

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THEME :

**LA RECHERCHE DES AGGLUTININES IRREGULIERES
CHEZ LES POLYTRANSFUSES DANS LE SYSTEME
RHESUS ET L'ANTIGENE KELL**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juillet 2017

Présentée par :

- ZENAINI HIND et - SAIDANI AMIRA

Encadrée par :

Dr HAMEL.H : Maitre assistante en Hémobiologie et Transfusion Sanguine au CHU Blida.

Soutenue publiquement le 23 Juillet 2017 devant le jury composé de :

Président :

- **Pr BOUCHEDOUB** : Professeur en Immunologie à l'unité Hassiba Ben Bouali CHU Blida.

Examinatrices :

- **Pr OUKID** : Maitre de Conférences de classe A en Hématologie CAC.
- **Dr OUNNAS** : Praticienne Spécialiste Chef en Biologie Clinique, unité Frantz Fanon CHU Blida.

2016-2017

Remerciements

Louange à Dieu le tout puissant de nous avoir permis de réaliser dans des bonnes conditions ce modeste travail .

*Nous tenons à exprimer notre profond respect à notre promotrice **Dr HAMEL H**, pour nous avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail, pour son encadrement et pour ses précieux conseils, ses orientations scientifiques, assurés pendant l'expérimentation et la rédaction de cette thèse d'exercice de fin d'études.*

*Nous tenons également à présenter toute notre gratitude et nos remerciements **aux membres de jury** qui ont consacré leur temps précieux pour juger notre travail.*

*Notre profond respect et nos remerciements s'adressent également à l'ensemble des membres de service d'hémodialyse de CHU Blida en particulier **Dr EL WAFI**, **Dr SAIDANI** et **Dr TOURI** qui nous ont aimablement et chaleureusement accueillis au sein de leur équipe. A **Dr BOUMDAL**, assistante en néphrologie à l'EPH Khmis, à **Dr BOUCHRITE**, maître assistante en hématologie au centre anti cancer CHU Blida, et également à Monsieur **CHAYEB**, le responsable de centre de transfusion sanguine de Blida.*

Nos remerciements les plus sincères s'adressent à qui nous a ouvert les portes de son laboratoire (labo d'UMC de CHU Blida) et mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour mener à bien ce travail.

Enfin nos remerciements vont à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à fin de réaliser ce travail.

Dédicace

✧ Je dédie cette thèse ... ✧

A ma très chère mère :

Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, je prie Dieu le tout puissant de vous garder au près de nous et de vous donner la santé et la force pour terminer jusqu'au bout.

A ma très chère grand-mère maternelle :

Vous avez été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis inch'allah.

A mes frères et sœurs : Zhor, Mohamed Nadjib, Widad et Salah el dîne:

qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A toutes mes amies avec qui j'ai des souvenirs très agréables: A ma binôme Amira, ma copine intime Hadjar, A Naziha, Bochra et Imen.

A tous mes camarades de promotion: en souvenir de toutes ces années passées ensemble, je vous souhaite brillante carrière professionnelle.

HIND

Table des matières

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
PARTIE I : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	
CHAPITRE I : TRANSFUSION	4
I.1- Définition.....	4
I.2-Origine des produits sanguins	
I.2.1-Don de sang total.....	5
I.2.2-Don par aphérèse.....	5
A/ Aphérèse simple	5
B/Aphérèse combinée (DAC)	5
I.2.3-Don autologue.....	5
I.3-Produits sanguins et indications	5
I.3.1-Produit sanguin labile	6
I.3.1.1-Sang total	6
I.3.1.2-Concentré de globules rouges CGR	6
I.3.1.3-Concentré de plaquette CP.....	7
I.3.1.4-Plasma frais congelé (PFC)	7
I.3.2-Produits sanguins stables	8
1- Concentrés d'albumines.....	8
2- Facteurs de la coagulation.....	8
3- Immunoglobulines.....	8
4- Colle biologique.....	8
I.4-Bases immunologiques de la transfusion.....	8
I.4.1-Règles transfusionnelles de la compatibilité ABO.....	9
I.4.1.1-Rappel sur le système ABO	9
a-Antigènes de système ABO	9
b-Anticorps de système ABO	11
I.4.1.2-Règles transfusionnelles	12

I.4.2-Règles transfusionnelles pour le système Rhésus.....	12
I.4.2.1-Rappel sur le système Rhésus.....	13
a-Antigènes de système Rhésus	13
b-Anticorps de système Rhésus.....	15
1.4.2.2 -Règles transfusionnelles	15
I.4.3-Règles transfusionnelles de Système Kell	17
I.4.3.1-Rappel sur le système Kell	17
a-Antigènes de système Kell	17
b-Anticorps du système Kell	17
I.4.3.2- Règles transfusionnelles.....	17
 CHAPITRE II : ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE.....	20
II.1-Définition.....	20
II.2- Rappel sur les effets indésirables de la transfusion.....	20
II.2.1-Définition.....	20
II.2.2-Effets indésirables immunologiques.....	20
II.2.3-Effets indésirables non immunologiques.....	21
II.3-Allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle.....	22
II.4- Facteurs impliqués dans l’allo-immunisation anti-érythrocytaire.....	22
II.4.1-Facteurs génétiques.....	23
II.4.1.1-Système HLA et immunisation anti-érythrocytaire.....	23
II.4.1.2-Facteurs liés au polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin.....	23
II.4.2-Facteurs non génétiques.....	24
II.4.2.1-Facteurs dépendant du receveur.....	24
✓ Sexe.....	24
✓ Voie d’immunisation.....	24
✓ Age.....	24
✓ Maladies.....	25
✓ Splénectomie.....	25
II.4.2.2-Facteurs dépendant de la transfusion.....	25
✓ Nature de l'antigène du donneur.....	25
✓ Nombre de transfusion.....	26
✓ Rythme de stimulation.....	26
II.5-Mécanisme physiopathologique.....	26
II.5.1-Production des Allo-anticorps anti érythrocytaires	26

II.5.2- Mécanisme de l'hémolyse	28
II.6- Conséquences de l'allo immunisation post-transfusionnelle.....	29
II.6.1-Ictère post –transfusionnel.....	29
II.6.2-Transfusions inefficaces.....	29
II.6.3-Incompatibilité sans manifestation.....	30
II.7-Diagnostic d'une allo-immunisation post- transfusionnelle.....	30
CHAPITRE III : RECHERCHE DES AGGLUTININES IRREGULIERES (RAI).....	32
III.1- Définition.....	32
III.2- Principe.....	32
III.3-Intérêt et indications.....	32
III.4- Réalisation de la RAI.....	33
III.4.1- Composition du panel.....	33
III.4.1.1-Critères de choix des hématies tests.....	33
III.4.2- Etapes de la RAI.....	33
III.4.2.1-Dépistage	34
III.4.2.2-Identification.....	34
III.5-Différentes techniques de RAI.....	34
 PARTIE II : MATERIELS ET METHODES	
II.1-Cadre de l'étude et objectifs.....	38
II.2-MATERIELS.....	38
II.2.1-Échantillonnage.....	38
II.2.1.1-Population d'étude.....	38
II.2.2-Réactifs.....	39
II.2.2.1-Hématies du panel de la RAI.....	39
II.2.2.2-Autres réactifs.....	40
II.2.3- Autres matériels.....	40
II.2.3.1-Matériels standards.....	40
II.3- Méthodologie.....	41
II.3.1-Fiches de renseignements.....	41
II.3.2-Traitement de l'échantillon.....	41

II.3.3-Tests immuno-hématologiques réalisés.....	42
II.3.3.1-Tests biologiques standards.....	42
II.3.3.2- Recherche des agglutinines irrégulières.....	45

PARTIE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1-RESULTATS.....	48
III.1.1-Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.....	48
III.1.1.1-Répartition des malades selon le sexe.....	48
III.1.1.2-Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	49
III.1.2-Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	50
III.1.2.1-Répartition des cas selon la pathologie.....	50
III.1.2.2-Répartition des patients selon le traitement entrepris.....	51
III.1.2.3-Répartitions des patients selon la splénectomie.....	52
III.1.3-Caractéristiques en fonction des données de la transfusion sanguine.....	53
III.1.3.1-Répartition des malades selon le nombre de transfusion.....	53
III.1.3.2-Répartition des patients en fonction de l'âge de la première transfusion (ans).....	54
III.1.3.3-Répartition des patients en fonction du rythme transfusionnel.....	55
III.1.3.4-Effets indésirables.....	56
III.1.3.5-Délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI.....	57
III.1.4-Répartition des malades en fonction des résultats du laboratoire.....	58
III.1.4.1-Répartition des malades selon les groupes sanguins érythrocytaires.....	58
III.1.4.2-Test de Coombs direct.....	61
III.1.4.3-Recherche des agglutinines irrégulières	62
III.1.5-Evaluation des facteurs de risques d'apparition des allo-anticorps.....	64
III.3.2-Discussion.....	70
Conclusion	74
Recommandations	75

Références bibliographiques

Annexes

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Système ABO : phénotypes, génotypes courants.....	9
Tableau II	phénotypes et génotypes possible du système ABO.....	10
Tableau III	Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de GR.....	12
Tableau IV	Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de plasma.....	12
Tableau V	Fréquences antigéniques dans le système Rh.....	13
Tableau VI	Phénotypes et génotypes courants de système rhésus.....	14
Tableau VII	Principaux groupes sanguins.....	18
Tableau VIII	Interprétation des résultats de groupage ABO-RH1(D).....	43
Tableau IX	Répartition des malades selon le sexe.....	48
Tableau X	Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	49
Tableau XI	Répartition des patients selon la pathologie.....	50
Tableau XII	Répartition des patients selon le traitement.....	51
Tableau XIII	Répartition selon la splénectomie.....	52
Tableau XIV	Répartition des malades selon le nombre de transfusion.....	53
Tableau XV	Répartition des patients en fonction de l'âge de la première transfusion.....	54
Tableau XVI	Répartition des patients en fonction du rythme transfusionnel	55
Tableau XVII	Principaux effets indésirables de la transfusion sanguine.....	56
Tableau XVIII	Délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI.....	57
Tableau XIX	Répartition des patients selon le système ABO.....	58
Tableau XX	Prévalence de l'antigène D.....	59
Tableau XXI	Répartition des malades selon l'antigène kell et les autre antigènes de système rhésus.....	60

Tableau XXII	Répartition des cas en fonction de résultat de TCD.....	61
Tableau XXIII	Répartition des malades en fonction des résultats du dépistage des anticorps anti-érythrocytaires.....	62
Tableau XXIV	Répartition des patients en fonction de la spécificité des agglutinines identifiées.....	63

Liste des figures

Figure :	Titre	Page
Figure 1	Aspect génétique du système ABO.....	10
Figure 2	Anticorps et Antigènes de système ABO.....	11
Figure 3	Aspect génétique de système Rhésus.....	16
Figure 4	Présentation de l'antigène au LT ₄ par un phagocyte (macrophage)	27
Figure 5	Principaux événements d'une réponse humorale.....	28
Figure 6	Courbes des anticorps produits lors des réponses primaires et secondaires contre les Ag T-dépendant.....	28
Figure 7	Principe de test de Coombs indirect.....	35
Figure 8	Principe de test de Coombs indirect.....	36
Figure 9	Test indirect a l'anti-globuline par gel-filtration.....	37
Figure 10	Panel des hématies-tests.....	39
Figure 11	Sérums des malades.....	42
Figure 12	Interprétation du résultat du test d'agglutination direct sur plaque.....	44
Figure 13	Test d'agglutination en milieu salin.....	46
Figure 14	RAI positive.....	46
Figure 15	RAI négative.....	46
Figure 16	Test de Coombs indirect.....	47

Figure 17	Répartition des patients selon le sexe.....	48
Figure 18	Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	49
Figure 19	Répartition des patients selon la pathologie.....	50
Figure 20	Répartition des malades selon la pathologie et le traitement entrepris.....	51
Figure 21	Répartition des malades selon la splénectomie.....	52
Figure 22	Répartition des malades selon le nombre de transfusion.....	53
Figure 23	Répartition des malades selon l'âge de la première transfusion.....	54
Figure 24	Répartition des malades selon le rythme transfusionnel.....	55
Figure 25	Principaux effets indésirables de la transfusion sanguine.....	56
Figure 26	Délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI.....	57
Figure 27	Répartition des patients selon le système ABO.....	58
Figure 28	Prévalence de l'antigène D.....	59
Figure 29	Répartition des phénotypes de système Rhésus et kell.....	60
Figure 30	Répartition des cas en fonction de résultat de TCD.....	61
Figure 31	Répartition des malades selon les résultats du dépistage de la RAI en fonction la pathologie.....	62
Figure 32	Répartition des patients en fonction de leur types d'agglutinines identifiés en fonction du phénotype Rh et kell.	63

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

AGF : antigènes de grande fréquence

ATCD : Antécédents

B Thal : B thalassémies

CAC : Centre Anti Cancer

CGR : Concentrés de Globules Rouges

CHU : Centre Hôpitalo Universitaire

CP : Concentrés de Plaquettes

CPS : Concentrés de Plaquettes Standards

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

DAS : Don par aphérèse simple

DAC : Dons par aphérèse combinée

DST : Don de sang total

DA : Don par aphérèse

EPO : érythropoïétine

EDTA : éthylène-diamine-tétra acétique

FNS : Formule de Numération Sanguine

GR : globule rouge

Hb : Hémoglobine

HD : Hémodialyse

HLA : Human leucocyte antigen

Ig : Immunoglobuline

IgM : Immunoglobuline M

IgG : Immunoglobuline G

IgA : Immunoglobuline A

IL : Interleukine

IFM : incompatibilités fœto-maternelles

IRC : insuffisance rénale chronique.

