): Répartition des types d'IFM selon le sexe.....	26
Figure 14: Répartition des IFM selon l'âge de la mère.....	26
Figure 14 (Bis) : Répartition des IFM (ABO et Rhésus) selon l'âge de la mère.....	27
Figure 15: Répartition des types des IFM selon le terme de maturité fœtale.....	27
Figure 16: délai entre la naissance et l'apparition de l'ictère par IFM ABO et Rhésus.....	28
Figure 17 : Répartition des groupes sanguins dans l'IFM ABO.....	29
Figure 18: Répartition des groupes sanguins dans l'IFM Rhésus.....	29
Figure 19: Mesure du test de Coombs direct (TCD) dans les deux types d'IFM étudiés...	30
Figure 20: Répartition des IFM en fonction de nombre de grossesse.....	31
Figure 21: Variation de taux de bilirubine en fonction du traitement.....	32
Figure 22: Taux d'hémoglobine dans les deux types d'IFM étudiés.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les différents types d'ictères.....	07
Tableau II : dosage de la bilirubine.....	22

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Chapitre 1 : rappels bibliographiques.....	2
1. Bilirubine.....	2
1.1. Métabolisme de la bilirubine.....	3
1.2. Transport plasmatique vers le foie.....	3
1.3. Conjugaison hépatocytaire.....	3
1.4. Devenir de la bilirubine.....	4
2. Ictère.....	5
2.1. Etiologie de l'ictère physiologique chez un nouveau-né.....	5
2.2. Types d'ictère.....	6
2.3. Dépistage et diagnostic clinique et biologique de l'ictère néonatal.....	8
2.4. Traitement de l'ictère.....	8
3. Incompatibilité fœto-maternelle.....	9
3.1. Groupes sanguins.....	9
3.1.1. Système ABO.....	9
3.1.2. Système Rhésus.....	10
3.1.3. Système Kell.....	10
3.2. Incompatibilité dans le système rhésus.....	11
3.3. Incompatibilité dans le système kell.....	11
3.4. Incompatibilité dans le système ABO.....	12
3.5. Mécanismes de développement d'une immunisation fœto-maternelle.....	13
3.5.1. Circonstances déclenchantes.....	14
3.5.2. Conséquences.....	14
4. Dépistage.....	15
4.1. Dépistage de l'incompatibilité fœto-maternelle.....	15
4.2. Dépistage de l'immunisation.....	16
5. Prévention.....	17
Chapitre 2 : matériels et méthodes.....	18
1. Matériels.....	18
1.1. Matériel non biologique.....	18
1.2. Matériel biologique.....	18
2. Méthode.....	18
2.1. Détermination du groupe sanguin ABO et Rhésus et le phénotype.....	18
2.2. Formule numérique sanguine(FNS).....	19

2.3. Test de Coombs.....	20
2.3.1. Test de Coombs direct.....	20
2.3.2. Test de Coombs indirect.....	21
2.4. Dosage de la bilirubine.....	22
2.5. Analyse statistique.....	22
Chapitre 3 : résultats et discussion.....	23
1. Répartition des nouveau-nés en fonction du type d'ictère développé.....	23
2. Répartition des nouveau-nés en fonction du type d'IFM développée.....	24
3. Répartition des nouveau-nés selon le sexe.....	24
4. Répartition des nouveau-nés selon l'âge de la mère.....	26
5. Répartition des nouveau-nés selon le stade de maturité.....	27
6. Répartition des nouveau-nés selon la période d'apparition de l'ictère.....	28
7. Répartition des groupes sanguins dans l'IFM ABO.....	28
8. Répartition des groupes sanguins dans l'IFM Rhésus.....	29
9. Résultats de test de Coombs.....	30
10. Répartition des IFM en fonction de nombre de grossesse.....	30
11. Variation de taux de bilirubine totale et directe avant et après traitement.....	31
12. Taux d'hémoglobine dans les deux types d'IFM étudiés.....	32
V. CONCLUSION.....	34
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	36

INTRODUCTION

Les incompatibilités fœto-maternelles (IFM) 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. Les complexes immuns ainsi formés provoquent une immuno-hémolyse tissulaire (**Cortey et al, 2012**) Elle peut être responsable d'une anémie fœtale sévère pouvant entraîner dans sa forme majeure une mort in utero (**D'Ercole, 2009**).

À la naissance, le nouveau-né est exposé à une anémie ainsi qu'à une hyper-bilirubinémie. Si cette hyper-bilirubinémie est majeure, un ictère nucléaire peut survenir par toxicité de la bilirubine libre sur les noyaux gris centraux (**D'Ercole, 2009**).

Selon **Mokeddem et Atmane (2012)** et **Branger et al (2013)** L'incompatibilité fœto-maternelle peut résulter par l'immunisation de la mère Rh négatif contre l'antigène D, sa fréquence a considérablement diminué depuis la généralisation des injections d'immunoglobulines anti-D chez les femmes Rhésus négatif au cours de la grossesse et après l'accouchement.

À côté des IFM rhésus qui ont longtemps occupé le premier plan, aujourd'hui le pédiatre est essentiellement confronté aux incompatibilités ABO ainsi qu'aux autres IFM plus rares dans les groupes RH4, RH3 et KEL qui peuvent parfois être très sévères (**Cortey et al, 2012**).

D'après les données du Centre National français de Références en Hémobiologie Périnatale (CNRHP) l'IFM la plus fréquente est l'IFM ABO. Environ 5 % des nouveau-nés ont un test à l'anti- globuline positif et dans ce cas 50% d'ictère hémolytique avec hyper bilirubinémie sévère sont liés à l'incompatibilité ABO avec une fréquence de 0,5 à 2 pour 1000 naissances. L'IFM anti-RH1 arrive en seconde position de fréquence avec une incidence en France de 0,9 pour 1000 naissances, et enfin il existe d'autres IFM avec une proportion de 0,5 pour 1000 naissances liée aux Ag de RH4 ou RH3 et l'Ag KEL qui est plus rare (**Naimi et Medjahdi ,2016**).

Notre travail est une étude de tous les cas d'incompatibilité fœto-maternelle (rhésus et ABO) colligés au CHU de Blida clinique Hassiba Ben Bouali et de l'établissement public hospitalier de Boufarik durant une période de 3 mois (du 5 Février au 5 Mai).

Ce travail a pour objectif de détecter les types d'incompatibilité fœto-maternelle les plus fréquents chez des nouveaux nés présentant des hyper-bilirubinémies.

Notre travail s'articule autour de trois chapitres,

Chapitre 1 : représente la partie bibliographique, comporte des données importantes sur l'ictère néonatal et ces types, généralité sur la bilirubine ainsi que l'incompatibilité fœto-maternelle dans les systèmes ABO et Rhésus.

Chapitre 2 : représente la partie matériel et méthode, dans lequel est décrite les différents analyses effectués sue la population étudiée et tous les procédures suivis.

Chapitre 3 : représente la partie résultats et discussion.

A la fin une conclusion qui clôt notre travail.

Rappels bibliographiques

L'hyper-bilirubinémie survient lorsque les taux sanguins de bilirubine dépassent 10 mg/L. Elle peut être due à une production de bilirubine supérieure à ce que le foie normal peut excréter, ou elle peut résulter d'une atteinte hépatique qui empêche l'excrétion de la bilirubine produite en quantités normales. En l'absence d'atteinte hépatique, l'obstruction des voies excrétrices du foie, qui empêche l'excrétion de la bilirubine, peut aussi provoquer une hyper-bilirubinémie.

Dans toutes ces situations, la bilirubine s'accumule dans le sang, et quand elle atteint une certaine concentration (20 à 25 mg/l), elle diffuse dans les tissus qui prennent alors une pigmentation jaunes (ictère) (**Benattalah, 2015**).

1. Bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune tétra pyrrolique de poids moléculaire de 584dalton .Elle dérive du catabolisme de l'hémoglobine où 1 g d'hémoglobine libère 35 mg de bilirubine (Figure 1) (**Hames et Hooper, 2000**).

Cette bilirubine est formée dans la rate et la moelle osseuse puis transportée à travers le sérum vers le foie pour être conjuguée puis elle est dégradée dans l'intestin et éliminée par la voie biliaire (**Bouchit, 2012**).

D'après **Medkour (2008)**, l'hémoglobine est constituée par l'association d'un groupement non protéique l'hème (composant de l'hémoglobine) et un groupement protéique, la globine qui est formé de quatre chaînes polypeptidiques alpha α , béta β , delta δ et gamma γ .

Selon la composition en chaînes d'appariement on distingue :

- L'hémoglobine fœtale(HbF), dont la formule est ($\alpha_2\gamma_2$) et qui présente un taux de 75 à 80 %chez le nouveau-né, disparaît dans les 5 à 6 premiers mois (inférieur à 2%).
- L'hémoglobine adulte(HbA1), dont la formule est ($\alpha_2\beta_2$), représente 95 à 98%.
- L'hémoglobine adulte(HbA2), dont la formule est ($\alpha_2\delta_2$) représente 2 à 3%.

Par ailleurs selon **Corty et al (2016)** on distingue deux types de bilirubine :

- La bilirubine non conjuguée libérée par la destruction des hématies et présente dans le sang appelée « bilirubine indirecte ou non liée ».
- La bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau et présente dans les voies biliaires appelée «bilirubine directe ou liée».

1.1. Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine non conjuguée (ou libre), est produite dans le système réticulo-endothélial de la rate ou de la moelle osseuse essentiellement par catabolisme de l'hème. La dégradation est complexe, elle se fait par l'hème oxygénase avec formation de monoxyde de carbone, ouverture et oxydation du noyau tétra-pyrrolique, le premier composé formé suite à cette dégradation est la biliverdine (composé vert) qui est réduit par la biliverdine réductase pour donner la bilirubine (composé bleu /jaune orange) (Figure 1) (Verneuil, 2010).

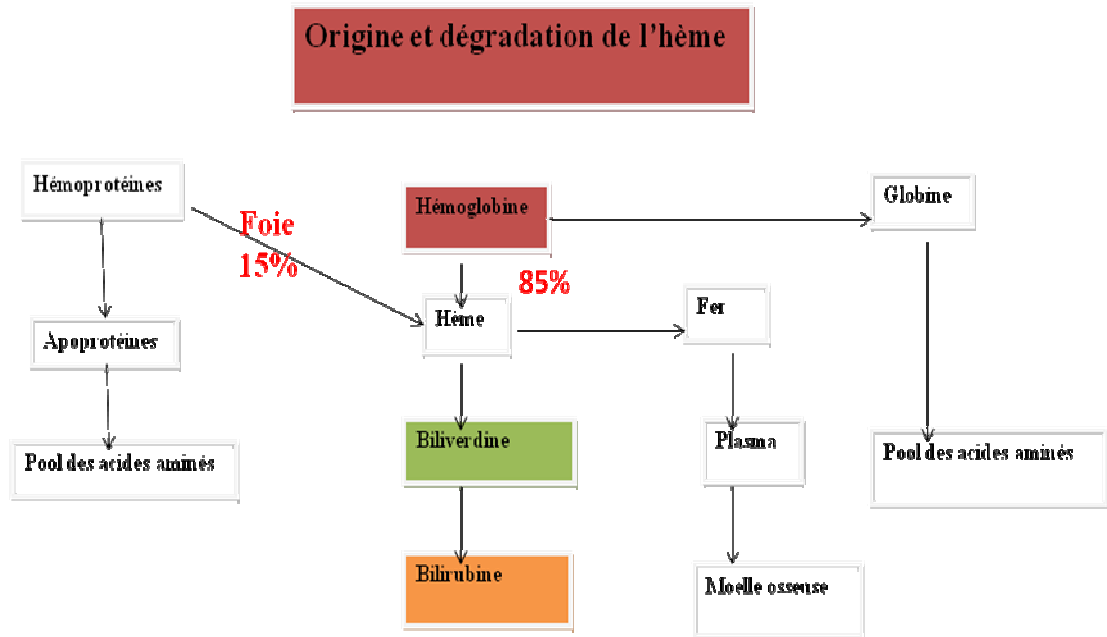


Figure 1 : Mécanisme d'obtention de la bilirubine à partir de l'hémoglobine et les hémoprotéines selon Verneuil (2010).

1.2. Transport plasmatique de la bilirubine vers le foie

La bilirubine produite au niveau de la rate et de la moelle osseuse passe dans la circulation sanguine et se lie à l'albumine qui la transporte vers le foie (Ferreira et al, 2015).

Au niveau du foie la bilirubine se détache de l'albumine et sera captée rapidement par les cellules hépatiques grâce à l'action de deux protéines Y et Z qui ont une très grande affinité pour la bilirubine (Sender et Delachaux, 1992).

Elle sera liée aux ligandines (protéine de stockage permettant d'une part de limiter le reflux de bilirubine non conjugué vers le compartiment plasmatique, et d'autre part, de protéger l'hépatocyte contre la toxicité de la bilirubine) (Labrune, 2001).

1.3. Conjugaison hépatocytaire de la bilirubine

La conjugaison est une étape obligatoire pour que la bilirubine puisse être excrétée dans la bile. Elle se fait principalement avec l'acide glucuronique grâce à une enzyme du réticulum

endoplasmique, la bilirubine-glucuronyl transférase. Cette enzyme est située dans la membrane du réticulum endoplasmique (**Bensenouci et Mazoni, 2004**).

1.4. Devenir de la bilirubine

La plus grande partie de la bilirubine conjuguée est déversée dans l'intestin grêle. Elle passe dans le colon où elle subit l'action de la flore colique, elle est dans un premier temps dé-conjuguée puis dans un second temps transformée par réduction en un pigment responsable de la couleur brune des selles, la stercobiline (Figure 2).

Une partie de la bilirubine conjuguée est dé-conjuguée et réabsorbée par l'intermédiaire de la veine porte avant sa dégradation par les bactéries de la flore (la majorité de cette bilirubine est recaptée par les hépatocytes pour être recyclée et participer de nouveau à la formation de la bile (cycle entéro-hépatique) mais une partie est éliminée par les reins via l'urine, après avoir été dégradée sous forme d'un pigment de couleur jaune, l'urobiline) (**Ferreira et al, 2015**).

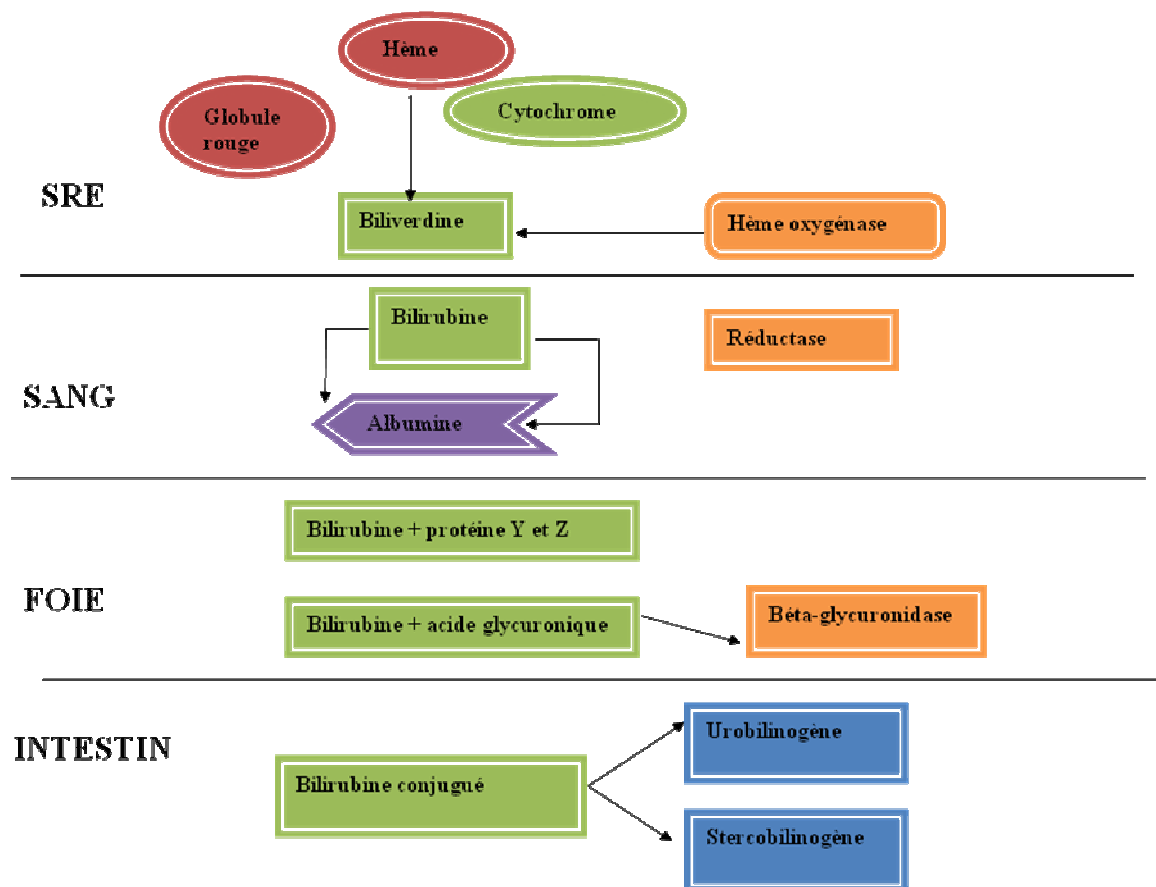


Figure 2 : Métabolisme de la bilirubine : de sa synthèse à son excrétion (Saoudi, 2011)

Un déséquilibre physiologique ou pathologique entre production ou élimination de bilirubine conduit à une hyper-bilirubinémie qui est à l'origine d'un ictère.

2. Ictère

L'ictère est un symptôme qui se traduit cliniquement par la coloration jaune des téguments et des muqueuses due à une augmentation de la concentration de bilirubine plasmatique (bilirubinémie). L'augmentation peut porter sur la bilirubine non conjuguée BNC, la bilirubine conjuguée BC (**Berangere, 2008**).

La fraction non conjuguée et non liée à l'albumine de la bilirubine est neurotoxique à des valeurs très élevées (Il est simple de considérer que la molécule de bilirubine indirecte non liée est de faible poids moléculaire (585 Da) et qu'elle passe de ce fait aisément la barrière hémato-encéphalique, alors que le complexe albumine-bilirubine (69 000 Da) ne franchit pas cette barrière, ce qui protège le cerveau) (**Vert, 1998**).

Lorsque la capacité de liaison de l'albumine pour la bilirubine est saturée, le danger apparaît de voir celle-ci se fixer sur le système nerveux au niveau des noyaux gris centraux) elle peut être responsable d'une encéphalopathie hyper-bilirubinémique (ictère nucléaire) (**Vert, 1998**).

L'ictère est de très loin le plus fréquent des symptômes observé à la période néonatale. Environ 60% des nourrissons vont développer un ictère néonatal visible durant la première semaine de vie (**Rambaud, 2005**)

2.1. Etiologie de l'ictère physiologique chez un nouveau-né

Le nouveau-né peut développer physiologiquement une hyper-bilirubinémie transitoire liée aux :

- Mécanismes d'épuration propres du nouveau-né : elles n'arrivent plus à équilibrer la production de pigment qu'après quelques jours de la naissance parce que pendant la vie intra utérine, la bilirubine produite par le fœtus est transportée à l'extérieure de placenta et est conjuguée par le foie de la mère (Figure 3).

- L'hémolyse physiologique chez le nouveau-né : elle est deux fois plus élevée qu'aux autres âges de la vie liée à une concentration proportionnelle de huit fois en hème oxydase.

- Les capacités de transport de la bilirubine : elles sont affaiblies du fait des faibles concentrations en albumine et la fixation de la bilirubine aux ligandines est également affectée au niveau des hépatocytes à cause d'une déficience en protéines Y et Z chez le nouveau-né prématuré.

- La clairance hépatique de la bilirubine : elle est diminuée, du fait de l'immaturation du système enzymatique glucuronyl-transférase (**Alcaydé, 2008**).

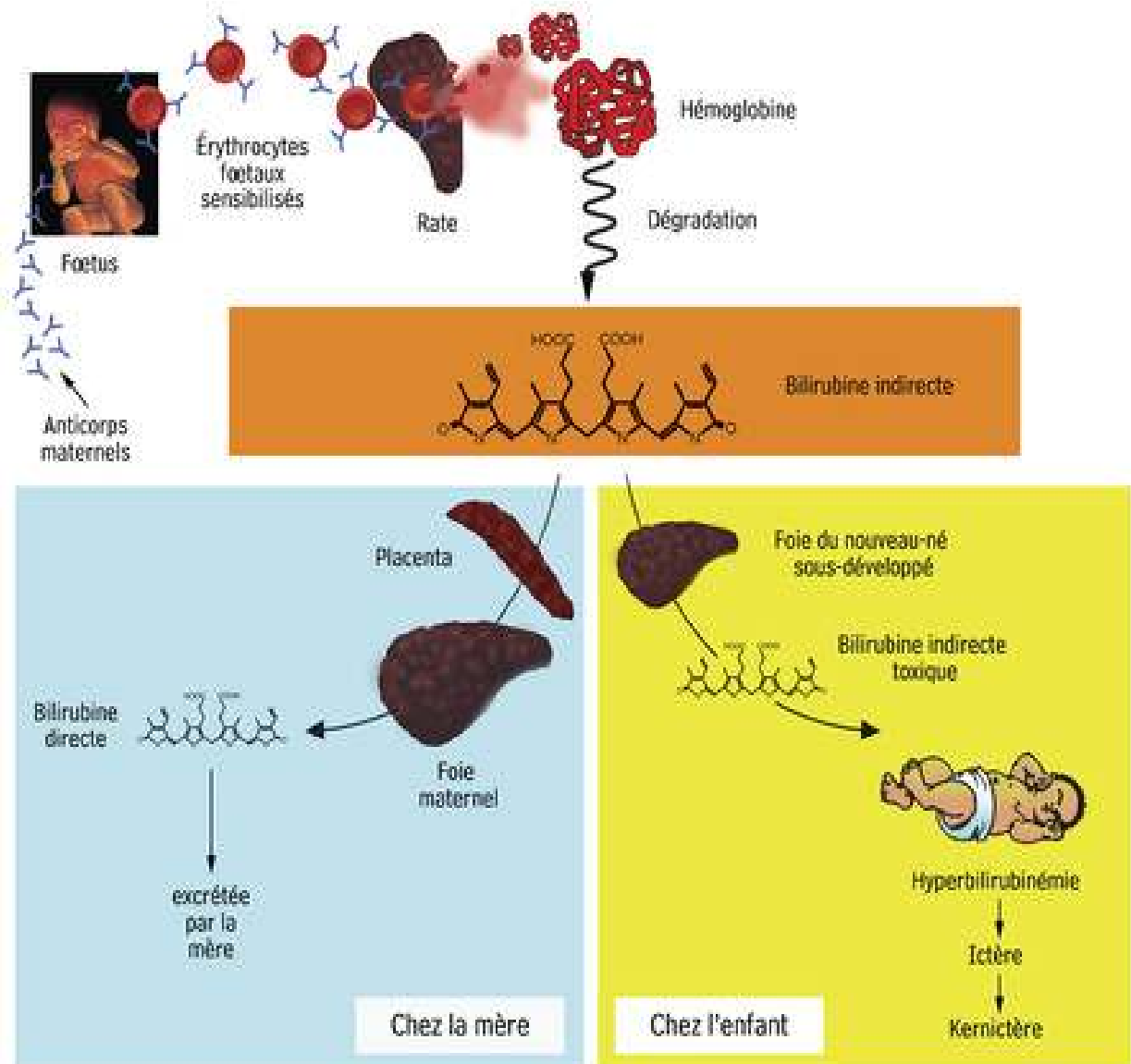


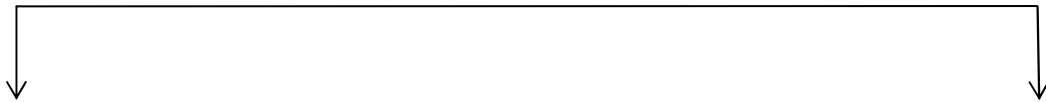
Figure 3 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né (L’Italien et le Blanc, 2008).

2.2. Types d’ictères

Pour confirmer l’existence d’un ictère et trouver son origine, il est recommandé de faire un bilan de première intention qui comporte le dosage de la bilirubinémie libre et conjugué plus une formule numérique sanguine (**Tableau I**).

Tableau 1 : Les différents types d'ictères

Signes cliniques d'ictère pathologique ou de sévérité
Bilan para-clinique de première intention
Bilirubinémie libre et conjuguée, FNS



Ictère à bilirubine libre		Ictère à bilirubine conjuguée
Ictères bénins	Ictères pathologiques	
Ictère simple	Hémolyse	Cholestases intra-hépatiques
Ictère au lait de mère	Incompatibilité fœto-maternelle -dans le système ABO. -dans le système Rhésus ou autres. Hémolyses constitutionnelles -maladie de Minkowski-chauffard (sphérocytose héréditaire). -déficit en G6PD et pyruvate kinase.	Infections post-natales. -E. coli. -CMV, EBV, echovirus, hépatites infectieuses. Maladies génétiques et métaboliques -mucoviscidose, déficit en α 1-antitrypsine.
	Autres causes -Infection fœto-maternelle -Anomalies de conjugaison de bilirubine. -maladie de Gilbert. -maladie de Crigler-Najjar. -Hypothyroïdie. -Résorption d'hématome.	Cholestases extra-hépatiques -Atrésie biliaire. -Autres anomalies des voies biliaires. -kyste du cholédoque. -Lithiase biliaire.

2.3. Dépistage et diagnostic clinique et biologique de l'ictère néonatal

L'examen clinique est fondamental, peut couteux et sans danger .Sa sensibilité est faible et varie en fonction de l'opérateur, il repose sur la simple inspection a la lumière du jour, d'un nouveau- né déshabillé, il est habituellement facile mais ne permet pas toujours de juger l'intensité de l'ictère, en raison d'une sous- estimation fréquente (**Emile, 2011**).

La coloration des urines peut renseigner sur les types d'ictère :

- Si l'urine est brune : l'ictère est à bilirubine conjugué.
- Si l'urine est claire : l'ictère est à bilirubine non conjugué.

Cependant, un diagnostic biologique est toujours obligatoire lors de la détection d'un ictère chez un nouveau-né. Dans ce cas, une série d'analyses et de tests sont nécessaires pour déterminer la cause de son apparition et mettre en place un traitement convenable (**Abrami, 2000**).

Ces analyses comprennent des bilans hématologiques et des bilans biochimiques.

- Les bilans hématologiques comprennent le groupage sanguin, le test de Coombs directe, la formule numérique sanguine
- Le bilan biochimique dosage de la bilirubinémie (**Hamdani, 2008**).

2.4. Traitement de l'ictère

Dans l'immense majorité des cas, l'ictère du nourrisson est bénigne et s'atténue sans traitement.il disparaît généralement en moins de trois semaines. Cependant, si il persiste et le taux de bilirubinémie reste toujours élevé le médecin passe au traitement qui comporte :

a- Photothérapie

La photothérapie qui est un traitement a la lumière qui agit directement sur la bilirubine au niveau de la peau et la dégrade pour être plus facile à éliminer (**Valdiguie, 2000**).

b- Exsanguino-transfusion

Si la photothérapie ne réussit pas à contrôler le niveau ascendant d'hyper-bilirubinémie, l'exsanguino-transfusion est indiquée pour abaisser les concentrations sériques de bilirubine (**Abrami, 2000**).

Le choix de la thérapeutique de l'ictère est fonction de la bilirubinémie et est résumé sur le diagramme suivant :

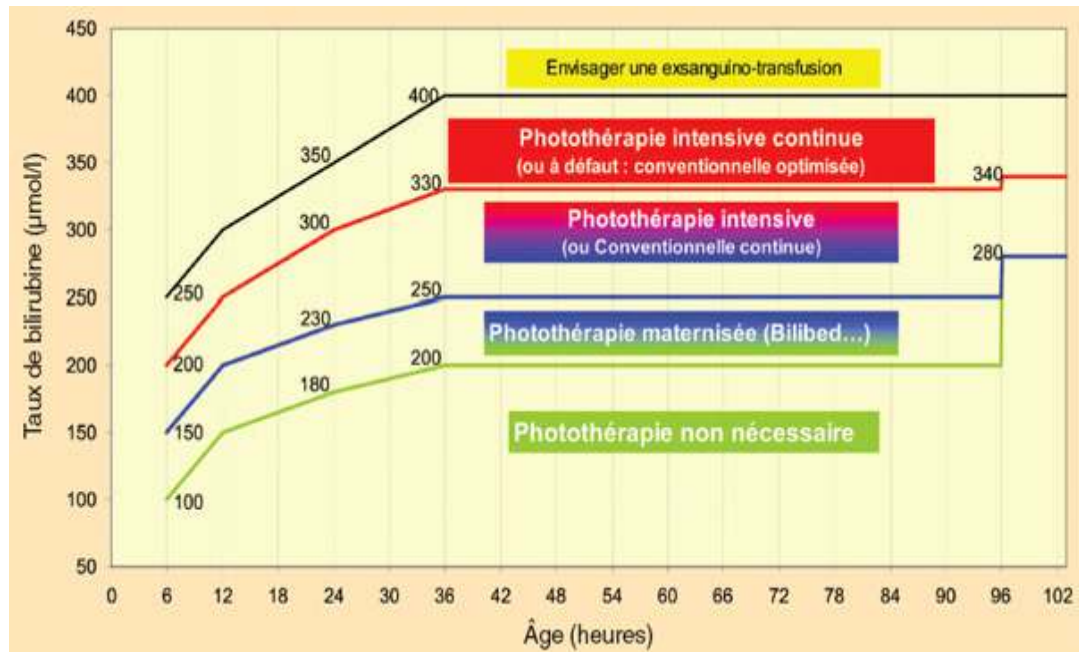


Figure 4 : Traitement de l'ictère néonatal. (Site 1)

Toute valeur de bilirubine s'interprète en fonction de l'âge postnatal en heures et en référence à des valeurs normales pour l'âge.

3. Incompatibilité fœto-maternelle

L'incompatibilité fœto-maternelle se définit comme la présence sur le globule rouge fœtal d'allo-anticorps maternels transmis in utero, la cible antigénique étant les antigènes de groupes sanguins. Les immuns-complexes formés, identifiables par le test de Coombs direct, peuvent être à l'origine d'une immuno-hémolyse tissulaire conduisant à un syndrome hémolytique (**Poissonnier, 2001**).