Jr : jours

mmol/l : milli mol par litre

MDS : médicaments dérivés du sang

PFC : Plasma Frais Congelé

PSL : Produits sanguins labiles

RH : Rhésus

RH 1 : D

RH 2 : C

RH 3 : E

RH 4 : c

RH 5 : e

RTE : Rendement transfusionnel érythrocytaire

RAI : Recherche d'Anticorps Irréguliers

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TIA : Test indirect a l'antiglobuline

TS : Transfusion sanguine

UMC : Urgences Médicaux Chirurgicales

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

+ : positive

- : négative

C⁰ : Degré Celsius

% : Pourcentage

Introduction Et Historique

Introduction

Depuis l'antiquité le sang a été considéré par l'homme comme source de vie, précieux et rare.

La transfusion sanguine sécurisée est une composante capitale des soins de santé modernes. Utilisée correctement, elle sauve des vies et améliore l'état de santé des malades. ^[72]

Il appartient aux programmes nationaux de transfusion sanguine d'assurer un approvisionnement adéquat pour toutes les structures sanitaires et de garantir la qualité du sang et des produits sanguins à usage clinique. Ces derniers doivent tous être sans danger, efficaces sur le plan clinique et conforme à la qualité désirée. ^[37]

Aujourd'hui cette thérapeutique transfusionnelle est de plus en plus utilisée dans nos structures hospitalières, c'est une discipline médicale particulière, qui est basée sur l'administration du sang ou l'un de ses composants provenant d'un ou plusieurs sujets (donneurs) à un ou plusieurs sujets (receveurs). ^[37]

La polytransfusion consiste à transfuser un malade au moins deux fois. Lors de chaque transfusion on évite tout conflit entre l'antigène et l'anticorps et aussi toutes formes de sensibilisation du receveur. Cependant, la transfusion sanguine reste toujours dangereuse, elle apporte, du fait du polymorphisme génétique, des antigènes que ne possède pas le malade et qui peuvent être à l'origine d'accidents transfusionnels de type direct (immédiat) ou indirect (retardé). Cette incompatibilité entre le sang du donneur et celui du receveur, détermine des risques immunologiques surtout lorsque la transfusion s'adresse à un patient polytransfusé. ^[46]

L'allo-immunisation anti érythrocyte aboutit à une grande difficulté de transfuser, c'est une réponse immunitaire d'un individu vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires étrangers.

Au fur et à mesure que des anticorps apparaissent chez un receveur et dans la mesure où ils correspondent à des anticorps de fréquences relativement élevées, le nombre de donneurs compatibles devient de plus en plus petit donc la fréquence d'apparition des anticorps est liée au nombre de transfusion d'une manière évidente, ce qui exige la recherche des agglutinines irrégulières chez les polytransfusés. ^[46]

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est une analyse biologique indispensable pour DEPISTER et IDENTIFIER les anticorps dirigés contre les antigènes de groupes sanguins érythrocytaires autres que A et B. ^[51]

Cette recherche a pour but de prévenir les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels. Elle est également indiquée dans le suivi des femmes enceintes dans le cadre de l'incompatibilité fœto-maternelle. Une prévention d'allo immunisation est réalisée chez tout futur polytransfusé, et la présence d'allo-anticorps irréguliers chez un futur receveur, nécessite la sélection d'unités de sang phénotypé dépourvu de l'antigène correspondant. ^[46]

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence de l'apparition des agglutinines irrégulières chez les malades poly-transfusés du service d'hématologie et de l'unité d'hémodialyse du service de néphrologie du CHU Blida et EPH Khmis et d'étudier certains facteurs impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

Travail réalisé au Laboratoire d'UMC de CHU Blida.

Historique

La transfusion sanguine ou l'hémothérapie dans sa pratique actuelle, a connu des Cheminements divers : ^[31]

- **En 1578-1657** : C'est William Harvey qui fut le premier à décrire la circulation sanguine. L'ensemble de ses travaux sur le sujet, débutés **en 1616**, fait l'objet d'un ouvrage complet **en 1628** : *exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, il prouve que le sang sert à transporter quelque chose mais à l'époque on ne sait pas encore quoi.

- **En 1667** : Jean Baptiste Denis, est le premier à faire injecter, de manière bien documentée, le sang d'un animal à un homme, il lui injecta de sang artériel d'agneau. Le patient, suivant le récit, guérit aussi tôt de façon définitive.

- **En 1668** : Antoine Mauroy, un malade qui présentait des accès de folie furieuse répétés, est transfusé par Jean Baptiste Denis avec du sang de veau à deux reprises. Il présente à la suite d'une allergie et il décéda suite à une tentative de troisième transfusion.

- **En 1788** : on peut à cette date démontrer qu'un chien affaibli par une perte de sang a uniquement besoin d'une injection de sang pour être réanimé. Donc la même chose est envisageable pour les hommes. On sait aussi alors que le sang sert à transporter de l'oxygène indispensable à la vie.

- **En 1818** : les premières transfusions de sang d'humain à humain ont lieu. Le sang des animaux n'est plus utilisé car trop de patients sont morts. mais les médecins à cette époque ignorent l'existence des groupes sanguins-système ABO et groupe rhésus.

- **En 1820** : la transfusion avec du sang animal refait une petite apparition parce que de nombreux problèmes surviennent comme la coagulation du sang humain (beaucoup plus rapide que celle du sang animal) mais aussi de nombreuses maladies et épidémies se propagent par le sang humain.

- **En 1900** : Karl Landsteiner découvre la présence d'agglutinogènes sur les globules rouges et d'agglutinines dans le sérum. Il révèle ainsi l'incompatibilité du sang humain.

- **En 1907** : à la suite des travaux de Kertoen et de Schultz les groupes sanguins seront déterminés.

- **En 1917** : furent pratiquées les premières transfusions de sang conservé.

- **En 1940** : Landsteiner et Wiener découvrent le facteur rhésus.

- **En 1983** : Recherche des anticorps anti-érythrocytaires.

- **En 2000 (janvier)** : création de l'Établissement Français du Sang, opérateur unique de la transfusion sanguine en France.

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : TRANSFUSION SANGUINE

I.1-Définition :

Depuis l'antiquité le sang a été considéré par l'homme comme source de vie. ^[12]

La transfusion sanguine est une thérapie complétive qui consiste à compenser les pertes ou les insuffisances en un ou plusieurs constituants du sang total ou de ses dérivés, globules rouges, des globules blancs, des plaquettes et du plasma, et par conséquence l'introduction de la fraction manquante dans la circulation, doit survivre son temps Physiologique normal et se substituer à la fraction déficitaire. ^{[47] [69]}

Toutefois La transfusion sanguine n'est pas un acte anodin; l'utilisation de ses produits peut engendrer des pathologies iatrogènes, ou être la source de transmission des maladies infectieuses bactériennes, virales, et parasitaires. ^{[23] [40]} ; Mais aucun produit synthétisable ne peut remplacer à ce jour le sang. ^[20]

La mise à disposition des produits doit obligatoirement répondre à des règles de bonnes pratiques transfusionnelles : prélèvement, préparation, qualification biologique, distribution et indications cliniques. Le respect de ces règles est une nécessité absolue. ^[5]

I.2-Origine des produits sanguins : [37] [59]

Les différents types de dons sont :

I.2.1-Don de sang total : (DST)

Le don de sang total correspond au prélèvement aseptique de 400 à 500ml de sang veineux qui est effectué sur une solution anticoagulante. Une fois le sang prélevé, ses différents constituants sont séparés.

I.2.2-Don par aphérèse : (DA)

Le prélèvement par aphérèse permet d'obtenir un produit sanguin à l'aide d'un séparateur de cellules sanguines, par centrifugation, ou par filtration-centrifugation.

Les dons d'aphérèse permettent le prélèvement direct de produits sanguins : globules rouges, plaquettes, granulocytes, plasma. L'utilisation de séparateurs cellulaires automatisés permet de prélever un seul produit (aphérèse simple) ou deux produits différents (aphérèse combinée) :

A/ Aphérèse simple (DAS) : permet de prélever sélectivement :

- ❖ Du plasma (plasmaphérèse).
- ❖ Des plaquettes.
- ❖ Des globules rouges (érythraphérèse).
- ❖ Des globules blancs (cytaphérèse).

B/ Aphérèse combinée (DAC) : Les DAC permettent de prélever deux produits sanguins différents :

- ❖ DAC plaquettes-plasma.
- ❖ DAC plaquettes –GR, DAC GR-plasma.

I.2.3-Le Don autologue :

Il s'agit de prélever du sang à un donneur afin de transfuser à ce même donneur son propre sang. Ce don ne peut se pratiquer, généralement, que pour une intervention chirurgicale prévue à une date ultérieure

Ce prélèvement doit tenir compte du délai de conservation des globules rouges. [17]

I.3-Produits sanguins et indications :

Il est traditionnel de distinguer deux grandes catégories de produits sanguins : les produits sanguins labiles PSL et les médicaments dérivés du sang MDS.

Les PSL sont des produits d'extraction directe d'un don de sang par aphérèse, ou à partir d'un don de sang total alors que les MDS sont préparés industriellement à partir du plasma par fractionnement dans des établissements pharmaceutiques.

I.3.1-Produit sanguin labile :

Les produits sanguins labiles se différencient selon :

- ❖ Le principe actif qu'ils contiennent (GR, plaquettes, granulocytes, plasma).
- ❖ Selon les caractéristiques du donneur : PSL autologues ou homologues.
- ❖ Selon les modes d'obtention : sang total ou d'aphérèse.
- ❖ Selon la présentation, unités adultes, formes pédiatriques.
- ❖ Selon les transformations supplémentaires appliquées ex : les CGR déplasmatisés ; les CGR irradiés; les CGR congelés.
- ❖ Selon les qualifications complémentaires apportées : PSL phénotypés, compatibles, CMV négatifs.

I.3.1.1-Sang total :

Le sang total n'est pratiquement plus utilisé car il représente un mélange des composants dont chacun a des indications qui lui sont propres, et l'injection de sang total ne répond en pratique jamais aux besoins des malades. ^[38]

Il doit être conservés entre +2°C et +6°C (ne jamais être congelés) pendant 21-35jr selon l'anticoagulant utilisé.

Indications :

Les indications du sang total sont devenues rares et se limitent à :

- ✓ l'exsanguino-transfusion du nouveau-né.
- ✓ la compensation des hémorragies aiguës exigeant le traitement simultané de l'anémie, de l'hypovolémie et des déficits des facteurs de la coagulation. ^[38]

I.3.1.2-Concentré de globules rouges CGR :

Il s'agit d'une suspension de globules rouges obtenus soit par centrifugation de sang total suivie de la soustraction aseptique du plasma soit par érythrocytaphérèse , conserver entre 2 et 6 C° pendant 21-35-42 jr selon l'anticoagulant utilisé. ^[38]

Indications :

- ✓ Les anémies mal toléré sévère .
- ✓ Choc hémorragique. [38]

I.3.1.3-Concentré de plaquette CP:

On distingue les concentrés plaquettaires standards CPS obtenus après centrifugation, à partir d'un prélèvement de sang total, son volume moyen est de 40 ml, il se conserve à $20 \pm 4^{\circ}\text{C}$ cinq jours sous agitation, et les concentrés unitaires de plaquettes sont obtenus par cytophérèse, conserver cinq jours à $20 \pm 4^{\circ}\text{C}$ sous agitation.

Indications :

Les transfusions de plaquettes visent à prévenir les hémorragies liées à un déficit plaquettaire quantitatif ou fonctionnel.

On distingue deux situations pour lesquelles la transfusion de plaquettes est discutée :

- ✓ Les thrombopénies d'origine centrale ou périphérique observées au cours d'une insuffisance de production médullaire.
- ✓ Les thrombopathies constitutionnelles ou acquises. [3] [38]

I.3.1.4-Plasma frais congelé (PFC) :

Le plasma frais congelé (PFC) d'origine humaine provient soit à partir de sang total, soit à partir de plasma recueilli par aphérèse, il doit être congelé dans les 24 heures suivant le prélèvement, le PFC se conserve 1an après sa date de prélèvement. Une fois décongelé, il doit être transfusé au plus tard dans les six heures et maintenu à une température comprise entre +2 et +8 °C. [1] [3]

Indications :

L'utilisation à des fins thérapeutiques du PFC est strictement réservée aux situations qui l'exigent de façon indiscutable. Il s'agit notamment des quatre grands domaines pathologiques suivants :

- ✓ Coagulopathies graves de consommation, avec effondrement de tous les facteurs de coagulation.
- ✓ Hémorragies aiguës, avec déficit global de facteurs de coagulation.
- ✓ Déficits complexes rares en facteurs de coagulation, lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

✓L'échange plasmatique c'est le traitement de choix dans certaines affections avec présence d'anticorps ou de substances toxiques circulantes, le plasma du malade est retiré et remplacé par du plasma de donneur. [25]

I.3.2-Les produits sanguins stables :

Obtenus par fractionnement du plasma. Ils sont considérés comme des médicaments. L'une de leurs qualités primordiales, est de réduire la transmission de virus. On distingue :

1- les concentrés d'albumine :

Sont indiqués dans les états aigus d'hypo volémie sanguine ou plasmatique, la prévention de l'ictère nucléaire, les états chroniques d'hypo albuminémie.

2- Facteurs de la coagulation :

Ils sont utilisés en particulier pour la correction des troubles de la coagulation liés à des déficits de certains facteurs de la coagulation (hémophilie...).

3- Les immunoglobulines :

Sont indiqués dans le traitement préventif ou curatif de certains états infectieux.

4- Colle biologique :

La colle biologique se présente sous la forme d'une solution fortement concentrée en protéines plasmatiques de la coagulation mélangée à de la thrombine et à du calcium, la préparation devient coagulable. Appliquée sur les tissus pendant l'opération, elle y forme une nappe adhésive comparable à de la colle. Ultérieurement, elle se résorbe spontanément. [32]

I.4-Les bases immunologiques de la transfusion :

La membrane de toutes les cellules sanguines est constituée de molécules génétiquement déterminées Ces molécules peuvent être antigéniques et déclenchent une réponse immunitaire. [21]

D'un individu à un autre, un antigène peut présenter des différences de structure reflétant les différences génétiques entre les allèles codant une même protéine. Transmises génétiquement, ces structures définissent les antigènes de groupes sanguins, dont l'expression observable à la surface des hématies constitue le phénotype.