3.1. Groupes sanguins

Les groupes sanguins érythrocytaires peuvent être définis comme l'ensemble des antigènes allotypiques, génétiquement transmis, détectés par des anticorps spécifiques à la surface de la membrane érythrocytaire. Le caractère immunogène de ces antigènes et des anticorps correspondants permet de classer les groupes sanguins en systèmes et d'établir les règles de compatibilité transfusionnelle et de suivi immuno-hématologique de la femme enceinte (**Chiaroni et al, 2005**).

Les systèmes les plus immunogènes dites majeures sont système ABO, Rhésus et kell (**Rouger, 2000**) et (**Belmekki, 2015**).

3.1.1. Système ABO

Selon **Delamare et al (1998)**, il existe 4 groupes sanguins principaux :

-Le groupe AB dans lequel les hématies possèdent des agglutinogènes A et B et dont le sérum ne renferme pas d'agglutinines (receveur universel).

-Le groupe A dont les hématies ont l'agglutinogène A et le sérum l'agglutinine b.

-Le groupe B ; caractérisé par l'existence dans les globules rouge de l'agglutinogène B et dans le sérum de l'agglutinine a

-Le groupe O (donneur universel) dont les hématies sont dépourvue d'agglutinogène mais le sérum contient des agglutinines a et b (Figure 5)

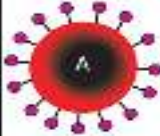
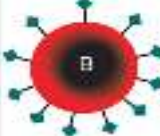
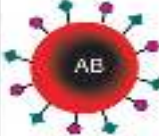
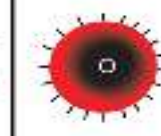
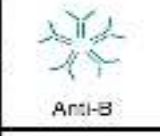
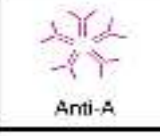
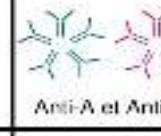
	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

Figure5 : Les différents groupes sanguins du système ABO. (Site 2)

3.1.2. Système Rhésus

Le système Rhésus est constitué de deux gènes contigus *RHD* et *RHCE* présents sur le chromosome 1. Le gène *RHD* code pour la protéine D (RH1) qui constitue 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, cE, ce (**Benkerroum et al ,2015**).

3.1.3. Système kell

Il s'agit du système le plus immunogène après le système Rhésus (**Boukkadid, 2016**). Le système Kell possède 2 antigènes principaux : K (KEL1) et k (KEL2, Cellano), Ces antigènes entraînent le même type de complication chez la personne immunisée après transfusion ou lors de la grossesse incompatible et ils sont bien développés à la naissance (**Vellutini, 2012**).

3.2. Incompatibilité dans le système Rhésus

En pratique, l'antigène qui pose le plus de problème est le Rhésus D (présent chez les individus Rh⁺). En effet, il s'agit d'un antigène très immunogène qui déclenche à faible dose des réactions immunitaires importantes responsables d'hémolyse potentiellement massive. La première grossesse d'un enfant Rh⁺ chez une femme Rh⁻ ne pose qu'exceptionnellement un problème immunologique. Au terme d'une deuxième grossesse d'un enfant Rh⁺, environ 15 % des femmes Rh⁻ sont porteuses d'une immunoglobuline IgG anti-Rhésus D. Dès cette deuxième grossesse, la réponse immunitaire anti-D de la mère peut être réactivée. Les Ig G anti-D passent alors le placenta et provoquent une destruction des globules rouges fœtaux d'intensité variable (Figure 6 et 7), minime à massive. Une hémolyse minime se manifeste essentiellement après l'accouchement par un ictère (jaunisse) anormalement sévère ou prolongé (tous les nouveaux nés font un ictère physiologique bref et peu intense) : c'est la maladie hémolytique du nouveau-né. Les hémolyses massives peuvent conduire à la mort du fœtus in utero (**Germanaud et Furelaud, 2003**).

L'immunisation se fait surtout contre l'antigène rhésus (D) (75% des immunisations), et éventuellement contre les antigènes C et E et Kell (K) (**Nelson, 2013**).

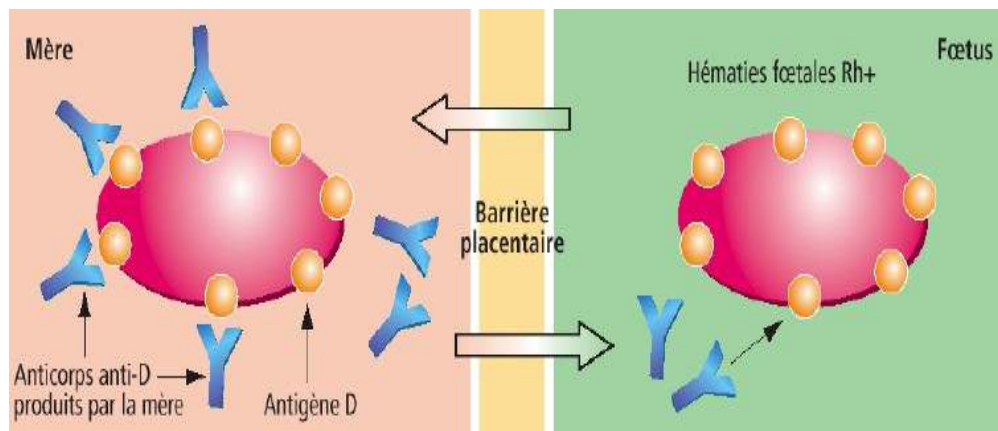


Figure 6 : Passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle (Vellutini, 2012).

3.3. Incompatibilité dans le système kell

L'immunisation anti-Kell est la plus fréquente après l'immunisation Rhésus. Les anticorps anti-Kell sont des immunoglobulines de type Ig G (anticorps immuns et incomplets) capables de traverser le placenta et de provoquer la maladie hémolytique du nouveau-né. L'incompatibilité devient réelle quand le fœtus porte l'antigène cible des Ig G (**Gariod, 2004**).

3.4. Incompatibilité dans le système ABO

L'incompatibilité dans le système ABO encore appelée incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) est la plus fréquente des IFM. Chez les nouveaux nés de groupe sanguin A ou B nés de mère de groupe O ayant un titre élevé d'anticorps de type immunoglobulines G (Ig G) (agglutinines régulières). Ces Ig G peuvent traverser le placenta et entraîner une maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) par immunohémolyse responsable d'une hyperbilirubinémie précoce et sévère associée à une anémie évolutive (Cortey et al, 2014).

Les anticorps dirigés contre les antigènes du 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 les globules rouges de la mère à l'occasion d'une transfusion ou d'une hémorragie fœto-maternelle (HFM) (Cortey et al, 2012).

a-Hétéro immunisation

Le développement d'anticorps immuns anti-A ou anti-B chez une femme de groupe sanguin O se produit dans 95 % des cas, par hétéro-immunisation après contact avec des agents de l'environnement portant les substances A et B ou ayant une communauté antigénique avec ces substances : pollens, bactéries et micro-organismes de la flore intestinale, bactéries utilisées dans certains vaccins, extraits tissulaires à usage thérapeutique et certains produits alimentaires d'origine végétale ou animale (Palleau, 2004).

b-Allo immunisation

C'est l'apparition d'anticorps (iso anticorps) dans un organisme qui a reçu un antigène provenant d'un sujet de la même espèce (iso antigène). Par exemple, lorsqu'un individu reçoit des hématies d'un sujet de la même espèce possédant un agglutinogène dont il est dépourvu lui-même, il apparaît dans son plasma sanguin un anticorps (agglutinine immune ou irrégulière) capable de détruire ces hématies (Delamare et al, 1998).

L'allo-immunisation est de beaucoup la plus fréquente et celles des sujets RH⁻ élaborant un anticorps (dont ils sont normalement dépourvus) agglutinants les hématies RH⁺. elle est provoquée par l'injection de sang RH⁺ ou par le développement d'une grossesse lorsque le fœtus est RH⁺. elle est à l'origine de certains accidents de la transfusion et de la maladie hémolytique du nouveau-né (Delamare et al, 1998).

Les antigènes du système ABO (Ag A et B) peuvent également provoquer des phénomènes d'allo-immunisation et des accidents d'incompatibilité fœto-placentaire, ceux-ci sont généralement bénins (Delamare et al, 1998) (Figure 7).



Figure 7 : Allo-immunisation fœto-maternelle (Site 3)

(1 : Maman Rhésus positif enceinte d'un fœtus Rhésus négatif, 2 : les globules rouges de fœtus traversent le placenta, 3-la maman développe des anticorps anti-Rh, 4-Les anticorps attaquent les globules rouges Rh positif du fœtus)

Selon **Bergaentzle (2010)**, Cinq conditions sont nécessaires à la survenue d'une immunisation foeto- maternelle :

1. l'antigène responsable doit être immunogène.
2. cet antigène doit être bien développé chez le fœtus (sur le plan quantitatif).
3. cet antigène doit être exclusivement localisé sur la membrane érythrocytaire.
4. l'anticorps réactionnel produit par la mère doit pouvoir passer le placenta.
5. il doit exister une immunisation préalable de la mère vis-à-vis de l'antigène considéré.

3.5. Mécanismes de développement d'une immunisation fœto-maternelle

L'immunisation fœto-maternelle se produit lors de passage d'hématies fœtales (Rh^+) dans la circulation maternelle (Rh^-), cette immunisation se déroule en deux étapes : La réponse primaire : Suite à un premier contact, une production d'Ac de type IgM (ne traverse pas la barrière placentaire) cette réponse est faible et tardive (après un délai de 15 à 20 jours) ce qui explique l'absence d'atteinte fœtale au cours de la première grossesse ; ainsi qu'une mémoire immunitaire se crée (Figure 8) .

La réponse secondaire : lors d'un deuxième ou autre contact les cellules immunocompétentes fabriquent rapidement (24H à 48H) des Ac de type Ig G et d'une manière plus intense, ces Ig G peuvent traverser la barrière placentaire (**Hamdani,2008**).

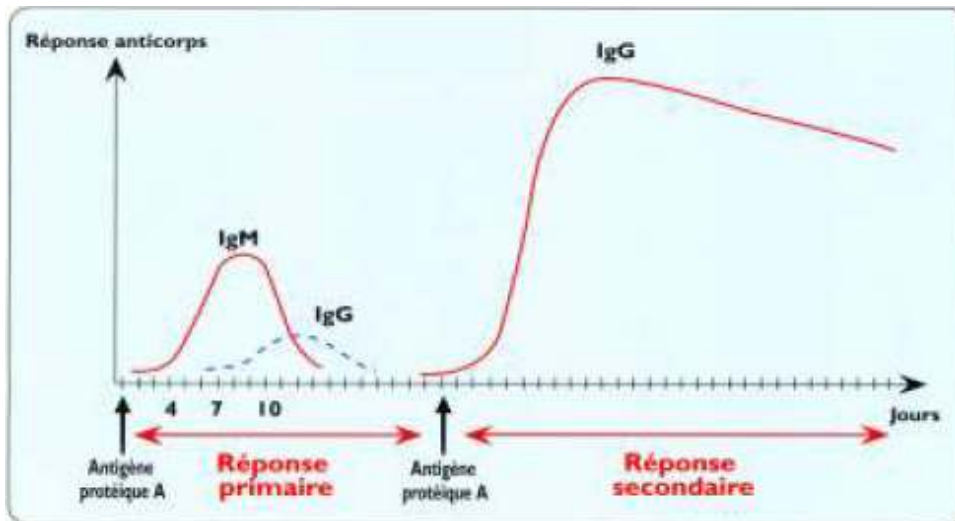


Figure 8 : Modèle cinétique de réponse d'anticorps primaire et secondaire (Olivier, 2008)

3.5.1. Circonstances déclenchant l'immunisation fœto-maternel

- Hémorragies Spontanées

Près de 1% des femmes RH⁻ s'immunisent au cours de leur première grossesse avec un enfant Rh⁺. Le passage transplacentaire est faible en début de grossesse et augmente au cours des deux derniers mois et de l'accouchement, et il devient plus important lors de la grossesse suivante. Cette immunisation peut également survenir lors des avortements (spontanés ou provoqués), des grossesses extra-utérines, des métrorragies, des traumatismes directs ou indirects au niveau de l'utérus, des hématomes retro-placentaires, des morts in utero (Vellutini, 2012).

Certains gestes invasifs lors de la grossesse peuvent être également responsables d'immunisation fœto-maternelle comme l'amniocentèse, la cordocentèse, la placentocentèse (Vellutini, 2012).

- Transfusions

La transfusion de sang d'un donneur Rh⁺ à un receveur Rh⁻ entrainera dans 80% des cas une allo-immunisation du receveur si un volume d'hématies de 200 ml ou plus est administré. Le risque n'est que de 10% pour les Ag Rh C, Rh E et Kell (Vellutini, 2012).

3.5.2. Conséquences de l'immunisation fœto-maternel

Selon (Bergaentzle) ,2010 l'allo-immunisation fœto-maternelle est responsable de la Maladie Hémolytique du nouveau-né (MHNN).

Les immunoglobulines G (Ig G) maternelles franchissent la barrière placentaire et se fixent sur les globules rouges du fœtus, lesquels sont alors captés par les macrophages de la rate et du foie du fœtus est détruits.

La MHNN atteint le fœtus et le nouveau-né. Elle est responsable d'une immuno-hémolyse fœtale importante avec ses deux complications que sont l'anémie et l'ictère hémolytique. Après la naissance, l'hémolyse se poursuit pendant la durée de vie des anticorps maternels transmis (3 mois environ).

◆L'anémie hémolytique commence parfois très tôt dans la vie intra-utérine. Chez le fœtus, normalement le taux moyen d'hémoglobine croît de 9 g/dl à 20 semaines d'aménorrhée (SA) jusqu'à 16 g/dl à la naissance.

◆L'hémolyse conduit à une production accrue de bilirubine (hyper-bilirubinémie) qui est épurée par l'organisme de la mère. A la naissance, l'hyper-bilirubinémie s'accroît car les capacités de glycuco-conjugaison hépatique du nouveau-né sont limitées et l'ictère apparaît. En l'absence de traitement, la capacité de fixation par l'albumine de la bilirubine non conjuguée est débordée. L'excès de bilirubine non liée à l'albumine risque d'entraîner un ictère nucléaire ou une encéphalopathie hyper-bilirubinémique, par action toxique sur les noyaux gris centraux, pouvant provoquer le décès ou des séquelles psychomotrices graves (**Bergaentzle, 2010**).

4. Dépistage

4.1. Dépistage de l'incompatibilité fœto-maternelle

Selon **Hamdani (2008)** et **Bergaentzle (2010)** le dépistage repose sur trois critères :

A)- L'étude des antécédents : on doit rechercher les transfusions sanguines ou hémothérapies suspecte antérieure, ictère précoce ou séquelles nerveuses chez un enfant précédent.

B)- La détermination des groupes sanguins familiaux : Analyse détaillée du phénotype Rh paternel :

-Si le père est homozygote (DD) le fœtus est sûrement Rh positif.

-Et si le père est hétérozygote (Dd) le fœtus n'a qu'une chance sur deux d'être atteint.

-Groupe sanguin des enfants précédents.

Il est également important de déterminer le groupe sanguin et d'effectuer des phénotypes Rhésus et Kell chez toutes les primipares et éventuellement les multipares n'ayant pas eu cet examen à la première grossesse.

C)- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

Une RAI doit être demandée dès le premier trimestre de la grossesse (au deuxième mois) chez toutes les femmes. Les agglutinines irrégulières sont des immunoglobulines dirigées contre certains antigènes présents à la surface des globules rouges. Ces immunoglobulines sont dites irrégulières car elles ne sont pas présentes chez tous les individus. Elles n'apparaissent dans le sang qu'après une immunisation donc soit après une transfusion sanguine incompatible, soit chez la femme, après une grossesse.