Les groupes sanguins jouent un rôle majeur en transfusion, qui peuvent être source d'immunisation à l'origine d'accidents transfusionnels et d'incompatibilité fœto-maternelle.

Il existe une grande variété de groupes sanguins et tissulaires ; certains groupes présentent un intérêt en pratique clinique.

Le respect des règles de compatibilité transfusionnelle pour le système ABO et le système rhésus est fondamental.

I.4.1-Règles transfusionnelles de la compatibilité ABO : ^[14]^[60]

Historiquement, le système ABO a été découvert en 1900 par Landsteiner qui avait observé que le sérum de certains sujets agglutinait les hématies d'autres sujets. Le système présente la particularité d'être définissable à la fois par la détermination des antigènes érythrocytaire (réaction de Beth Vincent) et par la mise en évidence des anticorps sériques (réaction de Simonin Michon). ^[16]

I.4.1.1 Rappel sur le système ABO :

a- Antigènes de système ABO :

Les antigènes A, B et H sont des oligosaccharides portés par des glycolipides membranaires des hématies, des tissus et des liquides biologiques particulièrement dans la salive.

Le gène des groupes de systèmes ABO est porté par le chromosome n° 9 à la position 9q 34 et présente 4 allèles : A1, A2, B et O. Les allèles A et B sont codominants par rapports à O qui est récessif. ^[78]

a.1.Phénotypes courants :

Phénotypes	génotypes	Antigènes
A	AA ou AO	A
B	BB ou BO	B
O	OO	O
AB	AB	A et B

Tableau I : Système ABO : phénotypes, génotypes courants. ^[14]

a.2.Cas particulier :

L'antigène A est exprimé différemment selon les individus. Il existe en effet des multiples expressions de l'antigène A dont les plus connus sont : A1 et A2 (80% et 20 % respectivement dans la

Groupe	Phénotypes	Génotypes
A	A1	A1/A1, A1/O, A1/A2
	A2	A2/O, A2/A2
B	B	B/B, B/O
AB	A1B	A1/B
	A2B	A2/B
O	O	O/O

population caucasienne). [36]

Tableau II : les phénotypes et génotypes possible du système ABO. [14]

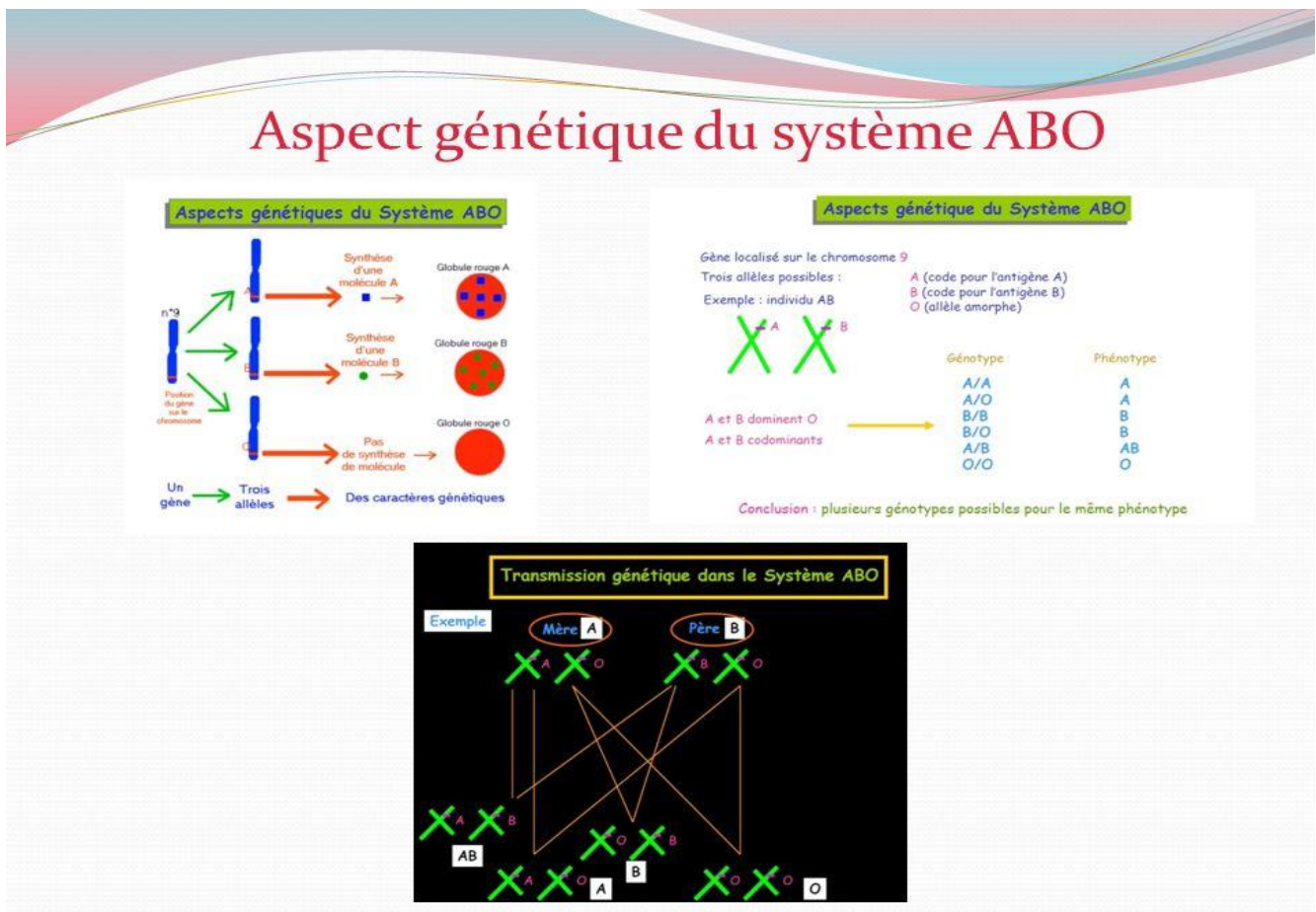


Figure 1 : aspect génétique du système ABO [30]

b-Anticorps de système ABO :

Un sujet possède dans son sérum les anticorps dirigés contre les antigènes dont il est dépourvu :

- ❖ Le sujet de groupe A possède des anticorps anti-B.
- ❖ Le sujet de groupe B possède des anticorps anti-A.
- ❖ Le sujet de groupe O possède des anticorps anti-A et anti-B.
- ❖ Le sujet de groupe AB n'a pas d'anticorps anti-A ou anti-B.

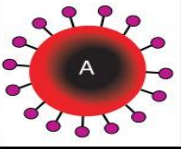
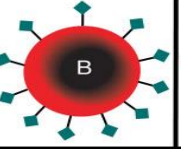
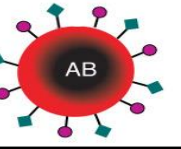




	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

Figure 2 : Anticorps et antigènes de système ABO. ^[30]

Les anticorps anti-A et anti-B, dirigés contre les antigènes du système ABO sont :

- Des anticorps naturels et réguliers (c'est à dire qu'ils existent de façon constante chez tout individu qui ne possède pas le(s) antigène(s) A et/ou B, en dehors de toute stimulation antigénique)
- Ces Ac sont agglutinants, surtout des IgM qui ne traversent pas la barrière foeto-placentaire, in vitro non pas un pouvoir hémolysant.
- Ils apparaissent spontanément vers le cinquième ou le sixième mois après la naissance. Ceci explique que la détermination de groupe sanguin ABO d'un nouveau-né est impossible avant l'âge de six mois, et n'est pas effectuée. ^{[4] [42]}

I.4.1.2 règles transfusionnelles :**a- Culot érythrocytaire :**

Groupe du receveur	Groupe du donneur	
	Transfusions isogroupes Antigéno-identiques	Transfusions Antigéno-compatibles
O	O	O
A	A	O, A
B	B	O, B
AB	AB	O, A, B, AB

Tableau III : Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de GR.**b- Transfusion de plasma :**

On ne tient pas compte du Rhésus pour ce type de produit.

Groupe sanguin ABO du patient	Groupe sanguin ABO du produit
A	A/ AB
O	O/ A/ B/ AB
B	B/ AB
AB	AB

Tableau IV : Règles de compatibilité ABO pour la transfusion de plasma.**I.4.2-Règles transfusionnelles pour le système Rhésus :**

Ce système se classe parmi les plus immunogènes, et les plus polymorphes de tous les systèmes de groupes sanguins érythrocytaires après le système ABO, Il est d'un intérêt considérable en transfusion sanguine et en obstétrique notamment pour l'Ag D. ^[6]

Certains accidents transfusionnels, comme la maladie hémolytique du nouveau né par incompatibilité fœto-maternelle, les anémies hémolytiques par auto anticorps peuvent être dues aux conflits immunologiques provoqués par les antigènes rhésus.

La découverte du système rhésus est historiquement associée à la première description de la maladie hémolytique du nouveau-né.

I.4.2.1-Rappel sur le système Rh :

a- Antigènes de système Rh :

Trois couples d'antigènes définissent le système Rh :

- ❖ D(RH1) et sa négation d-(RH-1), est responsable de la majorité des accidents d'Allo-immunisation et fœto-maternelles.
- ❖ C (RH2)/c (RH4), E (RH3)/e (RH5), Ils sont antithétiques, et ils permettent de définir 8 haplotypes, 18 phénotypes et 32 génotypes.

Ces antigènes sont localisés sur deux protéines RhD et RhCE qui traverse la membrane du globule rouge. Ces deux protéines sont codées par deux gènes homologues RHD-RHCE, localisés sur le chromosome 1p34-p36. ^[77]

Le gène RHD code pour l'antigène D (RH1) et le gène RHCE code les antigènes C ou c, et E ou e (RH2, RH4, RH3, RH5). ^[67]

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

Tableau V : Les fréquences antigéniques dans le système Rh. ^{[4][42]}

a-1 phénotypes et génotypes courants :

- le phénotype D positif : se définit par la présence de l'antigène D à la surface des hématies.
- Le phénotype d négatif : est caractérisé par l'absence de l'antigène D (RH1) à la surface de l'érythrocyte. Dans certains cas, l'absence de l'antigénicité D est liée à l'absence totale de la protéine RhD. ^{[75][76]}

Réaction de sérum avec l'Anti-D,C,E,c,e

anti-D	Anti-C	Anti-E	Anti-c	Anti-e	phénotype	génotypes	symbole	Fréquence (%)
+	+	-	+	+	DCcee	CDe/cde	R ¹ r	34.4
						CDe/cDe	R ¹ R ⁰	2.1
						cDe/Cde	R ⁰ r'	0.00
+	+	-	-	+	DCCee	CDe/Cde	R ¹ R ¹	19.9
						CDe/Cde	R ¹ r'	0.8
-	-	-	+	+	dceee	cde/cde	rr	15.4
						CDe/cDE	R ¹ R ²	12.9
						CDe/cdE	R1r''	0.9
+	+	+	+	+	DCcEe	cDE/Cde	R ² r'	0.2
						CDE/cde	R ² r	0.2
						cDe/CDE	R ⁰ R ^z	0.00
						cDe/CdE	R ⁰ R ^y	0.00
						cDE/cde	R ² r	12.2
+	-	+	+	+	DccEe	cDE/cDe	R ⁰ R ²	0.7
						cDe/cdE	R ⁰ r''	0.00
+	-	+	+	-	DccEE	cDE/cDE	R ² R ²	1.00
						cDE/cdE	R ² r''	0.3
+	-	-	+	+	Dccee	cDe/cde	R ⁰ r	2.3
						cDe/cDe	R ⁰ R ⁰	0.6
-	-	+	+	+	dccEe	cde/cdE	r''r	0.9
-	+	-	+	+	dCcee	Cde/cde	r'r	0.9
						CdE/Cde	R ¹ r ^y	0.4
+	+	+	-	+	DCCEE	CDe/CE	R ¹ r ^z	0.2
						CDE/Cde	R ^z r'	<0.1
						CDe/CdE	R ¹ r ^y	<0.1
-	-	+	+	-	dccEE	cdE/cdE	r''r''	<0.1
-	+	-	-	+	dCCee	Cde/Cde	r'r'	<0.1
						cDE/CDE	R ² R ^z	<0.1
+	+	+	+	-	DCcEE	CDE/cdE	R ^z r''	<0.1
						cDE/CdE	R ² R ^y	<0.1
-	+	+	+	+	dCcEe	Cde/cdE	r'r''	<0.1
						CdE/cde	r ^y r	<0.1
+	+	+	-	-	DCCEE	CDE/CE	R ^z R ^z	<0.1
						CDE/CdE	R ^z R ^y	<0.1
-	+	+	-	+	dCCee	CdE/Cde	r ^y r'	<0.1
-	+	+	+	-	dCcEE	CdE/cdE	r ^y r''	<0.1
-	+	+	-	-	dCCEE	CdE/CdE	r ^y r ^y	<0.1
-	-	-	-	-	Rhnull			<0.1

Tableau VI : Phénotypes et génotypes courants de système rhésus.

a-2 : phénotypes particuliers

➤ Le Phénotype D faible :

Ces phénotypes sont caractérisés par un niveau d'expression membranaire diminué de l'antigène RhD.

C'est un **déficit quantitatif**. Bien que les performances des techniques de routine aient évolué, la mise en évidence de tel variant peut toujours faire appel à des techniques sérologiques complémentaires comme le test indirect à l'anti globuline, voire la fixation-élution.

Cela explique le fait que certaines personnes peuvent être déterminées comme Rhésus D (Rh D) positif en tant que donneur de sang et Rh D négatif en tant que patient susceptible d'être transfusé. ^[80]

➤ Le Phénotype D partiel :

L'antigène D responsable du phénotype RH : 1, est considéré comme une mosaïque d'épitopes ou sous-unités qui sont toutes présentes chez les sujets RHD positifs (RH : 1) et toutes absentes chez les sujets RHD négatifs (RH : -1). Certains sujets de phénotypes RH : 1 peuvent produire un allo-anticorps anti-D dirigé contre un ou plusieurs épitopes manquants, définissant ainsi les phénotypes « D partiel ».

L'analyse moléculaire de ces variants a montré que la perte d'expression de certains épitopes D est associée soit à des réarrangements géniques, soit à des mutations ponctuelles affectant les parties extracellulaires de la protéine RhD. ^[48]

b-Anticorps du système RH :

Ce sont :

- Des anticorps immuns acquis par: grossesse et transfusion incompatible .
- Ils appartiennent aux sous classes IgG1 et IgG3.
- Impliqués dans des MH fœtales et néonatales sévères et du risque de réaction hémolytique en cas de non-respect de leur compatibilité en contexte transfusionnel. ^[19]

1.4.2.2 Règle transfusionnelle :

La compatibilité transfusionnelle est impérative pour l'antigène D :

- un patient Rh positif peut recevoir du sang Rh positif ou négatif.
- un patient Rh négatif doit recevoir uniquement du sang Rh négatif.

Alors que, la compatibilité transfusionnelle des antigènes : C, c, E, e, n'est obligatoire que dans certaines cas :

- chez la femme enceinte dans le but de prévenir une allo-immunisation contre ces antigènes afin de prévenir la survenue de la maladie hémolytique du nouveau-né
- pour tout patient amené à recevoir des transfusions itératives. ^[36]

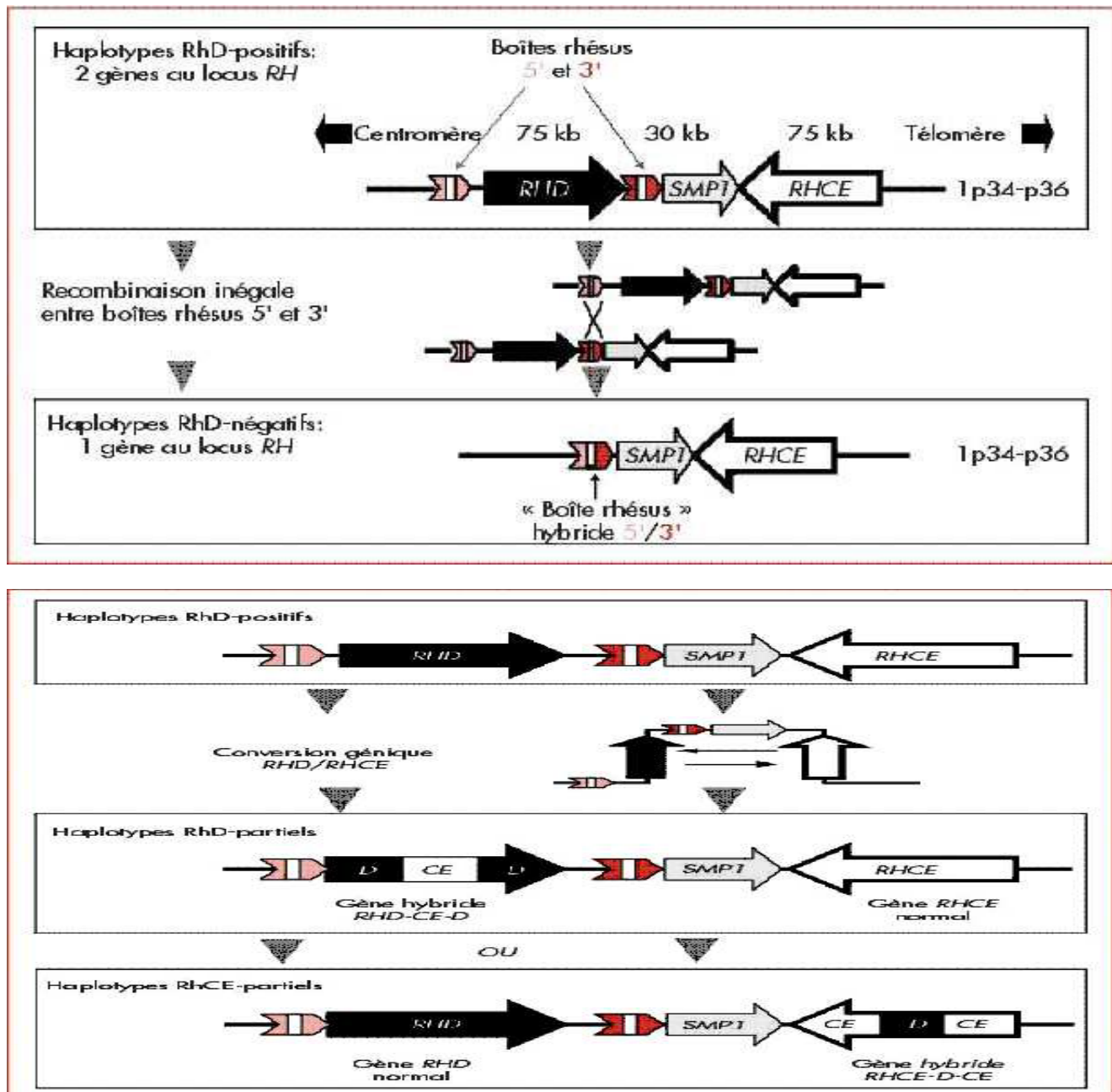


Figure 3 : Aspect génétique de système Rhésus. ^[31]

I.4.3-Règles transfusionnelles de Système Kell :

C'est un système important en transfusion sanguine en raison du pouvoir immunogène de l'antigène Kell.

D'un point de vue fonctionnel, cette molécule possède une activité enzymatique dont le rôle exact au niveau érythrocytaire est toujours méconnu.

I.4.3.1-Rappelle sur le système kell :

a- antigènes de système kell :

Le gène KEL est localisé sur le chromosome 7 en région q33, il comporte 19 exons et la protéine Kell est une glycoprotéine de poids moléculaire de 93 kDa.

Le système Kell comporte cinq groupes d'antigènes antithétiques qui sont : K1 K2 ; Kpa, Kpb ; Jsa et Jsb ; K11 et K17 ; K14 et K24 et des antigènes associés, on décrit trois antigènes de faible fréquence (Ula, K23, VLAN) et 10 antigènes de grande fréquence (Ku, Km, K12, K13, K16, K18, K19, K22, TOU, RAZ).^[66]

b-Anticorps du système Kell :

L'anticorps le plus fréquent est l'anticorps anti-K (anti-KEL1), acquis par allo-immunisation par grossesse ou transfusion). C'est un anticorps incomplet qui appartient à la classe IgG.

D'autres anticorps existent: anti-k (antiKEL2), anti-kpb ...etc, qui sont dangereux pour le receveur (accident hémolytique).

I.4.3.2 Règle dans la transfusion :

Il est nécessaire de toujours transfuser du sang Kell négatif à un receveur Kell négatif. En particulier chez les femmes avant la ménopause et chez les sujets polytransfusés.

Tableau VII : Les principaux groupes sanguins ^{[9] [26] [57]}

	Phénotype antigénique	Localisation chromosomique	Caractéristiques	Nature
Duffy (Fya, Fyb)	Fya	DARC (1q21-22)	<p>- L'antigène Fya est fortement immunogène.</p> <p>-L'allo-immunisation par l'antigène Fya produit un anticorps de classe IgG responsable d'accidents transfusionnels</p> <p>L'antigène Duffy est la "porte d'entrée" de Plasmodium vivax dans les hématies</p>	Chemokine récepteur
	Fyb			
	Fyab			
Système lewis	Le (a+b-)	FUT3, FUT6, FUT7 (19p13)	<p>L'anti-Lea est fréquente, Il est élaboré par les sujets Le (a-b) sécréteurs.</p> <p>L'anti-Leb, plus rare, est développé par les sujets Le (a-b-) non sécréteurs.</p> <p>Les anticorps du système LE ne sont pas impliqués dans la MHNN car ils sont souvent de nature IgM et tous les nouveau-nés sont Le (a-b-) (synthèse des antigènes Le à partir du 10e jour</p>	Fucosyltransferase
	Le (a-b+)			
	Le (a-b-).			
Kidd (Jka, Jkb)	Jka	SLC14A1 (18q11-12)	L'anticorps anti-Jka est dit "perfide et dangereux", car très hémolytique et difficile à mettre en évidence	canal transporteur membranaire

	Phénotype antigénique	Localisation chromosomique	Caractéristiques	Nature
Systeme P (paragloboside)	<i>P1</i>	Chromosome 22 (22q11.2)	L'antigène P1 résulte de l'addition d'un D-galactose sur le substrat précurseur h de type 2, substrat identique à celui qui est transformé en substance H par la transférase codée par le gène <i>H</i> . Les antigènes P1, P et Pk sont mis en évidence par des hétéroanticorps : anti-P1, anti-P et anti-PP1Pk, respectivement	Lacto-N-neotetraosylceramide
	<i>P2</i>			
	<i>P1^k</i>	Chromosome 22 (22q13.2)		4-alpha galactosyltransferase
	<i>P2^k</i>			
	<i>P</i>	Chromosome 3 (22q11.2)		3-B-N acétyle Galactosaminyl transferase
MNS glycophorin A/B/E)	<i>MS</i>	GYPA (4q31.21), GYPB (4q31.21), GYPE (4q31.1)	Les antigènes sont exprimés sur deux glycoprotéines membranaires, les glycophorines A (GPA) et B (GPB), codées respectivement par deux gènes homologues, <i>GYPA</i> et <i>GYPB</i> , localisés et étroitement liés sur le chromosome 4.	glycoprotéines membranaires
	<i>MSs</i>			
	<i>M_s</i>			
	<i>MNS</i>			
	<i>N_s</i>		Les antigènes M/N sont portés par la glycophorine A (GPA) et S/s par la glycophorine B (GPB).	
	<i>MN_s</i>			
	<i>NS_s</i>			
	<i>MNS_s</i>			

CHAPITRE II : ***ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE :***

II.1-Définition :

La raison fondamentale de l'allo-immunisation est le polymorphisme génétique allélique des molécules au sein de la même espèce.

L'allo-immunisation se définit comme la survenue d'une réponse immunitaire d'un individu d'une espèce vis-à-vis d'un antigène dont il est dépourvu mais présent chez un autre individu de la même espèce et que l'on appelle allo-antigène. Cet allo-antigène est reconnu par un allo-anticorps.

Elle ne s'observe chez l'homme que dans deux situations : les grossesses et les transfusions. [21]

Les antigènes de groupe sanguin n'ont pas la même capacité à entraîner une immunisation, et par ordre décroissant d'immunogénicité : $D > K > JK^a > E > c > e > FY^a > C > S$. [12]

La fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires diffère, en effet, selon que la population testée se rapporte aux donneurs de sang, aux femmes enceintes ou aux patients avant/après transfusion. Elle est de l'ordre de 0,10–0,18 % chez les donneurs de sang, de 0,14–0,24 % chez les femmes enceintes, de 0,39–0,6 % chez les patients avant transfusion et de 1-35% chez les patients après transfusion. [41]

II.2-Rappel sur les effets indésirables de la transfusion :

II.2.1- Définition :

On appelle effet indésirable tout événement inattendu, qui se produit au cours ou après une transfusion avec des manifestations cliniques inexplicables par la pathologie du patient. [33]

Deux types d'effets indésirables :

II.2.2- Effets indésirables immunologique : [22]

- **Immédiat** : survenant dans les 24 h suivant le début de la transfusion.
- **Accidents hémolytiques** : dans ce cas, le conflit antigène-anticorps conduit à une hémolyse intra-vasculaire qui résulte de la reconnaissance immédiate des GR transfusés par des anticorps présents chez le receveur. Ces Ac sont essentiellement des AC naturels réguliers de système ABO : les Ac anti-A ou anti-B du receveur, réagissent avec les Ag A ou B du donneur.
- **Réactions allergiques** : représenté par l'urticaire jusqu'à le choc anaphylactique.
- **Réaction frisson hyperthermie** : par incompatibilité immunologiques due à des Ac anti HLA.

- **TRALI** : transfusion-related acute lung injury : syndrome de détresse respiratoire aigue post transfusionnel.
- **RFNH** : réaction fébrile non hémolytique, Pendant la transfusion ou dans les 4 heures, rencontrées au cours des transfusions de globules rouges, de plaquettes ou de plasma : il ya présence des Ac anti-leucocytes chez le receveur (plus fréquentes chez les polytransfusés), plus rarement, des Ac anti-plaquettes et anti-granulocytes ou bien Présence de cytokines (IL-1, TNF-alpha, IL-6, IL-8) dans le plasma.
- **Retardée** : survenant plusieurs jours, voire plusieurs mois après la transfusion.
- **Hémolyse retardée** ^[22] : l'hémolyse est pratiquement toujours intra-tissulaire, elle s'observe le plus souvent :
 - Chez les malades ayant des anticorps irréguliers de titre faible, voire indécélabes avant la transfusion, laquelle induit une réponse secondaire. Il ya hémolyse des GR quelques jours (3-7 jours) après la transfusion.
 - Chez les malades allo-immunisés lors de la transfusion, les anticorps produit peuvent secondairement détruire les hématies transfusées et être responsable de l'allo-immunisation et de l'inefficacité transfusionnel. Les AC en cause sont essentiellement : les anti-D, anti-c, anti-E, anti-K, anti-Fya...
- **Purpura post-transfusionnel** : survenant de 5 à 12 jours après la transfusion, le receveur développe des anticorps contre les plaquettes du donneur).
- **GVH** (*Graft versus Host*) : Les lymphocytes T résiduels du donneur présents dans les composants sanguins peuvent s'activer, proliférer et attaquer les cellules (et donc aussi les organes) du receveur.

II.2.3- Effets indésirables non immunologique : ^[22]

Immédiat : survenant dans les 24 h suivant le début de la transfusion.