- Chez la femme Rh⁻, si la femme n'est pas immunisée contre l'antigène D, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6^{ème} mois de grossesse (idéalement entre 26 et 28 SA).

- Chez la femme Rh⁺, la recherche d'Agglutinines Irrégulières ne s'effectue qu'une fois au 2^{ème} mois de la grossesse. Cependant, si la patiente a bénéficié antérieurement d'une transfusion, la surveillance doit être, chez elle, identique à celle des patientes Rh⁻ du fait des possibles immunisations avec d'autres antigènes du système Rhésus.

- Chez la femme immunisée, une programmation particulière des examens est nécessaire. Les dosages doivent être effectués à intervalles rapprochés en fonction du type d'anticorps, de leur concentration, du terme de la grossesse.

4.2. Dépistage de l'immunisation fœto-maternelle

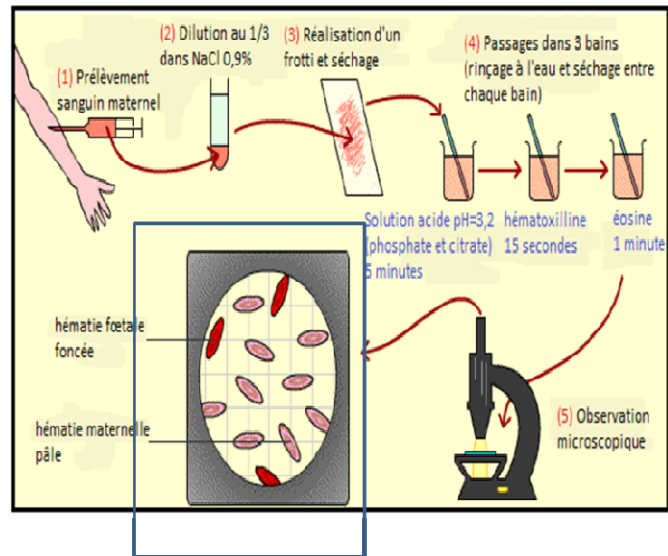
Le test de Kleihauer repose sur la propriété de l'hémoglobine fœtale (Hb F) d'être résistante en solution acide contrairement à l'hémoglobine adulte (Hb A). Le frottis de sang maternel est immergé dans une solution acide, l'Hb A s'en trouve détruite mais pas l'Hb F (**Figure 9**)

Le rapport du taux d'hématies fœtales sur le taux d'hématies adultes maternelles permet d'estimer le volume de sang fœtal présent dans la circulation maternelle.

Le résultat du test de Kleihauer permet d'adapter la dose d'Ig anti-D qu'il faudra injecter à la mère pour détruire les GR fœtaux et ainsi éviter qu'elle ne s'immunise.

Grace à ce test, on peut déterminer le risque réel d'immunisation de la mère par son enfant et ainsi prévoir une prévention adaptée avec une simple prise de sang (**Vellutini, 2012**) (**Abbara, 2015**).

(Le sang maternel est élué au 1/3 dans le NaCl (0,9%) pour réaliser le frottis. Après séchage, la lame de frottis passe par 3 bains acides (avec rinçage à l'eau et séchage entre chaque bain) pour mettre en évidence la propriété de résistance des hématies fœtales à une solution acide par rapport aux hématies maternelles. L'observation au microscope permet de voir les hématies fœtales foncées et les hématies maternelles pâles.)



◀ Frottis après la réalisation du test de Kleihauer ou l'hématie fœtale apparaît foncée et l'hématie maternelle apparaît pâle (Vellutini, 2012).

Figure 9 : Protocole suivie pour la réalisation du test de Kleihauer (Vellutini, 2012)

5. Prévention

Le principe de la prévention dans le cas d'incompatibilité Rhésus chez une femme Rh⁻ enceintes d'un homme Rh⁺ repose sur l'injection d'un sérum sanguin anti-rhésus (la prophylaxie) à leur 28^{ème} semaine de grossesse ainsi que dans les 72 heures qui suivent chaque contact potentiel entre leur sang et celui du fœtus (Rh⁺), ce sérum d'origine humaine comporte des gammaglobulines anti-D qui neutralise les globules rouges Rh⁺ du fœtus pour éviter que la mère ne développe ses propres anticorps anti-Rhésus (Cournoyer , 2014) et (Bergaentzle, 2010). En revanche, la prophylaxie des incompatibilités ABO n'est pas réalisable (Monpaux, 2009).

Matériel
Et
Méthodes

Cette étude a été réalisée au niveau des services de maternité ; de prévention ; de néonatalogie et du laboratoire de biologie clinique du CHU de Blida clinique Hassiba Ben Bouali et de l'établissement public hospitalier de Boufarik durant une période de 3 mois.

Notre travail a porté sur l'étude des incompatibilités foëto-maternelles dans les systèmes ABO et Rhésus et Kell.

Les nouveaux nés ont été dirigés au service de prévention pour effectuer des analyses biologiques comportant un bilan biochimique complet et un bilan hématologique portant sur la détermination du groupe sanguin , le rhésus et le phénotypage ,la formule numérique sanguine(FNS), et le test de Coombs direct (TCD).

Parmi ces nouveau-nés, 120 d'entre eux ont développés une hyper-bilirubinémie (ictère) et ont été admis aux services de prévention/néonatalogie pour le suivi et le traitement soit par une ou une exsanguino- transfusion (EST).

1. Matériel

1.1. Matériel non biologique

Cf. Annexes n°01.

1.2. Matériel biologique

Nos analyses ont été réalisées sur le sérum et le sang total dans une population composée de 120 nouveaux nés.

2. Méthode

Les prélèvements ont été effectués par les infirmiers du service de prévention sur des tubes à EDTA et héparinés. Les échantillons qui se trouvent dans des tubes EDTA sont destinés à la détermination de la formule numérique sanguine (FNS), du test de Coombs direct(TCD) et du groupe sanguin. Les prélèvements effectués sur des tubes héparinés sont centrifugés à (4000tours/minutes pendant 2 minutes) pour séparer les constituants du sang et récupérer le sérum afin de doser la bilirubine en évitant d'exposer le prélèvement à la lumière (la bilirubine étant photosensible).

2.1. Détermination du groupe sanguin ABO et Rhésus et le phénotype :

- **Principe**

La détermination du groupe sanguin et du rhésus est une étape primordial dans l'identification du type d'IFM qui peut être soit une IFM rhésus soit une IFM ABO soit une IFM causée par un sous-groupe.

Le groupage sanguin ABO, Rhésus et le phénotypage ont des techniques basées sur une réaction d'agglutination (formation d'un complexe Ac-Ag) entre des Ag (agglutinogènes) présents à la surface des hématies à tester et des Ac (agglutinines) présent dans le sérum test (**technique de Beth-Vincent**).

• **Mode opératoire**

Quatre gouttes de sang sont déposées à l'aide d'une pipette pasteur sur une plaque d'opaline. Sur chaque goutte de sang, une goutte des réactifs antiA, anti B, anti AB et anti D est rajoutée. Les réactions qui peuvent avoir lieu sont :

- Le réactif anti A agglutinera les hématies possédant des Ag membranaire A ;
- Le réactif anti B agglutinera les hématies possédant des Ag membranaire B ;
- Le réactif anti AB agglutinera les hématies possédant des Ag membranaire A et /ou B ;
- Les réactifs n'agglutineront pas les hématies du groupe O. les résultats sont mentionnés dans la **Figure 10**.

Groupe sanguin	Anti A	Anti B	Anti AB
A	+	-	+
B	-	+	+
AB	+	+	+
O	-	-	-

Figure10 : Groupe sanguin révélés par l'ajout du réactif.

Le réactif anti D agglutinera les hématies possédant des Ag membranaire D, c'est le cas des hématies de Rhésus positif (D^+). En revanche, les hématies dépourvues des Ag D seront de Rhésus négatif (D^-).

Remarque : le même principe est utilisé pour le groupage phénotypique avec les réactifs anti C, anti c, anti E, anti e et anti kell qui sont les Ag K (KEL1) et k (KEL2).

2.2. Formule Numérique Sanguine FNS

• **Principe**

Elle consiste à compter (le plus souvent grâce à des automates) les différents éléments cellulaires du sang : les GR (hématies), les GB (leucocytes) et les plaquettes. On détermine également des paramètres liés aux hématies : taux d'hémoglobine (Hb) ; Volume Globulaire Moyen(VGM) ; hématocrite (Ht) ; teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) ; concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH)... D'autres indices (indice de distribution des globules rouges ou des plaquettes) peuvent également être calculés par les automates de numération (**Legrand et al, 2007**).

- **Mode opératoire**

Le sang prélevé sur des tubes EDTA est présenté à l'aiguille de l'automate qui aspire une quantité de 20 µl au minimum du sang total.

2.3. Test de Coombs

- **Principe**

Le sérum de Coombs, grâce à l'anti globuline qu'il contient, permet de mettre en évidence la présence d'Ac anti-érythrocytaire à la surface des globules rouges.

Ces Ac sont reconnues spécifiquement par l'anti-globuline humain utilisé dans le test de Coombs. Il existe deux types d'anti globuline humaine :

-Le mono-spécifique (anti Ig G, anti Ig M, anti Ig A) et celui dirigé contre les fractions du complément (anti C3d, anti C3b,...).

Le poly-spécifique qui est composé d'un mélange de différentes spécificités ou d'une immunoglobuline qui reconnaît les chaînes légères Kappa et Lambda des Ac.

Il faut au minimum 200 molécules d'Ig G sur un globule rouge pour que la réaction puisse être positive (**Chambaz, 2008**).

Il existe 2 types de ce test :

2.3.1. Test de Coombs direct

-Ce test révèle par une agglutination la présence d'hématies sensibilisées in vivo par des Ac incomplets. Les hématies sont donc directement mises en contact avec le sérum du Coombs. Ce test permet par exemple de diagnostiquer une anémie hémolytique auto-immune, de faire le bilan d'une IFM ou d'une réaction transfusionnelle. (**Chambaz, 2008**).

- **Mode opératoire**

Dans notre étude, le test de Coombs direct ou (test direct à l'anti-globuline humaine) est utilisé pour mettre en évidence la présence d'Ac maternel fixé sur les hématies du nouveau-né lors d'incompatibilité fœto-maternelle.

D'abord, le sang total prélevé sur des tubes EDTA est centrifugé afin de récupérer le culot globulaire et éliminer le plasma pour éviter la neutralisation de l'anti-globuline humaine par les Ac libres, les globules rouges récupérés sont lavés 3 fois par l'eau physiologique (chaque fois on centrifuge à 5000 tours par minute pendant une minute).

Ensuite, on prépare une suspension à 5% d'hématies avec l'eau physiologique (1 millilitre d'eau physiologique-50µl remplacé par 50µl du culot globulaire et on mélange), on met 50µl de la suspension dans un tube sec plus une goutte (équivalent de 50µl) d'anti-globuline. Le mélange obtenu est centrifugé à 1200 tours par minute pendant une minute.

L'anti-globuline humaine utilisée dans notre étude est poly-spécifique (poly-valente Ig G +C3d).

Enfin, on agite le tube centrifugé pour faire l'observation macroscopique :

- L'absence d'agglutination TCD négatif.
- la présence d'agglutination TCD positif.

Lorsque le TCD est positif le résultat est donné avec un titre (correspond à la dernière dilution avec un résultat positif, plus le titre est élevé plus cela est significatif) .

Les hématies lavées sont mises en contact avec le réactif de Coombs selon des dilutions croissantes (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32...).

2.3.2. Test de Coombs indirect

- Principe

Le principe du TCI est de détecter des auto-anticorps anti-globule rouge, libres dans le sérum du patient. Comme pour le TCD, cette méthode est basée sur la capacité de l'anti-globuline à agglutiner des globules rouges sains qui sont en contact avec des auto-anticorps contenus dans le sérum du malade (**Gerber, 2007**).

- Mode opératoire

A. Préparation des hématies Test (O^+ , O^-)

On mélange 2 ml d'eau physiologique avec 1 ml du culot globulaire de groupe O^+ et O^- (à partir du sang dont on a déjà déterminé le groupe sanguin) et on centrifuge à 4000 tour par minute pendant une minute. Puis on élimine le surnageant et on rajoute l'eau physiologique. Cette opération est répétée 3 fois afin de récupérer le culot O^+/O^- qui sera utilisé dans la préparation des suspensions des hématies test à 5% (O^+/O^-).

On met 10cc du réactif (STROMATOLYSER-WH) -500 μ l qui sera remplacé par 500 μ l d'hématies préparées.

B. Réalisation du Coombs indirect

Pour réaliser ce test on prépare deux tubes secs : un pour l'échantillon et l'autre pour le témoin. Dans le premier tube, on met 100 μ l de sérum du malade avec 50 μ l de la suspension d'hématies O^+ et dans l'autre on mélange 100 μ l de sérum du malade avec 50 μ l de la suspension d'hématies O^- (témoin négatif). Les tubes sont incubés à 37° C pendant 30 minutes puis on lave 3 fois les hématies avec l'eau physiologique.

On prépare une suspension à 5% à partir des hématies déjà traitées avec le sérum du malade (O^+/O^-) (1ml d'eau physiologique-50 μ l à remplacer par 50 μ l du culot globulaire O^+ plus 50 μ l d'anti-globuline polyvalente) on centrifuge le mélange à 1200 tours par minute pendant une minute, Les tubes centrifugés sont agités doucement pour faire la lecture :

Absence d'agglutination dans le témoin négatif.

La présence d'agglutination dans l'échantillon indique un TCI positif à l'anti D alors que l'absence d'agglutination montre un TCD négatif à l'anti D.

2.4. Dosage de la bilirubine

- Principe

La détermination de la bilirubine totale est obtenue par la réaction avec l'acide sulfanilique diazoté, en présence de caféine, qui conduit à la formation d'un pigment azoïque. La bilirubine directe est obtenue par la réaction précédente en l'absence de caféine. (**Jendrassik et Grof, 1938**).

- **Mode opératoire**

On centrifuge le sang contenu dans le tube hépariné et on parallèle on prépare quatre tubes secs numérotés : deux pour le dosage de la bilirubine totale et deux pour la bilirubine direct, On utilise quatre réactifs différents (A, B, C et D).

En premier on met 200µl de réactif A dans la totalité des tubes puis on ajoute dans les deux tubes destinés au dosage de bilirubine totale 1000 µl de réactif B (caféine) et 1000 µl de réactif C par ailleurs on rajoute 2000 µl d'eau physiologique dans les tubes destinés au dosage de bilirubine direct. Ensuite, deux gouttes de réactif D sont additionnées aux tubes des échantillons. En fin dans les quatre tubes on ajoute 200 µl de sérum à tester, on mélange et on incube les tubes à température ambiante pendant cinq minutes. **(Tableau II)**

Tableau II : le dosage de la bilirubine

Réactif (µl)	Bilirubine totale		Bilirubine directe	
	Blanc	échantillon	Blanc	échantillon
Réactif A	200	200	200	200
Réactif B (caféine)	1000	1000	-	-
Réactif C	1000	1000	-	-
Réactif D	-	deux gouttes	-	deux gouttes
Sérum du patient	200	200	200	200
Eau physiologique	-	-	2000	2000
Longueur d'onde (nm)	578		546	

La lecture se fait à l'aide d'un spectrophotomètre.