- **Métaboliques** :

- hyperkaliémie : La concentration en potassium des poches de concentrés globulaires augmente proportionnellement avec la durée de conservation, pour atteindre en moyenne 30 mmol/l vers la troisième semaine.
- Hypocalcémie : la liaison au Ca⁺⁺ est ionisée.
- Hypomagnésiémie : la liaison au Mg⁺⁺ est ionisée.
- Alcalose métabolique : accumulation de bicarbonate dérivé du métabolisme du citrate.

- **Autres :**

- Œdèmes aigus pulmonaires (OAP) de surcharge, appelés également TACO (Transfusion-Associated Circulating Overload) pendant la transfusion et jusqu'à 12 h après. Il se traduit cliniquement par une difficulté respiratoire aiguë.
- Hypothermie, embolie gazeuse

➤ **Retardée :** survenant après 24h de transfusion (semaines, années).

- **Infectieuses :**

- Maladies transmissibles Bactériennes (Syphilis, brucellose, rickettsioses : rare/ maladie de Lyme : maladie infectieuse causée par une bactérie, *Borrelia burgdorferi*, transmise par des tiques).
- Maladies transmissibles virales (comme : les virus VHB VHC, VIH...).
- Maladies transmissibles parasitaires (Le paludisme : le plus important, les leishmanioses, la toxoplasmose).
- Maladies transmissibles à ATNC (Agents transmissibles non conventionnels/ prions : comme encéphalopathies spongiformes).

- **Métabolique :**

- hémochromatose : c'est la surcharge en fer.

II.3-Allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle : ^[56]

La transfusion représente la cause majeure des allo-immunisation humaines. Elle se définit comme la formation active in vivo d'anticorps irréguliers (de type IgM et/ou IgG plus rarement des IgA) chez un individu secondaire à l'introduction volontaire ou accidentelle d'allo-antigènes de groupes sanguins et tissulaires dans l'organisme d'individus de même espèce.

L'allo immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle est donc la réponse immune développée par les individus transfusés avec des globules rouges portant des spécificités antigéniques différentes de celles retrouvées sur leurs hématies.

II.4- les facteurs impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire :

Connaître les facteurs influant sur l'allo-immunisation anti-érythrocytaire est essentiel afin d'appréhender les enjeux d'une prévention de ce phénomène complexe. Les facteurs qui conditionnent la survenue de l'allo immunisation sont largement méconnus, un certain nombre d'études font état de facteurs de susceptibilité que l'on pourrait qualifier de « génétiques » et « non génétiques ». ^[10]

II.4.1.-Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques qui modulent la réponse immunitaire en immuno-hématologie comprennent des gènes liés ou non au CMH. ^[10]

II.4.1.1-Système HLA et immunisation anti-érythrocytaire : ^[10]

La principale fonction des molécules HLA est la présentation des antigènes peptidiques aux lymphocytes T.

Dans le cas des antigènes T-dépendant, de type protéique, comme c'est le cas pour les antigènes des systèmes RH, KEL, JK, FY, DO, l'initiation de la réponse immunitaire humorale dépend de la reconnaissance de l'antigène par un lymphocyte T. Les molécules CMH de classe II, exprimées essentiellement sur les cellules présentatrices de l'antigène, fixent les peptides issus de la dégradation des antigènes érythrocytaire étrangers, afin qu'ils soient présentés aux lymphocytes T CD4+. L'activation des lymphocytes T CD4+ enclenche une coopération cellulaire avec les lymphocytes B pour la production d'anticorps spécifiques du peptide présenté.

En tenant compte du polymorphisme génétique allélique des molécules HLA, plusieurs études ont montré que l'induction d'une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes érythrocytaires KEL1 (Kell), FY1 (Fya) et JK1 (Jka) dépend de la présentation peptidique par les molécules HLA-DR. IL existe une surreprésentation de certains allèles *DRB1* chez les patients présentant une allo-immunisation anti-érythrocytaire.

Concernant l'allo-immunisation anti-KEL1 (Kell), on trouve une fréquence supérieure des allèles *DRB1*11* et *DRB1*13* et une fréquence supérieure des allèles *DRB1*04* et *DRB1*1501* chez les patients immunisés vis-à-vis de l'antigène FY1 (Fya), par rapport à celle attendue dans une population européenne. Dans le cas de l'antigène JK1 (Jka), la fréquence des allèles *DRB1*01* et *DRB1*02* était supérieure à celle attendue dans une population caucasienne témoin.

En plus de ces études, il ya d'autres qui montrent que le déterminisme génétique de la réponse immunitaire anti-D (RH1) est en dehors du système HLA.

II.4.1.2-Facteurs liés au polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin :

De toute évidence, l'allo immunisation ne peut se faire contre les antigènes communs au donneur et au receveur. ^[56]

Compte tenu du polymorphisme élevé des antigènes érythrocytaires, la transfusion intra-ethnique facilite la compatibilité vis-à-vis des antigènes courants. En cas de transfusion de GR compatibles au

niveau ABO-RH1, le risque d'allo-immunisation serait lié essentiellement à la différence ethnique entre le donneur et le receveur, présentant un polymorphisme antigénique différent. [33]

Cependant, les receveurs de phénotype partiellement ou totalement silencieux, et ceux ayant un phénotype rare, représentent une situation particulièrement redoutable [56], Ils développent dès la première transfusion incompatible, un anticorps immun correspondant à l'antigène qui leur fait défaut. Ils ne peuvent être transfusés qu'avec du sang de phénotype strictement identique au leur. [11]

II.4.2-Facteurs non génétiques :

II.4.2.1-Facteurs dépendant du receveur :

✓ **Sexe :** [10]

Le postulat selon lequel les femmes s'immuniseraient deux fois plus que les hommes, après avoir écarté le rôle des grossesses est remis en question par les données actuelles.

Plusieurs études récentes ont montré, qu'il n'existait pas de différence d'immunisation entre hommes et femmes en tenant compte du nombre de transfusion.

✓ **Voie d'immunisation :** [10]

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

✓ **L'âge :** [10]

Les résultats des études comparant la fréquence d'allo-immunisation chez les enfants et chez les adultes sont contradictoires. Dans le cadre de la drépanocytose, les enfants s'immuniseraient moins contre les antigènes érythrocytaires que les adultes. Rosse et al ont montré que la fréquence d'allo-immunisation des enfants drépanocytaires âgés de moins de dix ans était significativement inférieure à celle des patients drépanocytaires âgés de plus de dix ans ($p = 0,009$), même après correction des données en fonction du nombre d'unités de sang transfusées. De même, une étude plus récente datant de 2002 a confirmé une fréquence d'allo-immunisation de 29 % chez les enfants drépanocytaires,

contre une fréquence de 47 % chez les adultes drépanocytaires. À l'inverse, selon Higgins et al, il n'existerait pas de différence d'immunisation entre enfants et adultes.

✓ **Les maladies :** ^[10]

L'aptitude à s'immuniser dépend de l'état immunitaire du receveur. ^[15] En effet, les patients atteints de maladies lymphoprolifératives, de l'athérosclérose, des maladies hypogammaglobulinémiques, et ceux qui présentent une immunodépression acquise consécutive à une chimiothérapie, produisent peu d'allo anticorps anti érythrocytaire. Alors que les sujets atteints de maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux disséminé, la myasthénie, et les sujets diabétiques s'immunisent très facilement.

✓ **Splénectomie :** ^[10]

Thompson et al ont constaté qu'il existait une différence significative entre la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les patients thalassémiques après splénectomie (21 %) et la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les patients thalassémiques non splénectomisés (7,7 %). La splénectomie précédait la survenue de l'allo-immunisation dans la plupart des cas. Ces données restent cependant à confirmer.

II.4.2.2-Facteurs dépendant de la transfusion :

✓ **La nature de l'antigène du donneur :**

L'apparition des anticorps allo-immuns dépend : ^[39]

- De l'immunogénicité de l'antigène : qui est comme la capacité plus ou moins grande de cet antigène à susciter la formation d'anticorps.
- De la fréquence de ces AG dans la population de donneurs.

L'étude de la spécificité des anticorps apparaissent chez les polytransfusés, a permis d'effectuer un classement des antigènes par ordre d'immunogénicité décroissante, cet ordre est la suivante :

D > K > JK^a > E > c > e > FY^a > C > S. ^[10]

L'antigène D du système Rhésus (RH1) est l'antigène de groupe érythrocytaire le plus immunogène : 80 à 90 % des sujets D négatif mis en présence de GR D positif font des AC anti D. Différentes études ont montré que les anticorps dirigés contre le système RH [autres que les AC anti-RH1 (D)] représentaient plus de 50 % des allo-anticorps anti-érythrocytaires, les AC anti-KEL1 (Kell) et anti-FY1(Fya) environ 40 %, les autres spécificités correspondant aux 5 %. ^[10]

L'immunisation résulte donc de l'expressivité de l'antigène et du pouvoir antigénique. Ce pouvoir est donné par la formule suivante : ^[56]

$$\text{Pouvoir antigénique \%} = \frac{\text{Nombre d'anticorps observés}}{\text{Nombre d'anticorps attendus}} \times 100$$

✓ **Nombre de transfusion :** ^[10]

Le nombre d'expositions à l'antigène fait partie des facteurs contrôlant la réponse immunitaire. Il existerait un lien entre l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et le nombre d'expositions à l'antigène, c'est-à-dire le nombre d'unités de sang reçues. Il ya des études qui montrent que le nombre d'unités de sang transfusées aux patients immunisés était significativement différent de celui noté chez les patients non immunisés.

Récemment, une étude rétrospective réalisée aux Pays-Bas sur un nombre important de patients (3002 patients non immunisés, sans antécédents transfusionnels) a été montré que l'incidence cumulative d'apparition d'un premier anticorps anti-érythrocytaire était de 1 % après transfusion de cinq unités de sang, 2,4 % après dix unités de sang, 3,4 % après 20 unités de sang et de 6,5 % après 40 unités de sang. ^[79]

✓ **Rythme de stimulation :** ^[63]

Le rythme de stimulation joue un rôle important. On observe plus d'allo-immunisation avec des transfusions répétées et espacées qu'après une transfusion massive ou un apport important sur une période ramassé dans le temps.

II.5-- Mécanismes physiopathologiques :

II.5.1-Production des Allo-anticorps anti érythrocytaires :

Ils mettent en jeu l'immunité à médiation humorale et l'immunité à médiation cellulaire .En effet, lors de la première introduction d'un allo-antigène incompatible d'un groupe sanguin dans la circulation du receveur au cours de la transfusion, une cascade immunologique se produit : ^[54]

- Le déclenchement de la réponse immunitaire humorale dépend de la reconnaissance de l'allo-antigène érythrocytaire par un lymphocyte TCD4⁺ auxiliaires. Les allo-antigènes sont reconnus sous leurs fragments peptidiques et présentés par les CPA associés aux molécules HLA II, et seuls

les antigènes correctement présentés, pourront induire la cascade d'événements conduisant à l'induction d'une réponse immunitaire. ^[10]

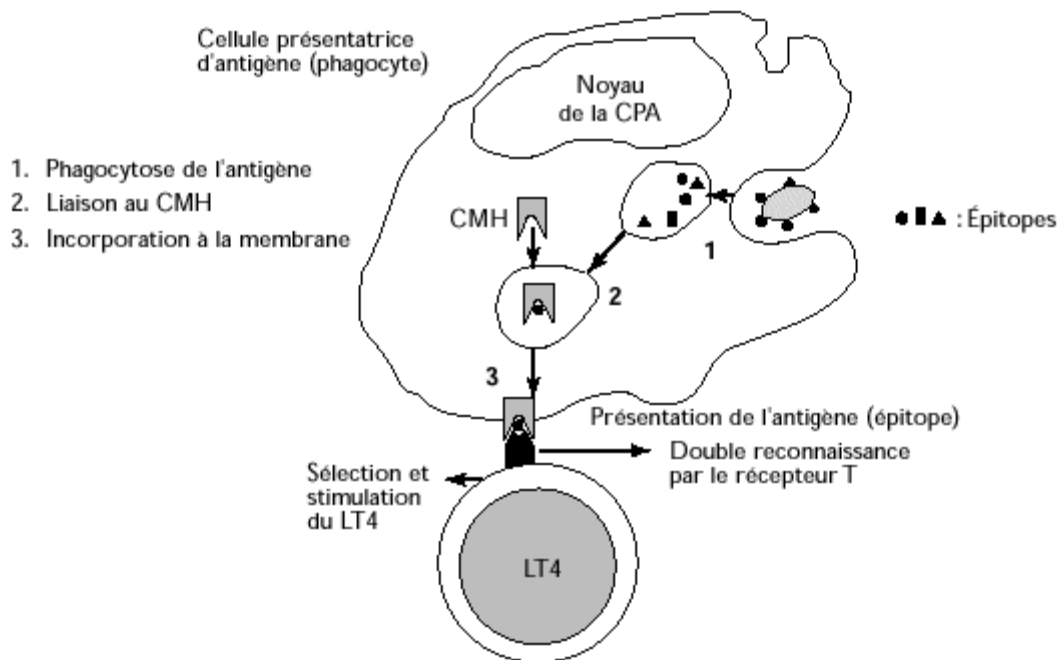


Figure 4: Présentation de l'antigène au LT₄ par un phagocyte (macrophage) ^[28]

- L'activation des lymphocytes T CD₄⁺ enclenche une coopération cellulaire avec les lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes et commencent à sécréter des allo-anticorps dans les 15 à 20 jours ^[08] suivant la stimulation. (certaines cellules B peuvent également se transformer en une cellule de mémoire lorsqu'il est exposé à un antigène pour la première fois). Cette activation donne naissance à des anticorps de type IgM puis IgG ou IgA dont le titre varie en fonction de l'évolution de la réaction immunitaire: ^[10]
 1. Dans un premier temps la production des IgM est croissante. Cette phase peut être brève (quelques jours) ou bien, prolongée plusieurs semaines.
 2. puis il se produit une commutation vers l'IgG ou IgA (sous l'influence des cytokines sécrétées par les cellules T auxiliaires qui provoquent une modification de certains isotypes d'anticorps par les LB) avec diminution du titre des IgM et de faibles quantités d'anticorps de type IgG et IgA peuvent être détectée.

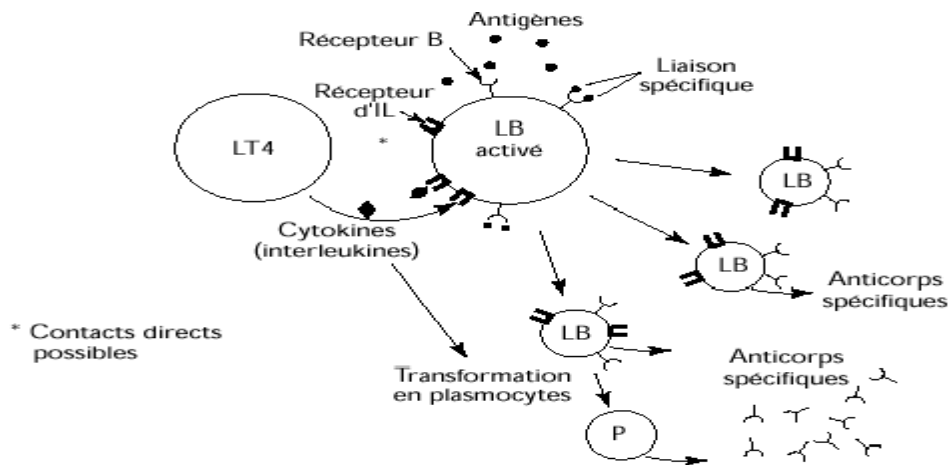


Figure 5 : Principaux événements d'une réponse humorale. [29]

- Lors d'une nouvelle stimulation antigénique, le système immunitaire est réactivé induisant une réponse de type secondaire, accélérée (temps de latence plus court) et plus intense, aboutissant à une synthèse d'anticorps en 24 ou 48 h qui sont principalement des immunoglobulines G (IgG) et A (IgA). [08] La réponse secondaire est caractérisée par une augmentation rapide du taux d'anticorps avec un pic sérique plus élevé que celui observé lors de la réponse primaire (réaction explosive). La synthèse d'IgG ou d'IgA atteint son maximum plus tardivement, puis décroît lentement après neutralisation de l'allo antigène. [10]

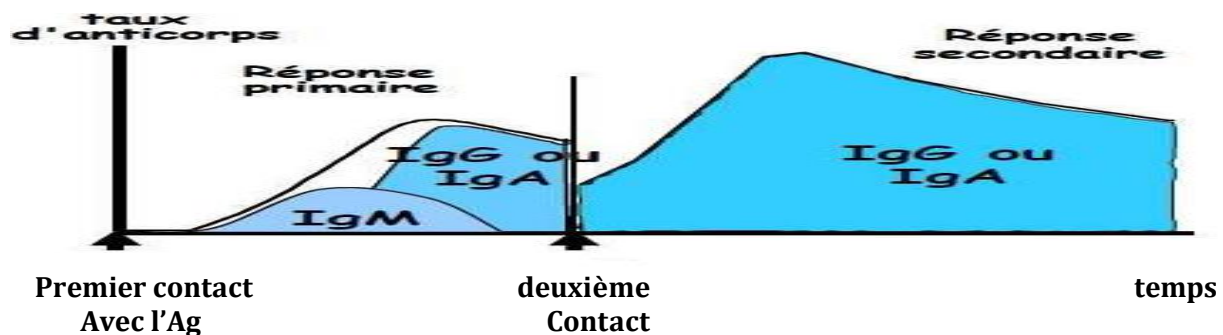


Figure 6: Courbes des anticorps produits lors des réponses primaires et secondaires contre les Ag T-dépendant. [08]

II.5.2- Mécanisme de l'hémolyse : [54]

La liaison d'anticorps, avec des antigènes présents à la surface de cellules étrangères introduites dans l'organisme aura pour conséquence, la destruction plus ou moins rapide des GR injectés.

La majorité des AC entraîne une destruction extravasculaire des GR, principalement dans le foie ou la rate, au niveau des cellules du système réticulo-histiocytaire :

- La destruction au niveau du foie : serait surtout le fait des AC fixant le complément.

Il faut au moins une molécule d'IgM ou deux molécules d'IgG (IgG1 et IgG3 essentiellement) pour que l'activation de C_{1q} première fraction du complément soit possible. La fixation du C_{1q} aboutit à l'activation du complément jusqu'à c3b. Les GR recouverts par ce métabolite sont alors reconnus par les polynucléaires et les cellules phagocytaires mononuclées qui possèdent des récepteurs pour le C3b, les hématies ainsi sensibilisé sont alors phagocytées par ces cellules.

- La destruction au niveau de la rate : interviendrait préférentiellement pour les AC de types IgG qui ne fixant pas le complément : Les hématies vont être détruites par les macrophages qui possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines G.

II.6- Conséquences de l'allo immunisation post-transfusionnelle :

II.6.1-Ictère post –transfusionnel : [54]

L'ictère post-transfusionnel retardé apparait environ 3 à 7 jours après la transfusion ; il se constitue progressivement et traduit souvent la réactivation d'un anticorps par la transfusion.

II.6.2-Transfusions inefficaces :

L'hémolyse transfusionnelle peut ne s'accompagner d'aucune symptomatologie clinique immédiate ou retardée. L'attention sera attirée par l'échec des transfusions qui n'amènent aucune élévation de la concentration en hémoglobine : les transfusions sont dites alors « inefficaces » [54]

On parle d'inefficacité transfusionnelle si le RTE est inférieur, à 80 % dans les 24 h après la transfusion. [33]

$$\text{RTE} = \frac{(\text{taux HB après transfusion}) - (\text{taux Hb avant transfusion})}{\text{quantité d'HB transfusée / VST du patient}} \times 100$$

VST = volume sanguin total.

75 mL/kg chez l'homme et le nouveau-né.

70 mL/kg chez la femme et l'enfant > 3 mois.

NB :

Taux d'Hb exprimé en g/L.

Quantité d'Hb transfusée exprimée en grammes.

VST exprimé en litres.

Avant de suspecter une inefficacité transfusionnelle, il faut bien entendu éliminer la persistance de la cause de l'anémie qui peut s'opposer à la remontée du taux d'hémoglobine (hémorragie persistante, anémie post-infectieuse...) Lorsque la cause de l'anémie est éliminée et que l'hémoglobine n'augmente pas, il faut suspecter une cause immunologique responsable d'un mauvais rendement érythrocytaire. [33]

II.6.3-Incompatibilité sans manifestation : [54]

Dans certains cas, l'incompatibilité érythrocytaire n'entraîne aucune manifestation clinique ou biologique d'hémolyse et n'est détectable que par des examens biologiques post-transfusionnels systématiques.

II.7-Diagnostic d'une allo-immunisation post- transfusionnelle : [54]

En cas de suspicion d'un accident par incompatibilité liée aux marqueurs érythrocytaires, il faut confirmer et rechercher le type de cette d'incompatibilité. Pour cette raison, différentes tests biologiques sont nécessaires pour affirmer l'hémolyse et son origine immunologique :

❖ Diagnostic biologique :

- Un contrôle post-transfusionnel de l'hémogramme (FNS) et le dosage de l'hémoglobine à la recherche d'une inefficacité transfusionnelle : La non amélioration du taux d'hémoglobine après la transfusion confirme souvent l'échec transfusionnel.
- Affirmer l'hémolyse par :
 - Dosage de la bilirubinémie (conjuguée/non conjuguée), l'haptoglobulinémie, et de l'hémoglobulinémie.
 - Dosage de l'hémoglobulinurie (l'hémoglobine n'apparaissant dans les urines que lorsque son taux plasmatique est supérieur à 150 mg/100 ml.
- Affirmer l'origine immunologique par :
 - Un nouveau groupage ABO et RHD (RH1) effectué parallèlement avec un phénotype complet du receveur d'une part et des concentrés de globules rouges transfusés d'autre part dans les systèmes Rh, Kell, Duffy...et autres.
 - Test de Coombs direct pratiqué sur le prélèvement post-transfusionnel à la recherche des Ac fixés sur la membrane du GR : mise en présence d'hématies transfusées ayant fixé les Ac du receveur et d'une anti-globuline humaine.
 - Elution directe (plus sensible que le Coombs) sur un prélèvement post transfusionnel.

- Une RAI qui consiste à tester le sérum du malade contre une série de GR tests , associés entre eux de façon à représenter la quasi totalité des Ag érythrocytaires responsables de l'allo immunisation.
- Une épreuve de compatibilité au laboratoire entre le sérum du receveur et les concentrés de globules rouges transfusés.

La RAI et l'épreuve de compatibilité seront à répéter aux 5^e et 10^e jours, En effet les AC responsables peuvent être adsorbés sur les GR transfusés avec coombs direct néanmoins négative du fait de la séquestration de ceux-ci au niveau de la rate ou du foie. ^[24]

❖ Diagnostic différentiel :

Pour être certain du diagnostic d'hémolyse immunologique par incompatibilité anti-érythrocytaire, il est nécessaire par ailleurs d'éliminer les autres causes d'hémolyse :

- Certaines anomalies sont à l'origine d'une hyperhémolyse des hématies du receveur qui peuvent être :
 - Corpusculaires :
 - Anomalie de la membrane érythrocytaire (maladie de Minkowski-Chauffard)
 - Hémoglobinopathies : thalassémies, drépanocytose...etc.
 - Extra-corpusculaires :
 - Immunologiques : anémie hémolytique auto-immune.
 - Immuno-allergique : médicaments (exemple pénicilline)
 - Non immunologiques : Infectieuse (paludisme), Mécanique (purpura thrombotique ou toxique (saturnisme)).
- Certaines situations peuvent entraîner la lyse des érythrocytes du donneur :
 - Hématies âgées : il est nécessaire de respecter la limite de validité d'utilisation des concentrés de globules rouges.
 - Mauvaise conservation : il est nécessaire de respecter les conditions de conservation des concentrés de globules rouges.
 - Sang contaminé par des bactéries.
 - Transfusion simultanée d'hématies et de médicament ou toxiques.

CHAPITRE III :

RECHERCHE DES AGGLUTININES IRREGULIERES (RAI)

III.1- Définition : ^[51]

La recherche des agglutinines irrégulières (RAI) est un test permettant de révéler les anticorps dirigés contre les antigènes des systèmes érythrocytaires autres que le système ABO.

Elle comporte une étape de dépistage suivi d'une identification d'Ac en cas de dépistage positif. La RAI est un examen pré-transfusionnel obligatoire et fondamental pour la prévention des accidents immuno-hémolytiques de la transfusion sanguine. Il est également indiqué dans le suivi des femmes enceintes dans le cadre de l'incompatibilité fœto-maternelle.

III.2- Principe :

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers est la mise en évidence, dans le sérum d'un patient, des anticorps irréguliers dirigés contre des antigènes érythrocytaires différents de ceux du système ABO. ^[58]

Le sérum à tester est mis en présence des hématie-tests de groupe O et de phénotypes connus dans les principaux systèmes de groupe sanguins ayant une incidence transfusionnelle. (RH-1, KEL, FY, JK, MNS, etc...). ^[13]

La RAI doit être réalisée sur un prélèvement frais, conservé dans de bonnes conditions +4 °C, sa durée légale de validation est de 3jours mais ce qui serait recommandé une durée de validation de ^[13] :

- 24H si transfusion <3 semaines,
- 72H si le patient a eu une transfusion il y a plus de 3 semaines et plus de 6 mois.
- 3 semaines si pas de transfusion ou antécédents obstétricaux depuis moins de 6 mois.

En situation post-transfusionnelle, le médecin prescrit une RAI qui sera effectuée de préférence entre la 3^{ème} et 5^{ème} semaine ^[13], car il s'agit du moment idéal pour détecter l'apparition des anticorps. En effet le taux plasmatique peut chuter jusqu'à devenir indétectable dans les semaines qui suivent, avec un maximum de 04 mois. ^[18]

La présence d'anticorps se traduit classiquement par une réaction d'agglutination. ^[58]

III.3- Intérêt et indications : ^[13]

Les anticorps anti-érythrocytaires sont actuellement responsables d'accidents transfusionnels ou fœto-maternels qui sont d'autant plus regrettables qu'une bonne organisation de détection de ces anticorps a montré que ces accidents pouvaient être évités. La RAI assure la prévention et le diagnostic

des incompatibilités anti-érythrocytaires en transfusion sanguine et la surveillance des incompatibilités fœto-maternelles (IFM) érythrocytaires non ABO.

La RAI est indiquée :

- chez tout patient susceptible d'être transfusé.
- avant toute transfusion ou toute nouvelle série de transfusions.
- après transfusion (dans le cadre du suivi d'hémovigilance).
- chez les patients polytransfusés.
- chez la femme enceinte (examens médicaux pré et post-natals).

III.4- Réalisation du RAI :

Pour réaliser une RAI, on doit d'abord préparer un panel d'hématies tests.

III.4.1- Composition du panel :

Un panel est un ensemble d'hématies de groupe O de phénotype connu dans de nombreux systèmes de groupe sanguin (RH, KEL, MNS, FY, etc...) autres que le système ABO, permettant le dépistage et l'identification des anticorps irréguliers. ^[13]

III.4.1.1-Critères de choix des hématies tests :

La qualité de la recherche d'anticorps dépend de la qualité des globules tests utilisés : c'est à dire de la variété des antigènes de groupes sanguins présente a leur surface et de leur mode de conservation qui constitue le panel. ^[11]

Il est nécessaire : ^[18]

- d'avoir utilisé un nombre suffisant d'hématies tests pour valider la RAI.
- D'utiliser des hématies comportant des antigènes et des phénotypes obligatoires.
- De tenir compte du caractère homozygote ou hétérozygote des principaux antigènes immunogènes.
- D'utiliser au moins 3 hématies positives porteuses de l'antigène et 3 hématies négatives non porteuses de l'antigène pour valider la spécificité de chaque anticorps.