2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par l'Excel 2010. Le test de Chi2 a été utilisé pour la comparaison entre les variables quantitatives; le seuil de signification est de 5 %.

Résultats et Discussion

Nous avons réalisé une étude sur les incompatibilités foeto-maternelles (IFM) chez 120 nouveaux nés ayant développés un ictère, au niveaux du CHU de Blida et de l'EPH de Boufarik pour une durée de 3 mois, nous avons obtenus les résultats suivants.

1. Répartition des nouveaux nés en fonction du type d'ictère développé

Nos résultats montrent la fréquence des ictères par IFM (41.66%) par rapport au autres ictères comprenant les ictères au lait de mère ,les ictères physiologiques ,les ictères cutano-muqueuses (58.34%) sur une population de 288 nouveaux nés durant une periode de 3 mois (**Figure 11**)

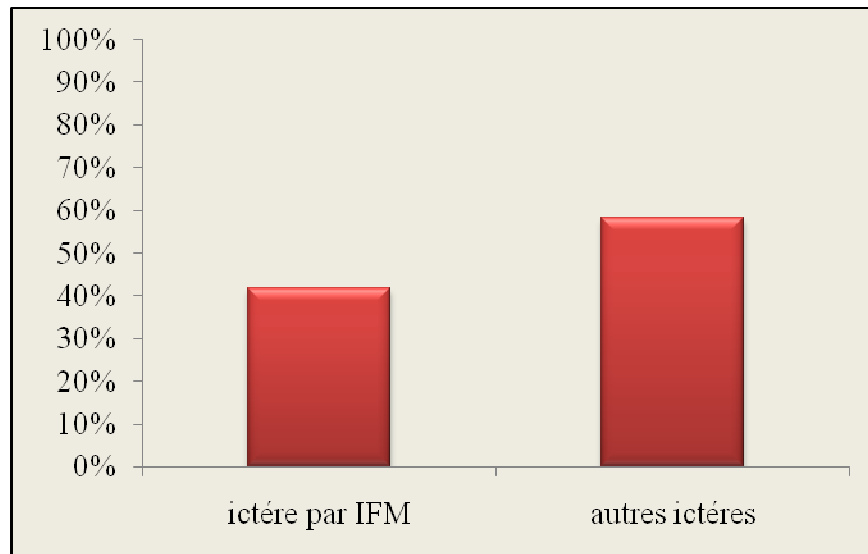


Figure 11: Répartition des nouveaux nés en fonction du type d'ictère développé

Les résultats de notre étude sont en conformités avec ceux des travaux publiés par **Mutombo et al (2014)** qui rapporte que les principales causes d'ictère sont dominées par les infections avec un pourcentage de 81.6 suivies des IFM avec un pourcentage de 39.1. Ces données ont été également confirmées par **Monpaux (2009)**.

2. Répartition des nouveaux nés en fonction de types d'IFM développée

Sur les 120 nouveaux nés présentant un ictère par IFM ,84% ont une IFM de type ABO et 16% une IFM de type Rhésus avec absence d'IFM dans le système kell

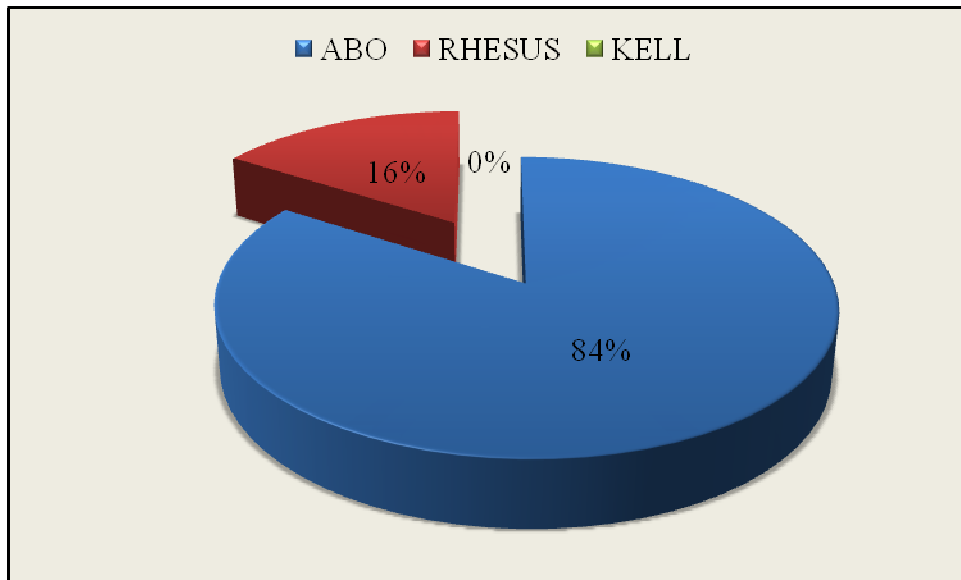


Figure 12: Répartition des nouveaux nés en fonction de types d'IFM développée.

Selon les résultats que nous avons obtenus nous remarquons que l'ictère par IFM de type ABO est le plus fréquent par rapport à l'IFM Rhésus. Ceci rejoint les données de **Dupont (2008)** et ceux de **Senterre (2011)** qui rapportent que la principale cause des maladies hémolytiques du nouveau-né est l'IFM ABO suivie des IFM type Rhésus.

Nous avons inclus les cas d'IFM liées aux sous-groupes avec ceux d'IFM Rhésus et nous avons observé absence totale d'ictère liées à une IFM anti Kell. **Cortey et al (2012)** vient de confirmer cette notion parce que d'après cet auteur, les autres cas beaucoup plus rare comme l'IFM Rhésus 4 ou Rhésus 3 n'ont pas disparu et l'IFM anti kell est bien plus rare parce que l'Ag kell est présente sur 2% des globules rouges de la population africaine.

3. Répartition des IFM selon le sexe

La **Figure 13** montre la fréquence des IFM selon le sexe, on observe une prédominance d'IFM ABO dans le sexe féminin alors que le sexe masculin est plus touché par l'IFM Rhésus, donc on constate que les filles sont plus touchées par l'IFM en Algérie (Figure 13).

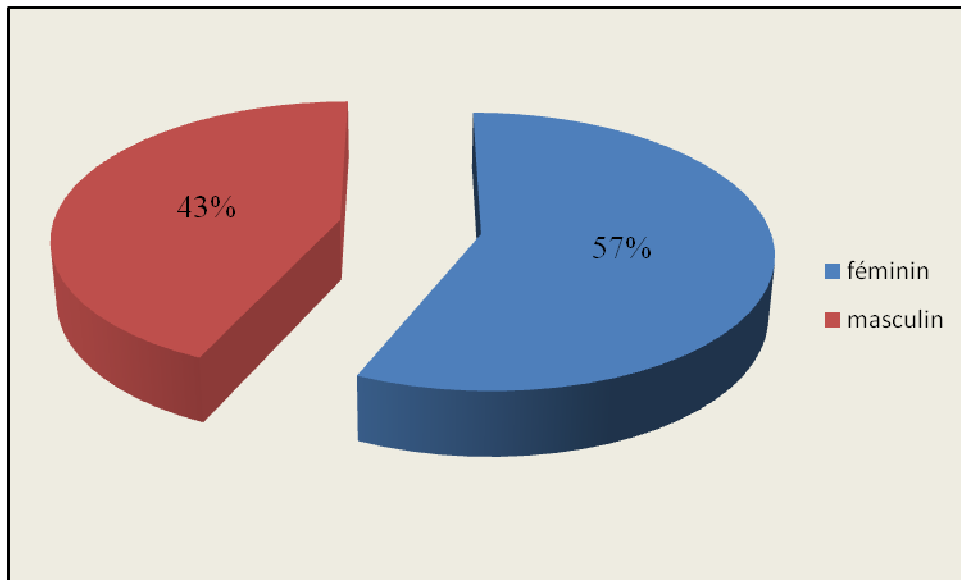


Figure 13: Répartition des IFM selon le sexe

Dans notre série d'étude le sexe féminin est plus touché par les IFM (57%) contre 43% pour le sexe masculin. Cependant, les recherches publiées concernant la répartition des ictères en générale selon le sexe ne conforte pas ce constat puisque d'après **Kheddaoui (2011)**, **Colinet (2015)** et **Cortey et al (2012)** les garçons sont toujours les plus touchés par un ictère.

Nous avons étudié l'existence d'un éventuel lien entre le sexe et le type d'IFM. Cette analyse réalisée grâce au test du Khi deux, montre que le $X^2_{cal} > X^2_{théo}$ indiquant qu'il y a dans notre cas un lien entre le sexe et l'avènement des IFM type ABO ou de type rhésus.

En effet la **Figure 13 bis** montrent que les IFM type ABO sont plus fréquents chez les nouveaux nés de sexe féminin alors qu'à l'inverse les IFM de type Rhésus plutôt fréquent chez les nouveaux nés de sexe masculin.

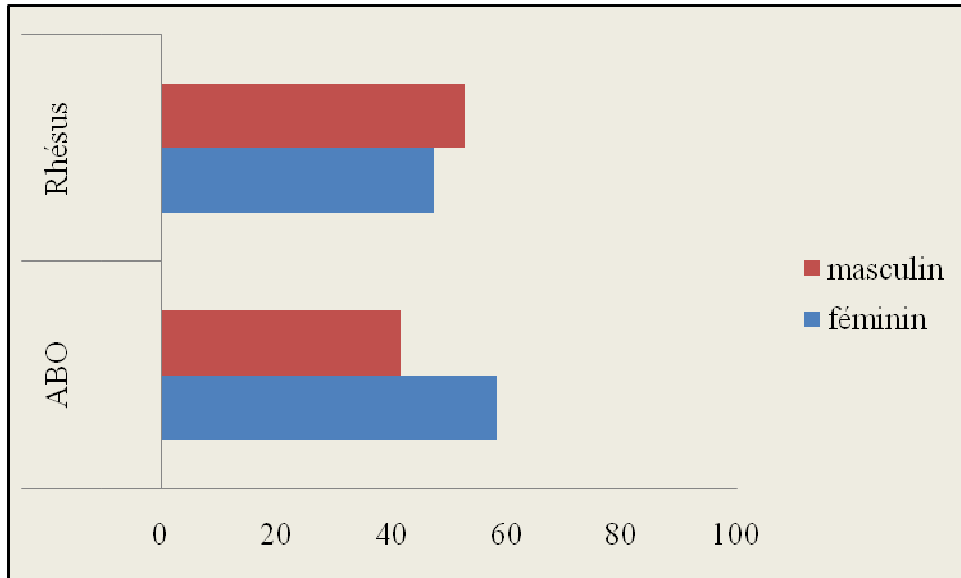


Figure 13 bis : Répartition des types d'IFM selon le sexe

4. répartition des IFM selon l'âge de la mère

Les résultats présentés dans la **Figure 14** montrent la répartition des IFM ABO et Rhésus selon l'âge de la mère, on observe que l'ictère par IFM est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est inférieur à 35 ans (78%) contre 22% pour les femmes dont l'âge est supérieur à 35 ans.

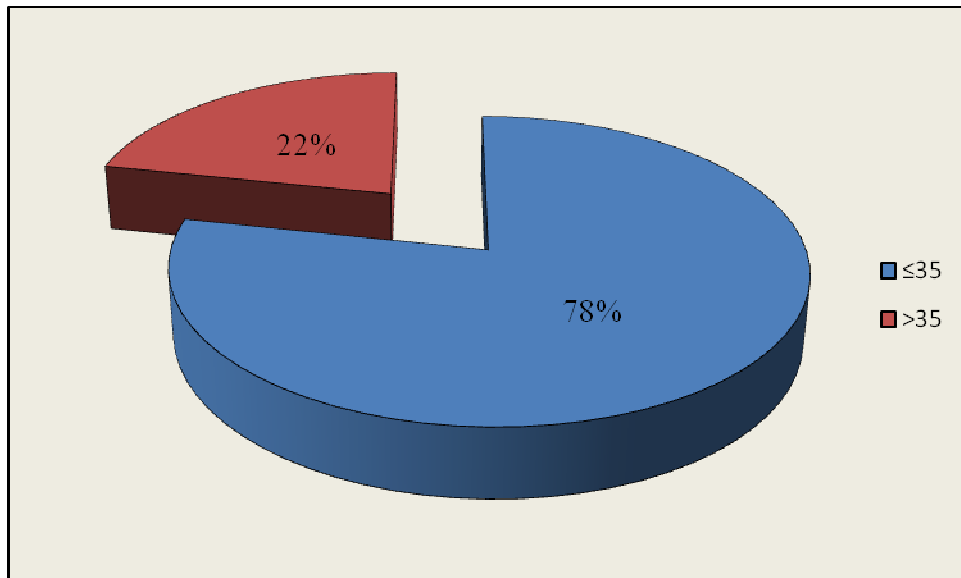


Figure 14: Répartition des IFM selon l'âge de la mère

L'analyse du lien entre l'âge de la femme et l'apparition d'IFM type ABO ou type Rhésus (**Figure 14 bis**) montre que aussi bien dans le système ABO (79 nouveau-nés) et le système rhésus (15 nouveau-nés), les IFM apparaissent le plus souvent chez les femmes ayant accouchées avant l'âge de 35 ans.

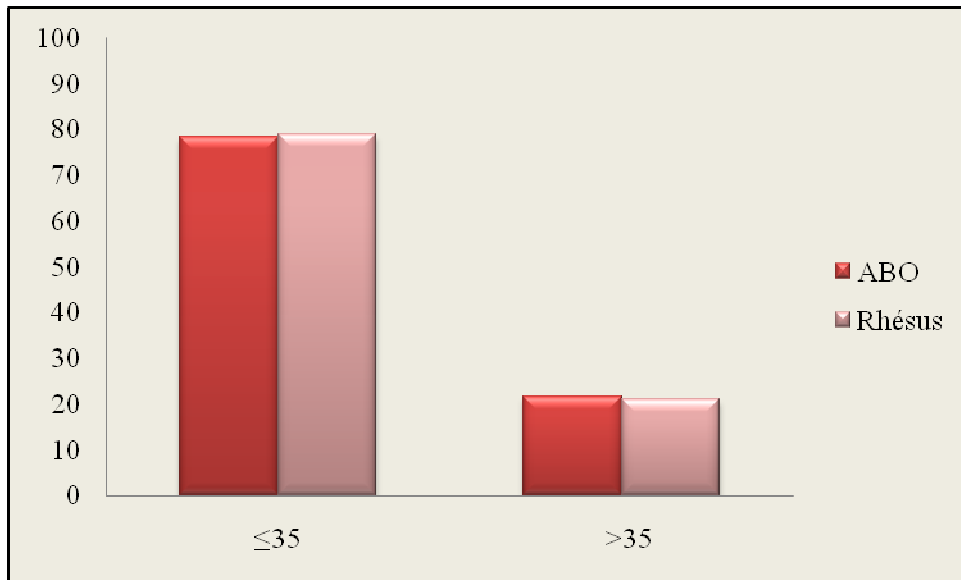


Figure 14 (Bis) : Répartition des IFM (ABO et Rhésus) selon l'âge de la mère

Cette observation est confirmée avec le test Khi deux qui montre que le X^2 cal (valeur) > X^2 théo (valeur), indiquant qu'il y a un lien très important entre l'âge de la mère et l'apparition d'une IFM quel qu'en soit le type (ABO ou rhésus).

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par **Kheddaoui (2011)** qui trouve que 75% des mères concernées par l'IFM avait un âge varié entre [18-35ans] et **Colinet (2015)** qui ajoute une moyenne d'âge de 30.2 ± 5.3 ans.

5. Répartition des nouveaux nés selon le stade de maturité

Dans la **Figure 15** qui montre la relation entre la maturité du nouveau-né et les deux types d'IFM étudiés, on remarque que la plupart des nouveau-nés présentant une IFM ABO (97 nouveau-nés sur 101) ou IFM Rhésus (la totalité des nouveau-nés) naissent à terme.

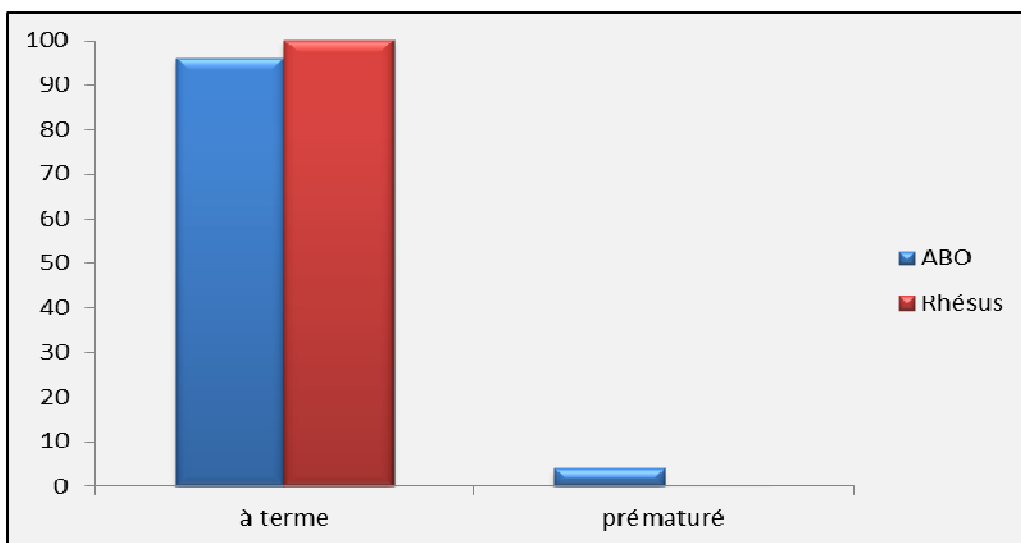


Figure 15: Répartition des types des IFM selon le terme de maturité fœtale.

La majorité des accouchements inclus dans notre étude sont effectués à 37 semaines ou plus qui est considéré par les spécialistes comme un point de repère au-delà duquel le nouveau-né est dit mature (grossesse à terme) et ceci nous aide à exclure la notion d'imaturité et de conclure d'après les groupages effectués que l'hyper-bilirubinémie est causée par une IFM. En effet, selon **Cortey et al (2012)** les nouveau-nés à terme ont un métabolisme de bilirubine (conjugaison et élimination) très natif. Aussi, **Poissonnier et al (1998)** rapporte que l'IFM ABO constitue la première étiologie d'hyper-bilirubinémie majeure chez le nouveau-né mature.

6. Répartition des IFM selon la période d'apparition de l'ictère

Selon les résultats, on observe que la période d'apparition de l'ictère par IFM ABO ou Rhésus peut être précoce ou tardive. Nos résultats montrent que la majorité des nouveau-nés développent un ictère précoce.

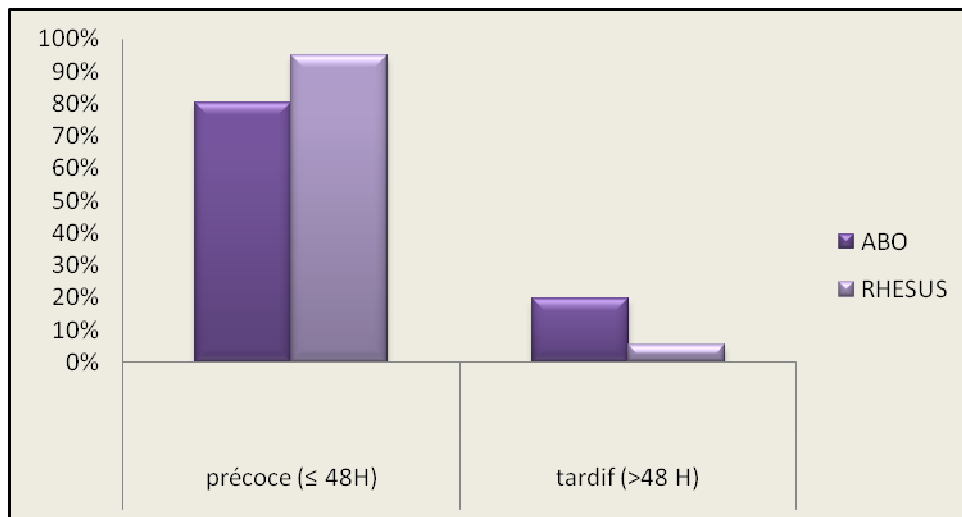


Figure 16: délai entre la naissance et l'apparition de l'ictère par IFM ABO et Rhésus

Ce résultat est confirmé par le test de khi deux qui montre que le X^2 cal (valeur) $> X^2$ théo (valeur), indiquant qu'il y a un lien très important entre la période d'apparition et les IFM quelque soit le type (ABO ou rhésus).

Nous avons constatés que l'apparition d'un ictère précoce chez les nouveau-nés atteint par une IFM reste un indicateur fiable et ceci est superposable aux études de **Guellouz et al (2011)** qui trouve que l'ictère par IFM Rhésus est précoce et il confirme ses résultats en comparant avec **Khoudja Mokrani et al (2005)** et **Debbiche et al (1994)** et de **Cortey et al (2012)** qui déclare que l'hyper-bilirubinémie par IFM ABO est précoce et rapidement croissante après la naissance.

7. Répartition des groupes sanguins dans l'IFM ABO

Dans la population présentant un ictère par IFM dans le système ABO dont la mère est de groupe sanguin O on a trouvés que 60 % des nouveaux nés sont de groupe sanguin A et 40 % sont de groupe B (**Figure 17**).

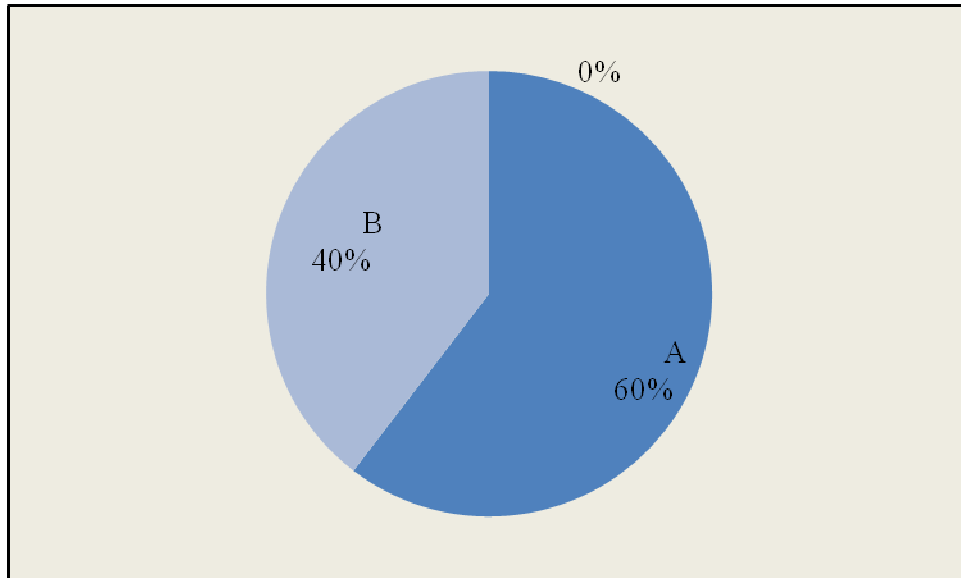


Figure 17 : Répartition des groupes sanguins dans l'IFM ABO.

Dans notre série, l'ictère est plus fréquent chez les nouveaux nés du groupe A que chez ceux du groupe B, ce même constat a été rapporté par **Kribi et al (2004)** « les situations d'incompatibilités ABO ont été répertoriées en :82% en situation OA et 18% en situation OB . les mêmes résultats ont été trouvés par **Rambaud (2005)**. Cependant une étude rapportée par **Bigot et al (1996)** montre la prédominance des situation OB par rapport à OA.

8. Répartition des groupes sanguins dans l'IFM rhésus

La **Figure 18** présente les groupes sanguins des nouveaux nés ayant un ictère par IFM rhésus. On remarque que la fréquence de groupe O⁺ (37%) est plus élevée par rapport aux groupes A⁺ (31%) et B⁺ (32%).

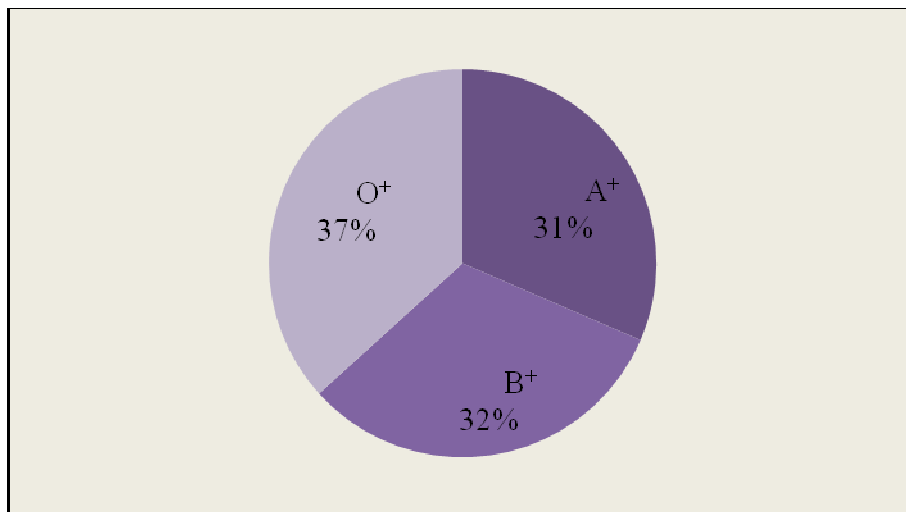


Figure 18: Répartition des groupes sanguins dans l'IFM Rhésus.

Hypothèse : le groupe sanguin O⁺ est le plus touché cela peut être due à la présence d'Ag D seul à la surface des hématies ce qui le rend plus accessible aux Ac du sérum test par contre l'expression des Ag A et B à la surface des hématies des groupes A⁺ et B⁺ cache l'Ag D donc il sera moins accessible.

9. Résultats de test de Coombs

Parmi les 120 nouveaux nés étudiés, le test de Coombs direct (TCD) était demandé pour 63 d'entre eux (**Figure 18, Annexe 02**). Le TCD est le plus souvent négatif en cas d'IFM dans le système ABO (48 nouveau-nés sur 50) et Positif en cas d'IFM dans le système Rhésus (7 nouveau-nés sur 13)

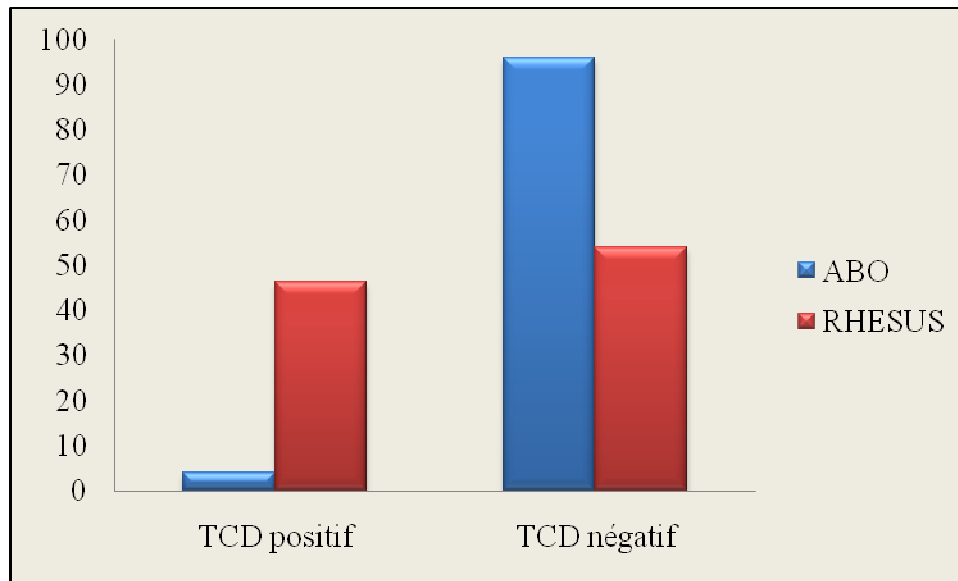


Figure 19: Mesure du test de Coombs direct (TCD) dans les deux types d'IFM étudiés.

D'après **Bigot et al (1996)**, l'exploration des causes immunologiques a montré que le TCD est habituellement positif dans les MHNN par IFM alors que **Palleau et al (2004)** ajoute que le TCD est négatif dans près de 50% des cas chez les nouveau-nés présentant une IFM (ABO). Cette fausse négativité est liée au fait que les hématies du nouveau-né n'expriment que faiblement les antigènes A ou B à leur surface et ceci rejoint nos résultats où le TCD a été à chaque fois négatif surtout dans le cas d'IFM ABO.

Selon **Colinet (2015)**, le TCD est positif dans l'IFM de système Rhésus chez presque 50% des cas suite à l'injection d'une immunoglobuline Anti-D.

10. Répartition des IFM en fonction de nombre de grossesse

Nous avons voulu savoir dans quelle mesure l'apparition d'une IFM (ABO ou Rhésus) pouvait être influencée par le nombre de grossesse. Donc nous avons réparti la population étudiée en fonction de ce paramètre (**Figure 20 Annexe 02**).

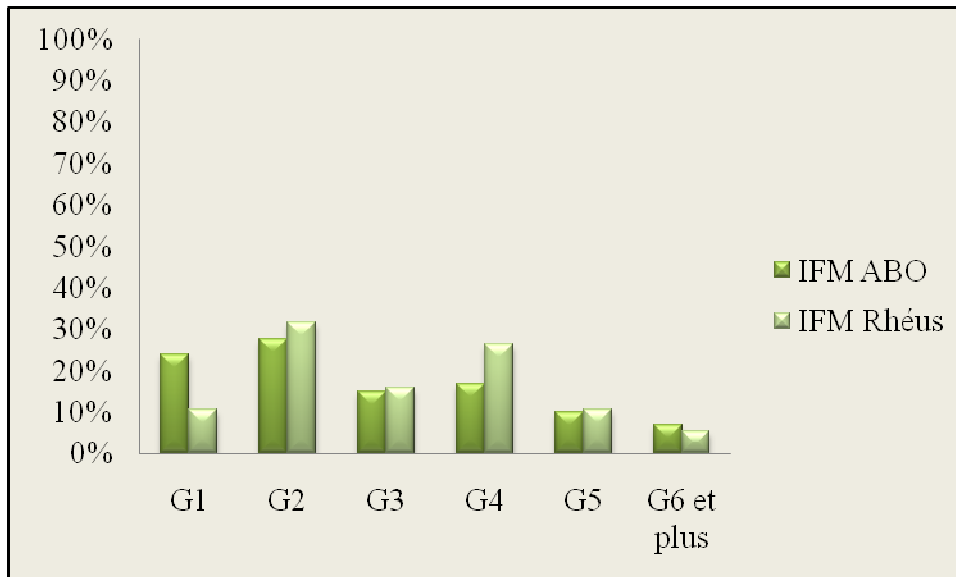


Figure 20: Répartition des IFM en fonction de nombre de grossesse.