III.4.2- Etapes de la RAI : ^[13]

Toute RAI débute par une étape de dépistage, au terme de laquelle le laboratoire pourra répondre sur la présence ou sur l'absence d'anticorps anti-érythrocytaire .si ce dépistage est positive, une étape d'identification doit obligatoirement être réalisée.

III.4.2.1-Dépistage des anticorps:

La législation oblige d'utiliser une gamme de dépistage comportant au moins trois hématies-tests O phénotypées qui doit permettre la détection des anticorps correspondants aux antigènes: RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (K), KEL2 (Cellano), KEL4 (Kpb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (Jka), JK2 (Ab), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LEI (Lea), LE2 (Leb), Pi, LU2 (Lub).

Les phénotypes Rh suivants doivent être obligatoirement représentés:

Rh : 1, 2,-3,-4,5 (D CC ee)

Rh : 1,-2, 3, 4,-5 (D cc EE)

Rh : -1,-2, -3, 4,5 (d cc ee)

De plus, une expression phénotypique «homozygote » doit être respectée pour les antigènes FY1, JK1, JK2, MNS3 et recommandée pour les antigènes FY2 et MNS4. En aucun cas ces hématies ne feront l'objet de mélange.

III.4.2.2-Identification:

Qui consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes sur les gammes d'hématies-tests utilisées.

Cette étape repose sur l'utilisation, outre la gamme de dépistage, d'au moins 10 hématies-tests. L'ensemble de ces hématies de groupe O doit comporter les antigènes suivants:

RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, RH6, RH8 (Cw), KEL1, KEL2, KEL3 (Kpa), KEL4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LEI, LE2, Pi, LUI (Lua), LU2.

Les phénotypes suivants doivent être représentés au moins sur deux hématies : KEL1, FY : 1,-2, FY : -1,2, JK : 1,-2, JK : -1,2, MNS : 3,-4, MNS : -3,4, P: -1.

Cette phase doit permettre l'identification d'un anticorps courant isolé ainsi qu'une orientation dans cette identification des mélanges d'AC.

III.5- Différentes techniques de RAI :

La pratique d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est imposée par la législation française avant tout acte transfusionnel et dans le cadre de la surveillance de la grossesse. Deux textes la régissent actuellement : la circulaire du 17 mai 1985, recommande d'utiliser « le test d'agglutination en saline à la température du laboratoire 20 ± 2 °C, le test de Coombs indirect et un test aux enzymes,

ces deux dernières techniques étant obligatoires » ; l'arrêté du 9 novembre 1993 impose « l'utilisation d'au moins deux techniques susceptibles de dépister les anticorps dits incomplets ». ^[15]

➤ **Le test d'agglutination en salin a température du laboratoire :** ^[33]

Cette technique n'est pas utilisée en technique de routine. Elle est utilisée, essentiellement pour mettre en évidence des anticorps ayant une température ambiante et agglutinante de façon spontanée. On met donc en contact le sérum ou le plasma avec le panel d'hématies O dans des tubes en verre à une température ambiante. Cette technique met en évidence essentiellement des anticorps de classe IgM.

➤ **Le test indirect a l'antiglobuline (test de coombs indirect) :** ^[62]

Le sérum à l'anti-globuline sert à détecter les globules rouges sensibilisés par un anticorps ou par du complément ou les deux à la fois. Ce test permet donc de mettre en évidence des anticorps fixés sur les hématies portant l'antigène correspondant, mais incapables d'agglutiner ces hématies en milieu salin. L'anti-globuline humaine favorise la formation de ponts entre les globulines IgG fixées aux globules rouges, permettant ainsi de visualiser la présence d'anticorps par une réaction d'agglutination.

Ce test est basé sur une réaction en deux phases :

- Dans la première phase, il y a sensibilisation des hématies par des anticorps de classe IgG.
- Dans la deuxième phase, les globules rouges ont été sensibilisés, la réaction est rendue visible par l'addition d'un sérum anti-globuline humaine qui sert de lien entre les globulines IgG fixées à la surface des globules rouges qui sont ainsi agglutinés.

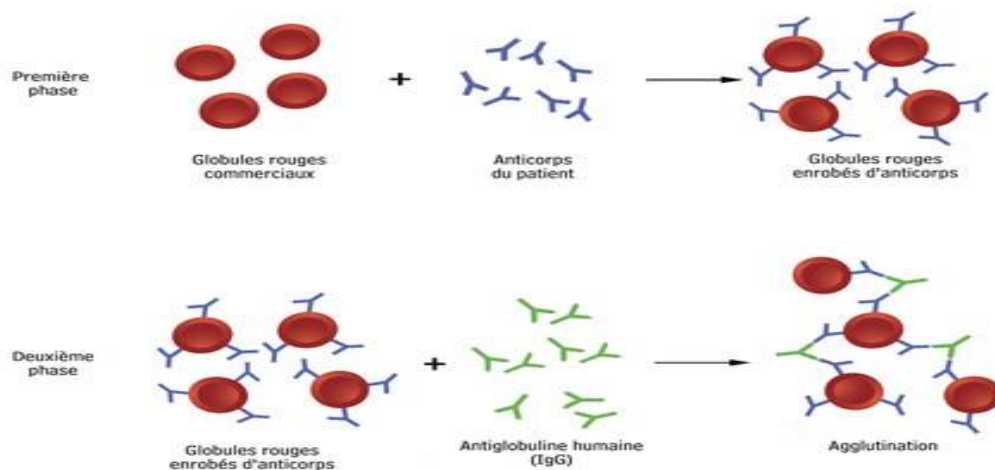


Figure 7 : Principe de test de coombs indirect. ^[62]

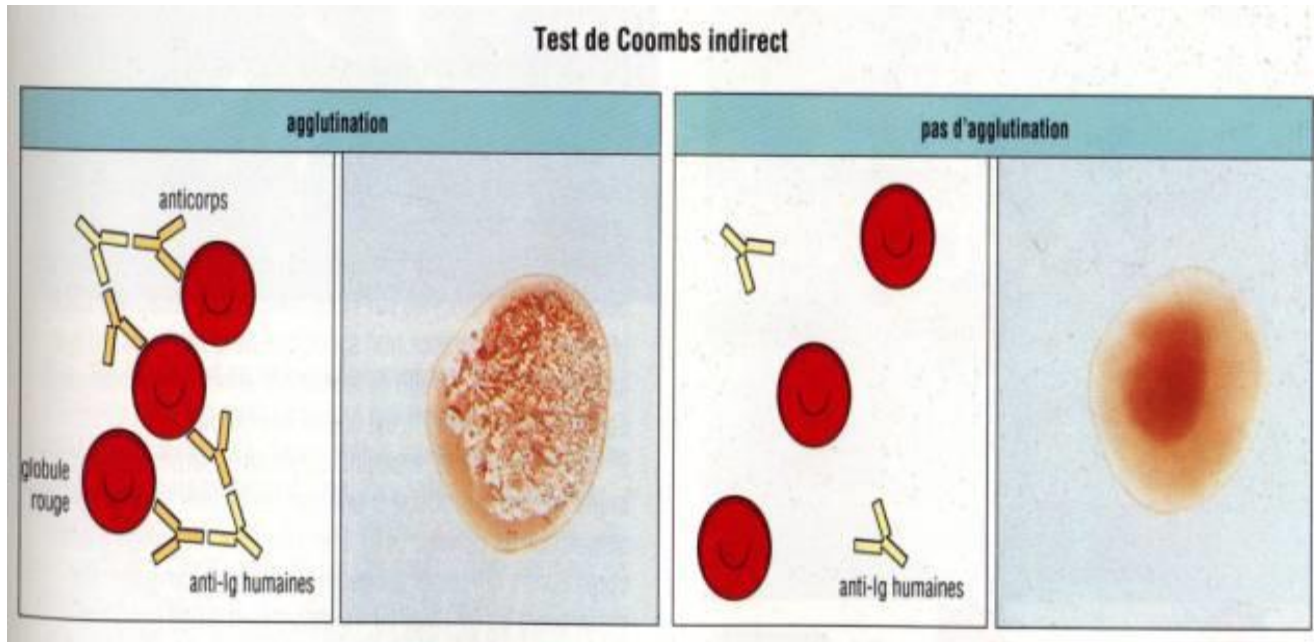


Figure 8: Principe de test de coombs indirect. ^[35]

Le test indirect à l'anti-globuline (TIA) est la réaction fondamentale dans la recherche des anticorps anti érythrocytaires. Il existe plusieurs variantes qui ont leurs avantages propres : ^[11]

1- Le TIA normal : ^[58]

Ce test peut se faire en tube ou sur plaque d'opaline. Dans l'une de ces techniques comme dans l'autre 3étapes sont indispensable pour la réalisation du test de Coombs indirect: sensibilisation, lavage des hématies et l'adjonction de l'anti-globuline. Il est conseillé d'utiliser deux anti-globulines, une anti-globuline polyvalente et une anti-globuline anti-IgG.

2- Le TIA à basse force ionique : ^[58]

Il est possible d'augmenter la sensibilité de la réaction de Coombs, en particulier pour la détection de certains anticorps importants en transfusion (anti-D, C, E, c, e, anti-KeII, anti-Duffy, anti-Kidd), par l'utilisation d'un milieu de dilution à basse force ionique. Un tel milieu se substituant au NaCl à 9 p. 1000, habituellement employé à l'avantage de raccourcir également le temps d'incubation nécessaire à la sensibilisation des hématies.

Le milieu de dilution à basse force ionique utilisé est la solution de Low et Messeter (solution BFO du centre national de transfusion sanguine, référence 3630C et 3635W).

3- Le TIA par gel-filtration : [58]

Dans ces conditions le milieu contient des anti-globulines humaines et des particules de gel fonctionnant comme un filtre qui arrête, après centrifugation, des hématies sensibilisées « in vitro » par l'anticorps spécifique et laisse passer celles qui ne le sont pas.

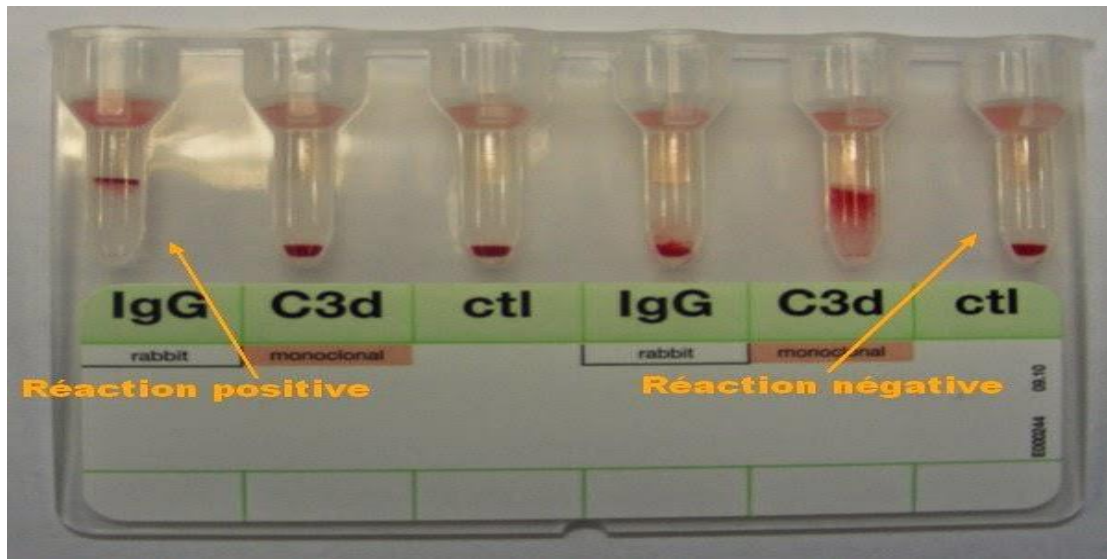


Figure 9: Test indirect à l'anti-globuline par gel-filtration. [58]

➤ Test aux enzymes protéolytiques : [15]

En pratique les laboratoires utilisent le test de Coombs indirect associé à un test enzymatique.

La méthode enzymatique utilise des enzymes protéolytiques (papaine, bromeline ou ficine) qui augmentent la réactivité de certains Ag (Rhésus, Kidd, Lewis et P). Cependant, ces enzymes peuvent inactiver d'autres Ag notamment ceux des systèmes MNS, Duffy et Kell.

Ces enzymes sont toutes disponibles commercialement, de plus il existe pour deux d'entre elles (papaine et ficine) des panels d'hématies déjà traitées.

De nombreuses études ont démontré que les Ac anti-érythrocytaires dépistés uniquement par la technique enzymatique ne présentaient aucun intérêt clinique en transfusion. Actuellement, cette technique est de plus en plus abandonnée pour le dépistage, néanmoins, elle est recommandée en complément au Coombs indirect pour l'identification des Ac.

MATERIELS ET METHODES

II.1- Cadre de l'étude et objectifs :

Notre étude à été effectuée au Laboratoire d'UMC de CHU Frantz Fanon (Blida), sur une période de six mois (de Décembre 2016 à Mai 2017). Il s'agit d'une étude descriptive dont l'objectif principale était de déterminer la fréquence de la présence des agglutinines irrégulières chez les polytransfusés et d'étudier certains facteurs interférant sur la survenu de l'allo-immunisation.

Avant de réaliser ce travail, nous avons élaboré deux types de fiche de renseignement, une pour l'unité d'hémodialyse et l'autre pour le service d'hématologie. (Voir annexe).