D'après nos résultats, l'IFM ABO peut apparaître dès la première grossesse en comparaison avec l'IFM Rhésus. Cette immunisation est beaucoup plus exprimée en deuxième grossesse.

Selon **Palleau et al (2004)**, l'IFM ABO peut se manifester dès la première grossesse à l'inverse de l'IFM Rhésus car **Touré Ecra (2006)** rapporte que dans l'IFM Rhésus le premier accouchement d'un enfant Rh⁺ met l'organisme maternelle en état d'alerte, la deuxième grossesse d'un enfant Rh⁺ peut faire apparaître l'ictère.

11. variation de taux de bilirubine avant et après traitement

La **Figure 21** représente les variations de taux de bilirubine (totale et directe) chez les nouveaux nés ayant un ictère par IFM ABO ou Rhésus selon deux dosages (dosage d'admission et dosage d'évacuation), on observe une diminution de taux de bilirubine (totale et directe) dans les deux types d'IFM. (**Tableau XI, Annexe 02**).

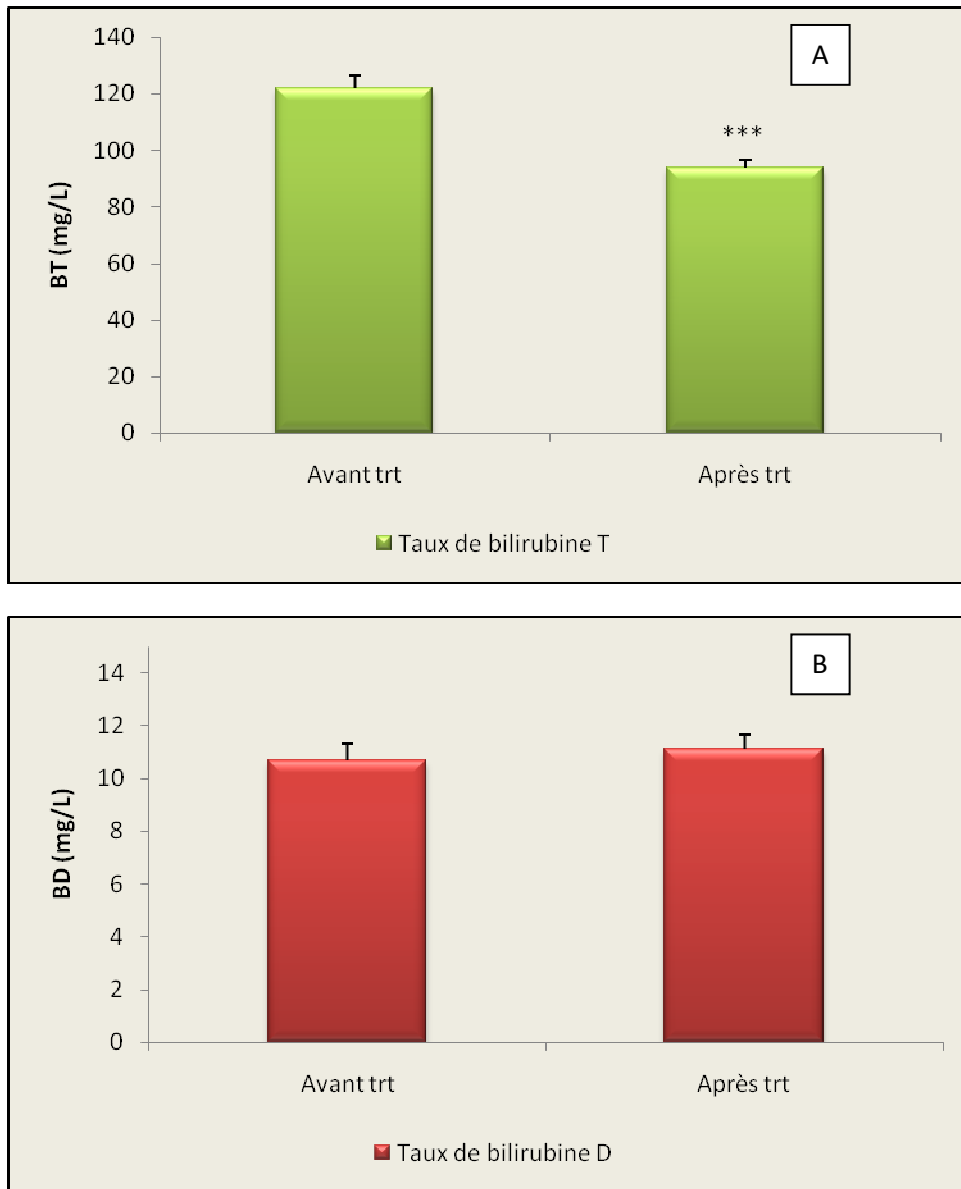


Figure 21: Variation de taux de bilirubine en fonction du traitement
A: Bilirubine totale; B: Bilirubine directe.

Le dosage répété de la bilirubinémie après chaque séance de photothérapie (même parfois après l'exsanguino-transfusion (EST) si elle est demandé) nous a permis d'observer une nette diminution de taux de bilirubinémie totale ($p < 0.001$) donc on peut juger que le traitement a pu dégrader la bilirubine en excès. Ses résultats sont superposables à ceux publiés par **Monpaux (2009)** et **Cortey et al (2016)**.

Par contre nous n'avons observé aucune variation significative de la bilirubinémie directe parce que d'après **Kheddaoui (2011)** l'ictère néonatal par incompatibilité fœto-maternelle est lié à une hyper-bilirubinémie libre (indirecte).

12. Taux de l'hémoglobine (HB) dans les deux types d'IFM étudiés

La **figure 22** présente la variation de taux d'Hb dans les deux types d'IFM étudiés, la FNS est demandée à 97 nouveau-nés sur 101 présentant une IFM de type ABO et elle est

pratiquée chez la totalité des nouveau-nés ayant une IFM de type Rhésus. Dans les cas, le taux d'Hb est égal ou supérieur à 12 g/dl chez la majorité des nouveau-nés.

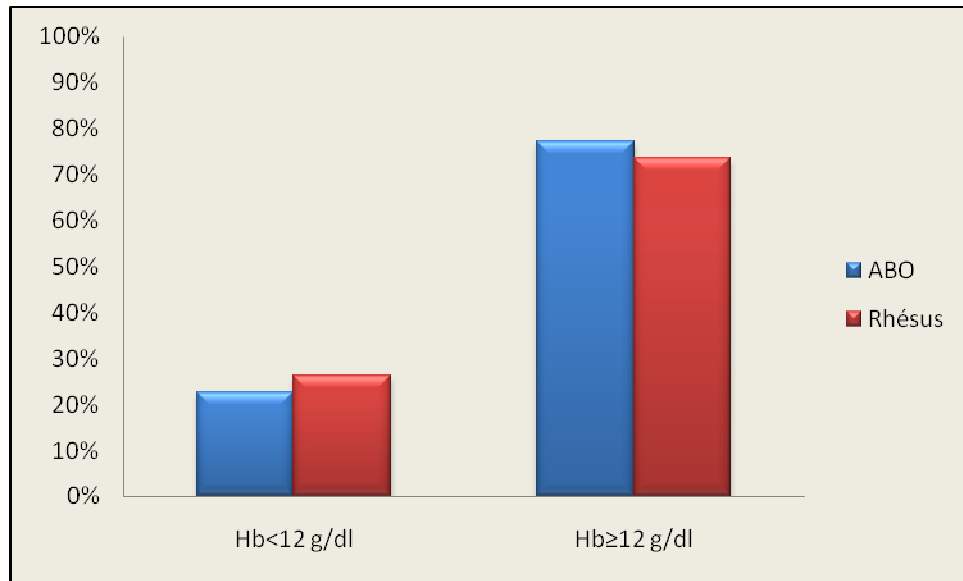


Figure 22: Taux d'hémoglobine dans les deux types d'IFM étudiés

Dans cette étude, l'anémie hémolytique est bien exprimée chez les nouveau-nés dans les deux cas d'IFM et ceci est dû à la destruction des hématies par les Ac maternelle, ces résultats sont en accord avec les travaux de **Cortey et al (2014)** et **Dupont (2008)**.

Conclusion

Parmi les conséquences d'une IFM l'hyper-bilirubinémie et l'anémie qui peut être au premier plan ou absente dans les premiers jours de vie de l'enfant, ces symptômes se résument en une maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN).

Au terme de cette étude, nous avons pu mettre en exergue les types des IFM les plus fréquents, leurs degrés de gravité et l'efficacité des traitements administrés.

D'après les analyses effectuées sur les 120 nouveau-nés présentant une IFM nous pouvons résumer les résultats comme suit :

L'ictère par IFM dans le système ABO est plus fréquent (84%) que l'ictère dû à une IFM Rhésus (16%). Cependant nous n'avons enregistré aucune IFM dans le système Kell.

L'ictère par IFM est précoce, résultat confirmé par le test de Kell deux, et touche principalement les nouveau-nés naissant à terme.

L'étude statistique réalisée par le test de Kell deux nous a permis de trouver un lien entre le sexe et l'avènement des IFM, même l'âge de la mère présente le même constat.

La prise en charge néonatale des IFM repose sur deux thérapeutiques principales :

La photothérapie continue par dosage de bilirubine toutes les 6 à 8 heures pendant les 3 premiers jours d'évolution, l'indication d'exsanguino-transfusion est réservée aux IFM découvertes sur un ictère sévère.

Cette prise en charge est considérée comme efficace puisque nous observons une diminution du taux de bilirubine totale entre l'admission et l'évacuation du nouveau-né.

A la lumière des résultats que nous avons obtenus, nous voudrions émettre quelques recommandations

En premier lieu, afin de détecter les IFM hors ABO il est conseillé d'appliquer le calendrier réglementaire des examens immuno-hématologiques chez la femme qui comprends :

- L'établissement d'une carte de groupe sanguin avec deux déterminations de phénotype Rh-Kell pour toute femme enceinte
- La recherche d'anticorps irréguliers doit être systématique (i) chez la femme de phénotype RhD négatif au moins à quatre reprises : avant 15 semaines, au cours du sixième mois, au début du huitième mois et à l'accouchement et (ii) Chez la femme de phénotype RhD positif : avant 15 semaines, au début du huitième mois et à l'accouchement.
- Toute RAI positive chez une femme enceinte impose une identification de l'anticorps en cause ainsi qu'un titrage et un dosage pondéral permettant de quantifier l'anticorps.
- Lorsque une IFM ABO est suspectée et que les résultats du test de Combs est négatif il est recommandé de faire une dilution et l'identification des Ag ABO s'il existe cela pour confirmer la cause de l'hyper-bilirubinémie.

En second lieu, la prévention d'une IFM vis-à-vis de l'Ag de Rhésus implique une prophylaxie systématique par l'injection d'une immunoglobuline anti D mais jusqu'à

présent y'a plus de prévention contre les Ag des sous group Rhésus, kell ou des Ag de système ABO pour cela les recherches se base à la détermination précoce du groupe sanguin et le génotypage fœtal Rh sur sang maternel par PCR pour éviter les complications sévère des IFM.

En dernier lieu, l'ictère par IFM peut ne pas être visible a la naissance jusqu'au troisième jour de vie c'est pour ca il est recommandé d'éviter les sorties précoce de l'hôpital avant de confirmer que le taux de bilirubine est stable et de demander toujours des contrôles après la sortie.

Références bibliographiques

A

- **Abbara, A. (2015).** Test de Kleihauer, Paris, France.
- **Abrami,P-L. (2000).** Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires, Edition Masson, 96 pp.
- **Alcaydé, S. (2008).** Ictères du nouveau-né, Hôpital Paule de Viguier, 11pp.

B

- **Belmekki, A., Nazih, M., (2015).** Étude de la prévalence des groupes ABO et des phénotypes RH-KELL : à propos de 7000 dons de sang au CTS – hôpital militaire Mohammed V, Posters / Transfusion Clinique et Biologique 22, Rabat, Maroc, p166.
- **Benattalah, A. (2015).** Porphyrines et pigments biliaires (métabolisme de l'hème), Biochimie, Faculté de médecine, Constantine, Algérie ,13 pp.
- **Benkerroum, Z., Lachiri, B., Lazrak I., Moussaoui, R- D., Dehayni, M. (2015).** Allo-immunisation fœto-maternelle Rhésus grave à propos d'un cas et revue de la littérature, Serious materno-fetal alloimmunization: about a case and review of the literature, Articles from The Pan African Medical Journal,France ,p 22-137 .
- **Bensenouci, A., Mazoni, M. (2004).** Élément de pédiatrie, Office des publications universitaires (OPU), Alger, Algérie : 713 pp.
- **Berangere, M. (2008).** MI1 : Métabolisme et nutrition-Ictère : 7pp.
- **Bergaentzle, P. (2010).** Le génotypage fœtal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus, Mémoire de fin d'étude, Université Henri Poincaré, Nancy I, France, 96pp.
- **Bigot, A., Zohoun, I., Kodjoh, N., Apovo, F., Akuete, E. (1996).** Étude de l'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO à Cotonou : a propos de 16 cas, Médecine d'Afrique Noire : 43 (11) Cotonou, Benin, p 587-590.
- **Bouchit, N., 2012.**Cours, Batna, Algérie.
- **Boukadiid, M-E-H., Brouk, H., Ouelaa, H., (2016).** Fréquences phénotypique et allélique des systèmes ABO, Rhésus et Kell dans l'Est algérien, Posters / Transfusion Clinique et Biologique 23, CHU d'Annaba, Annaba, Algérie, pp33.
- **Branger, B., Brossard, Y.,Carbonne, B, Cortey, A., Parant, O., Ravinet, J., N. Winer, N. (2013).** Prévention de l'allo-immunisation Rhésus–D fœto-maternelle Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Centre

National de Référence en Hémiobiologie Périnatale(CNRHP), Société Française de Médecine Périnatale (SFMP), France.

C

- **Chambaz, A. (2008).**Test de Coombs direct vs autocontrôle en Coombs indirecte, Travail de diplôme (EP), Stage à l'UMT, Lausanne, Suisse, 37pp.
- **Chiaroni, J., Ferrera, V., Dettori, I., Roubinet, F. (2005).** Groupes sanguins érythrocytaires Red-cell blood groups, EMC-Hématologie 2, Marseille Paris, 60pp
- **Colinet, A. (2015).**Evaluation du bénéfice de la pratique systématique du teste de Coombs réalisé au cordon chez les nouveau-nées de mères de groupe O ou de Rhésus négatif, Mémoire de fin d'étude, Universités de Nantes, France, 54pp.
- **Corinne, A. (2004).**Hémogramme normal et patohologique chez l'enfant (297d) ,3pp.
- **Cortey, A., Mailloux, A., Huguet-Jacquot, S., Castaigne-Meary, V., Macé, G., N'Guyen, A., Berry, M.,Pernot, F., Galiay, J-C., Lattes, F., Blanchard, B., Carbonne, B. (2012).** Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires, Article in EMC pédiatrie, 4-002-R-25, 23pp.
- **Cortey, A., Raignoux, J.,Renesme, L., Bedu, A., Tourneux, P., Casper, C., Truffertf, P. (2014).** Éléments de physiologie appliqués à la prise en charge de l'ictère à bilirubine libre en maternité, Archives de Pédiatrie : 21, pp 63-65.
- **Cortey, A.,Renesme, L.,Raignoux, J.,Bedu, A.,Casper, C., Tourneux, P., Truffert, P. (2016).** Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommendations pour la pratique clinique-management of jaundice in the newborn ≥ 35 GW: From screening to follow-up after discharge. Guidelines for clinical practice, Archives de Pédiatrie: xxx, 0929-693, 12pp.
- **Cournoyer, A. (2014).**Grossesse et incompatibilité de rhésus.

<http://www.coupdepouce.com/mamans/grossesse/article/grossesse-et-incompatibilite-de-rhesus>

D

- **Debbiche, A., Jebnoun, S., Marrakchi, Z., Ayachi, R., Bibi, A., Chabchoub, R. (1994).** Les états d'incompatibilité Rhésus chez le nouveau-né. Rev Magreb Pédiatre : 4, p245-251.
- **Delamare, J.,Delamare, F.,Gélis-Malville, E.,Delamare, L. (1998).**Dictionnaire des termes de médecine,25ème édition, 973 pp.

- **D'Ercole, C. (2009).** Allo-immunisation foëto-maternelle érythrocytaire, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Nord, chemin des Bourrellys, 13015 Marseille, France.
<http://www.em-consulte.com/article/223387/allo-immunisation-foetomaternelle-erythrocytaire>
- **Dupont, M., Gouvitsos, J., Dettori, I., Chiaroni, J., Ferrera, V. (2007).** Intérêt de la technique de micro-titrage des anticorps anti-RH1 dans le suivi immuno-hématologique des femmes enceintes-Microtitration of anti-RH1 antibodies: Interest in the follow-up of pregnant women, *Transfusion Clinique et Biologique* 14, Marseille, France, p381–385.

E

- **Emile, C. (2011).** Ictère néonatale n°16, Article, Edition techniques et médicales.

F

- **Ferreira, A., Petretti, C., Vasina, B., (2015).** Biologie de l'alimentation humaine ,2ème édition Studyrama, Tom2.689pp.

G

- **Gariod ,S., Brossard,Y., Poissonnier,M-H., Vuilliez,B., Deutsch,V., Jouk , P-S., Pons , J.-C.(2004).** Allo-immunisation anti-Kell et grossesse, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*, Vol 33, N° 7 ,Paris, France.
- **Gerber, E. (2007).** Applications du test de Coombs en médecine vétérinaire canine, Thèse de doctorat en vétérinaire n°47, Université Claude-Bernard - Lyon I, France, 142pp.
- **Germanaud, D., Furelaud, G. (2003).** Groupes sanguins et conséquences médicales, Planet-Vie, <https://planet-vie.ens.fr/article/1523/groupes-sanguins-consequences-medicales>, 19pp.
- **Guellouz, N., Youssef, A., Zghal, D., Ben Alaya, I., Kacem, S., Mokrani, C., Ben Amara, F., Jabnoun, S., Tanfous, B., Zouari, F., Rzigua, H., Chelli, H., Khrouf, N. (2011).** Évolution de l'incompatibilité Rhésus de 1981 à 2006 au CMNT (Tunisie)-Développements in the management of Rhésus allo-immunization in the center of maternity and neonatology of Tunis during the period 1981—2006, *Journal de pédiatrie et de puériculture* 24,Tunis, Tunisie p 51-56.

H

- **Hamdani. (2008).** Incompatibilités sanguine foëto-maternelle, Med Space.net-articles.
- **Hames et Hooper., (2000).** L'essentiel en biochimie, Berti.

J

- **Jendrassik, L., Grof, P. (1938).**Biochim.Z. 297, p81-89.

K

- **Khaddaoui, Kh. (2011).** Les ictères néonataux par incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO (à propos de 89 cas), Thèse de doctorat en médecine n°030 /11, Fes, Maroc, 97 pp.
- **Khouadja-Mokrani, C., Hamouda, S., Kacem, S., Chnayna, J., Cherif, A., Jebnoun, S. (2005).** Évolution de l'incompatibilité Rhésus de 1982 à 2003 : expérience du centre de maternité et de néonatalogie de Tunis CMNT. Rev Magreb Pediatr : 15239-45.
- **Kribi, H., Maingueneau, C., Raguideau, N. (2004)** Ictère par incompatibilité ABO : prise en charge précoce par le groupage et test de Coombs systématique au sang du cordon des nouveau-nés de mères de groupe o (études rétrospectives du protocole). Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 33, N° 4, Loire, France, 0368-2315, 357pp.

L

- **L'Italien, R., Le Blanc, B., Projet bleu.(2008).**Extrait d'immuno-hématologie, 241pp.
- **Labrune,P.(2001).**médecine thérapeutique, Exploration d'un ictère néonatale,4,n°2,6pp.
- **Legrand, A., Del corso, A., Garnotel, R., (2008).** Le guide des examens biologiques, Paris, France, 68pp.

M

- **Medkour,T. (2008).** Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire, Thèse de Doctorat, Université Paris XII, France, 257pp.
- **Monpoux,F., Dageville, C., Maillotte, A-M., De Smet, S., Casagrande, F., Boutte , P. (2009).**Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire, Archives de Pédiatrie :16,1289-1294,6pp.
- **Mokeddem , A.,Atmane, A. (2012).**Incompatibilité foeto-maternelle,mémoire de fin d'étude, Université Abou-Bakr Belkaied, Faculté de médecine, Tlemcen, Algérie, 66pp.

- **Mutombo, A-K.,Olivier, M., Kabulo, B-K.,Mutombo, A-M., Mutombo, A- N., Mutombo,J-D., Kabuya,M-S., Kayembe,C-M., Luboya,O-N. (2014).** Ictères pathologiques du nouveau-né à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo, Articles from The Pan Africain Médical Journal, 19: 302, France.

N

- **Naimi, S., Medjahdi, F., (2016).** La surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes, Mémoire de fin des études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Université Abou-Bakr Belkaied, département de pharmacie, Tlemcen, Algérie, 93pp.
- **Nelson D. (2013)** .Incompatibilité sanguine fœto-maternelle,

<http://www.revuedesante.com/Article/incompatibilit-sanguine-f-to-maternelle-832.html>.

O

- **Olivier, P. (2008).**Mise en place préliminaire d'une méthode de détermination non invasive du rhésus D fœtale par analyse de l'ADN fœtale dans le sang maternel au sein du réseau sécurité naissance des pays de la Loire, Thèse de doctorat en médecine n°119, Université de Nantes, France, 108pp.

P

- **Palleau, S., Le Tourneau, C.,Jrad, I., Andreux, J-P.,Gouin, I.,Siguret ,V. (2004).** Incompatibilité fœto-maternelle ABO et maladie hémolytique du nouveau-né : à propos de deux observations avec érythroblastose majeure, Volume 62, numéro 3, Paris.
- **Poissonnier, M-H.,Brossard, Y.,Soulié, J-C,Maynier, M.,Larsen, M.,De Lachaux, V., Chavinier,V. (1998).**Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire ,Encycl Méd Chir ,(Elsevier ,Paris).
- **Poissonnier, M-H., Brossard, Y., Soulié, J-C., Maynier, M., Larsen, M., Lefevre, M., Chavinié, J.,Tournaire, M. (2001).**Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire ,Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique-Tome xxv,Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF),Paris, France.

R

- **Rambaud, P. (2005).**Ictère néonatal (320b) ,8P .

- **Rouger, I., Le Pennec, P-Y., Noizat-Pirenne, F, (2000).** Analyse des risques immunologiques en transfusion sanguine : période de 1991-1998*, Conférence, Transfus Clin Biol 7, Paris, France p 9-14.

S

- **Saoudi, F. (2011).** Les ictères néonataux intenses d'origine indéterminée (A propos de 38 cas), Thèse n°008/11, Université sidi Mohammed Ben Abdallah, Fes, Maroc, 86pp.
- **Sender, A., Delachaux, V. (1992).** Diagnostic de l'ictère, Edition techniques, Encycl.Méd.Chir (Paris-France) Pédiatrie, 4002 R 30, 7pp.
- **Senterre, T., Minon, J-M., Rigo, J. (2011).** L'allo-immunisation fœto-maternelle ABO peut être sévère-Neonatal ABO incompatibility underlies a potentially severe hemolytic disease of the newborn and requires adequate care, Archives de Pédiatrie: 18, Liège, Belgique, p 279-282.

T

- **Touré Ecra, A., Horo, M., Fanny, K., Seni, R., Konan Blé & Koné, M.(2006).** Prise en charge de l'alloimmunisation rhésus par la spectrophotométrie : à propos d'un cas au CHU de Yopougon, Côte-d'Ivoire, Biologie clinique manuscrit n° 2862, 5pp.

V

- **Valdiguie, Ph. (2000),** Biochimie clinique, Edition internationale.
- **Vellutini, B. (2012).** Allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires anti-D et maladie hémolytique du nouveau-né : état des connaissances actuelles, Thèse de doctorat en pharmacie n° 117, Université Claude Bernard - Lyon 1, France, 142PP.
- **Verneuil, D. (2010).** Biosynthèse et dégradation de l'hème, Cours, 17P.
- **Vert, P. (1998).** Physiopathologie de l'hyper-bilirubinémie, Archive de Pédiatrie 5, Paris, France, 1028-30, 3PP.

Les sites consultés

- ✓ **Site 1 :** http://www.jim.fr/e-docs/00/01/A0/5D/media_figure32.jpg.
- ✓ **Site 2 :** <http://www.savezvousque.fr/wp-content/uploads/2010/04/Groupe-Sanguin.jpg>

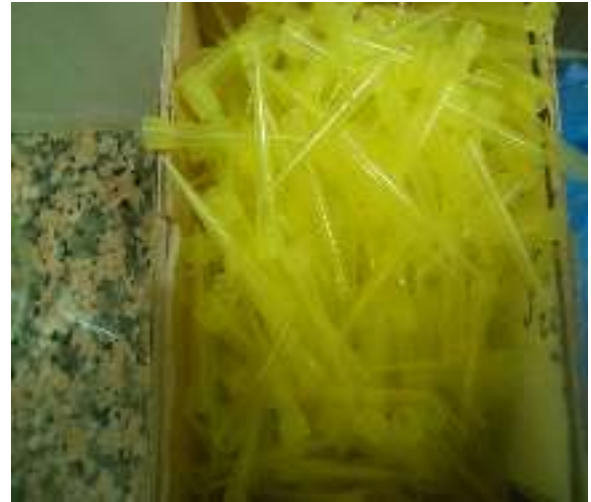
- ✓ Site 3 : <http://www.toutsurlatransfusion.appspot.com/cache/articles/articles-ih/ifm.png>

ANNEXES

ANNEXE 01



Embouts bleus



Embouts jaunes



Ensemble de micropipettes



Portoir



Centrifugeuse de type (NUVE NF 200)



Agitateur



Automate de FNS type(SYSMEX)



Réactifs de groupe sanguin et de Rhésus



Réactifs de détermination de phénotype



Détermination de groupe sanguin et de Rhésus



Préparation de la suspension globulaire



Les suspensions globulaires préparées à utilisée dans le test de Coombs partir du sang dont on connait le groupe



Réactif utilisé dans le test de Coombs(AntiGlobuline Polyvalente Verte IgG+C3d)



Réactifs utilisés pour le dosage de bilirubine



Spectrophotomètre

ANNEXE 02

Tableau II : Répartition des nouveau-nés en fonction du type d'ictère développé

types d'ictère	ictère par IFM	autres ictères
pourcentage	41,66%	58,34%
effectifs	120	168

Tableau III: Répartition des nouveau-nés en fonction du type d'IFM développée

types d'IFM	ABO	RHESUS
pourcentage %	84,17	15,83
effectifs	101	19

Tableau IV : répartition des nouveau-nés selon le sexe

	ABO		Rhésus	
	effectifs	%	Effectifs	%
féminin	59	58,41	9	47,36
masculin	42	41,59	10	52,64

Tableau V : répartition des nouveau-nés selon l'âge de la mère

âge de la mère	≤35		>35	
	effectifs	%	Effectifs	%
ABO	79	78,28	22	21,72
Rhésus	15	78,95	4	21,05

Tableau VI : répartition des nouveau-nés selon le stade de maturité

SA	à terme		Prématuré	
	effectifs	%	Effectifs	%
ABO	97	96,04	4	3,96
Rhésus	19	100	0	0

Tableau VII : répartition des nouveau-nés selon la période d'apparition de l'ictère

apparition de l'ictère	précoce ($\leq 48H$)		tardif ($>48 H$)	
	effectifs	%	effectifs	%
ABO	81	80,2	20	19,8
RHESUS	18	94,73	1	5,27

Tableau VII: répartition des groupes sanguins dans l'IFM ABO

G.S	IFM ABO	
	A	B
effectifs	61	40
pourcentage %	60,4	39,6

Tableau IX : répartition des groupes sanguins dans l'IFM rhésus

G.S	IFM rhésus		
	A+	B+	O+
effectifs	6	6	7
pourcentage	31,58	31,85	36,84

Tableau X : Résultats de test de coombs

	TCD positif		TCD négatif	
	N	%	N	%
ABO	2	4	48	96
RHESUS	6	46,15	7	53,85

Tableau XI : répartition des IFM en fonction de nombre de grossesse

nombre de Grossesse	IFM ABO	IFM Rhésus
G1	24 (23,76%)	2 (10,53%)
G2	28(27,72%)	6 (31,58%)
G3	15 (14,85%)	3 (15,79%)
G4	17 (16,83%)	5 (26,31%)
G5	10 (9,90%)	2 (10,53%)
G6 et plus	7 (6,93%)	1 (5,26%)

Tableau XII: variation de taux de bilirubine totale et directe avant et après traitement

dosage	ABO		Rhésus	
	M bilirubine T	M bilirubine D	M bilirubine T	M bilirubine D
avant traitement	122,078	11,935	131,09	15,44
après traitement	94,377	11,203	85,13	10,06

Tableau XIII : taux d'hémoglobine dans les deux types d'IFM étudiés

	Hb<12 g/dl		Hb≥12 g/dl	
	N	%	N	%
ABO	22	22,68	75	77,32
RHESUS	5	26,32	14	73,68

Tableau XVI : valeurs de références de l'hémoglobine (Corinne, 2004)

	GR (*10 ⁶ /μl)	GB (*10 ³ /μl)	Hb (g/dl)
J1	4.5 - 7	15 - 25	17 - 20
J7	4.5 - 5.5	10 - 14	17 - 21
J21	4 - 5	10 - 14	13 - 18
3 mois	3.5 - 4.2	8 - 12	10 - 13
6 mois	4 - 5	8 - 12	11 - 14
1 an	4.1 - 5.1	8 - 12	11 - 15
6 ans	4.2 - 5.2	7 - 11	12.5 - 15
10 ans	4.5 - 5.5	6 - 11	13.5 - 15

Tableau XV : valeurs de références de la bilirubine totale (Jendrassik et Grof, 1938)

néonatalogie	Prématuré (mg/l)	No-prématuré (mg/l)
< 1 jour	10-80	20 - 60
< 2 jours	60 - 120	60 - 100
3-5 jours	100 - 140	40 - 80