Analyse statistique :

Selon nos objectifs nous avons calculés :

1- P : Il s'agit de savoir s'il existe une différence significative entre les deux groupes de patients (RAI + et RAI-) concernant les facteurs de risque de l'allo-immunisation. Ces tests sont soit

- Le test t de Student: c'est un test statistique permettant de comparer les moyennes de deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différente au point de vue statistique.
- Le test de KHIDEUX : c'est un test statistique permettant de comparer les pourcentages de deux groupes d'échantillons.

La différence est statistiquement significative si la probabilité "p", lue en fonction du nombre de degrés de liberté ($d.d.l = n_1 + n_2 - 2$) est égale ou inférieure à 5%.

Si $p > 0,05$: la différence n'est pas significative.

Si $p < 0,05$: elle est significative.

2- OR : pour dire s'il s'agit de facteur de risque ou protecteur.

OR > 1 : facteur de risque OR < 1 : facteur protecteur OR = 1 : indique qu'il n'y a pas associations entre deux variables.

II.2- Matériels :

II.2.1-Échantillonnage:

II.2.1.1- la population d'étude :

b- Critères d'inclusion :

La population d'étude était constituée par des patients ayant subi plus de deux séances de transfusion. Ont été inclus dans cette étude tous les malades polytransfusés quelque soit leurs sexe et leurs âge, interne ou externe admis dans les services :

- Médecine interne unité hémodialyse CHU Blida.
- Service Néphrologie unité hémodialyse EPH Khmis
- Service Hématologie du centre anti cancer CAC.

c- Critères d'exclusion :

On n'a exclu que les femmes enceintes dans notre étude.

II.2.2-Réactifs :

II.2.2.1-Hématies du panel de la RAI :

❖ Hématies utilisés :

Dans nôtre étude, nous avons utilisé un panel d'hématies-tests sélectionnées de groupe O et de phénotypes connus dans le système Rhésus et Kell avec une expression homozygote ou hétérozygote pour certains antigènes.

Vue le nombre restreint des Ag qui constituent les phénotypes obligatoires pour le dépistage, nous avons préparé un seul type de panel qui sert à la fois au dépistage et à l'identification.

❖ Exemple d'un panel utilisé:

HEMATIE :	D	C	⁻ c	E	⁻ e	K
(01) TUBE (164)	+	+	N	N	+	N
(02) TUBE (166)	+	N	+	N	+	N
(03) TUBE (196)	N	N	+	N	+	N
(04) TUBE (962)	+	N	+	+	N	N
(05) TUBE (253)	+	+	+	N	+	+

❖ Technique de préparation :

- ✓ Centrifuger les échantillons de sang de groupe O à 4000T pendant 03 minutes.
- ✓ Enlever le sérum en conservant que le culot globulaire.
- ✓ Laver trois fois les GR des échantillons de sang avec une solution physiologique (NaCl 0.15M)
- ✓ Le surnageant du dernier lavage doit être complètement éliminé.
- ✓ Faire une dilution à 3% de chacun des GR lavés avec l'Isoton ou solution physiologique (NaCl 0.15M)



Figure 10 : Panel des hématies-tests.

II.2.2.2-Autres réactifs :

- Réactifs de groupage : anti-A, anti-B, anti-AB sont des anticorps monoclonaux IgM / Hématies tests : Hématie A, B, O.
- Réactif Rh D contenant un Ac anti-D IgM monoclonal.
- Réactifs de Phénotypage dans le système Rh/ Kell : anti-RH2 (C), anti-RH3 (E), anti-RH4 (c) anti-RH5(e) et l'anti-KEL1, sont des anticorps monoclonaux IgM.
- Le réactif anti-globuline Humaine polyvalente (IgG + C3d)
- Le Réactif Tampon LISS.
- La solution d'isoton (Réactif de dilution).

II.2.3- Autres matériels :**II.2.3.1- Matériels standards :****• Equipement :**

- Centrifugeuse.
- Bain –marie à 37 °C.
- Congélateur (- 4°C) et Réfrigérateur.

• Petits matériels :

- Portoirs.
- Tubes secs.
- Micropipettes de 50µl, 100µl et 1000µl.
- Plaque d'opaline pour groupage.

• Matériels consommables :

- Gants.
- compresses propres.
- Sparadraps.
- Embouts de Micropipettes.
- Eau de javel.

II.3- Méthodologie :

II.3.1- Fiches de renseignements :

Environ cent copies ont été déposées au niveau du service de néphrologie et du service d'hématologie et ont été remplis à partir des dossiers des malades ou des patients hospitalisés.

Ces fiches comportent les données suivantes :

- Nom et Prénom du malade.....
- Age
- Sexe.....
- Groupage Sanguin dans le système ABO, Rh et Kell.....
- Pathologie.....
- Antécédents Transfusionnels (le nombre et les dates de transfusion, l'âge de début de transfusion, rythme transfusionnel, types des réactions transfusionnelles...)
- La date et le résultat et de la dernière RAI.....
- Le traitement en cours.....
- Renseignements concernant l'IRC pour les hémodialysés.....
- Renseignements concernant la splénectomie pour les B thalassémiques.....

II.3.2- Traitement de l'échantillon :

a- Prélèvements :

Des prélèvements de sang veineux sont effectués chez les malades précédemment identifiés dans leurs services. Les prélèvements sont recueillis sur tubes Secs et tubes EDTA étiquetés par les noms des malades.

b- Acheminements :

Les prélèvements sont effectués à des endroits éloignés de notre lieu de travail, et ils sont acheminés directement au notre laboratoire dans des poches en plastiques.

c- Centrifugation et conservation :

Le sang prélevé est ensuite centrifugé pendant 5 min à 4000 tours. Cette centrifugation permet de séparer le sérum du culot globulaire. Le sérum est recueilli par pipetage puis transvasé dans un autre tube portant le nom du malade concerné pour être congelé. Ce sérum est destiné aux différentes techniques de la RAI et le culot globulaire permet de faire un test de Coombs direct.



Figure 11 : sérums des malades.

II.3.3- Tests immuno-hématologiques réalisés :

II.3.3.1-Tests biologiques standards :

Nos malades ont bénéficié des examens biologiques suivants :

➤ Un groupage ABO-RH1(D) :

a-principe :

Le groupage sanguin ABO-RH1 : est réalisé par la technique sur plaque.

Une réalisation de groupe ABO repose sur deux épreuves complémentaires : une épreuve globulaire de Beth-Vincent (détection des antigènes A et B membranaires, avec des réactifs monoclonaux anti-A, anti-B et anti-AB) et une épreuve plasmatique de Simonin (détection des anticorps naturels anti-A et anti-B, avec des hématies tests A et B avec l'utilisation d'hématie O (témoin allo).

Une réalisation de groupe sanguin RH1 (D) repose sur la recherche de l'antigène D à la surface de l'hématie par l'utilisation d'un réactif anti-RH1 d'origine monoclonale.

b-Mode opératoire :

b.1-Epreuve globulaire :

- Déposez sur la plaque d'opaline 4 gouttes de GR à tester.
- Ajoutez les antis sérums anti-A, anti-B , anti-AB et anti-D.
- Mélangez les réactifs à l'aide d'une baguette de verre ou le fond d'un tube, afin d'obtenir un cercle de 2 à 3 cm de diamètre.
- Prenez la plaque entre les deux mains et lui imprimer un mouvement de rotation.
- Effectuez la lecture définitive au bout de 3 minutes.

b.2-Epreuve sérique :

- A l'aide d'une pipette pasteur, déposez sur la plaque 3 gouttes de sérum à tester.
- Ajoutez une goutte des hématies tests, A, B, O en suspension à 10%.
- Mélangez à l'aide d'une baguette de verre ou le fond d'un tube.
- Imprimez à la plaque un mouvement de rotation.

c- la lecture :

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

La concordance des résultats entre les 2 épreuves est impérative. Il ne faut jamais conclure en cas de discordance.

BETH VINCENT				SIMONIN			résultat groupe
Recherche des antigènes Erythrocytaires				Recherche des anticorps sériques			
Sérums tests				Globules rouge test (GRT)			
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Anti-D	Glob-A	Glob-B	Glob-O	
			+				A+
+	-	+	-	-	+	-	A-
			+				B+
-	+	+	-	+	-	-	B-
			+				O+
-	-	-	-	+	+	-	O-
			+				AB+
+	+	+	-	-	-	-	AB-

Tableau VIII : Interprétation des résultats de groupage ABO-RH1(D) .

➤ **Un Phénotype Rh-Kell1(K) :**

a-Principe

Le phénotype Rh-Kell1 comprend l'étude des antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e) et KEL 1 (K) par l'utilisation des réactifs contenant des Ac monoclonaux IgM anti-RH2, anti-RH3, anti-RH4, anti-RH5 et l' anti-KEL1.

b-Mode opératoire :

- Utilisez uniquement le sédiment érythrocytaire ou le sang total.
- À l'aide d'une micropipette, déposez une goutte de sédiment érythrocytaire ou de sang total (environ 25 μ l) à la plaque d'opaline.
- Ajoutez deux gouttes (environ 50 μ l) du réactif approprié : anti-C, anti-c, anti-E , anti-e et anti-K à côté de la goutte du sang sur la plaque d'opaline.
- Mélangez bien les érythrocytes avec le réactif à l'aide d'une baguette de verre rodé et étalez la préparation sur un cercle de 2 cm de diamètre.
- Agitez doucement la plaque par des mouvements d'oscillations.

c-Lecture :

En faisant pivoter légèrement la plaque d'opaline, on contrôle l'apparition d'une agglutination dans un délai de 1 minute (la réaction démarre en quelques secondes).

- La présence d'agglutination indique que l'échantillon testé possède l'antigène correspondant.
- L'absence d'agglutination avec le réactif constitue un résultat négatif et indique que l'échantillon testé est dépourvu de l'antigène correspondant.

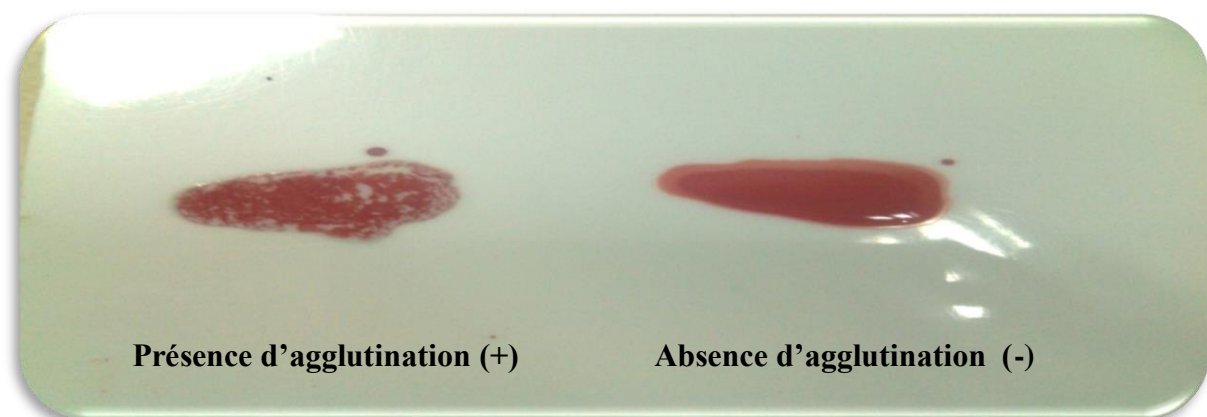


Figure 12 : Interprétation du résultat du test d'agglutination direct sur plaque.

➤ Test de coombs direct :**a-Principe**

Le test de coombs direct, appelé également test direct à l'antiglobuline, permet de déterminer si les hématies sont sensibilisées *in vivo* par des Ac de type IgG ou des fractions du complément (C3d). Ces Ac sont mis en évidence par un sérum de Coombs poly-spécifique qui contient des anti-Ig humaines et des anti-C3d humains. L'ajout du sérum de Coombs crée des ponts entre les molécules fixées sur les hématies, provoquant ainsi une agglutination.

b-Mode opératoire

- Centrifugation de sang total 4000tr/min pendant 05 min.
- Éliminez le plasma.
- Lavez les hématies du culot globulaire du patient 6 fois avec de l'eau physiologique tiède à 37C°.
- Préparez une suspension d'hématie à 5% dans de l'eau physiologique.
- Dans un tube à hémolyse, déposez 2 gouttes de la suspension d'hématie.
- Ajoutez une goutte de l'antiglobuline.
- Mélangez, et centrifugez 1000tr/min pendant une min.

d- La lecture :

- Lisez l'agglutination macroscopiquement après une légère agitation ou au microscope (x40) après étalement sur lame.
 - ✓ Le test est **négatif** si aucune agglutination n'est présente.
 - ✓ Le test est **positif** lors d'agglutination.

II.3.3.2- La recherche des agglutinines irrégulières :

Cette recherche a porté sur 100 sérums, elle est pratiquée par des méthodes manuelles.

❖ Techniques utilisés pour la RAI :

Il est important de choisir les techniques les plus performantes, qui permettent de dépister et d'identifier tous les anticorps irrégulières d'intérêt transfusionnel.

Dans le cadre de notre travail de recherche, nous avons utilisé la technique classique de Coombs indirect et le test d'agglutination en milieu salin pour dépister et identifier les allo-anticorps dans le sérum de nos malades polytransfusés.

➤ Le Test d'agglutination en milieu salin à température ambiante :**a- Principe :**

Ce test est utilisé essentiellement pour mettre en évidence des anticorps ayant une température ambiante et agglutinant de façon spontanée. On met donc en contact le sérum ou le plasma avec le panel d'hématies O dans des tubes à hémolyse à température ambiante. Cette technique met en évidence essentiellement des anticorps de classe IgM.

b- Mode opératoire :

- ✓ Dans une série de tubes, mettez 1 volume de suspension de chacune des hématies du panel.
- ✓ Ajoutez 2 volumes de sérum à tester.
- ✓ Laissez incuber à une température ambiante pendant 45 min ou 15 min si on utilise le Tampon Liss.

c- Lecture :

- ✓ Effectuer une lecture macroscopique en agitant le tube tout doucement.

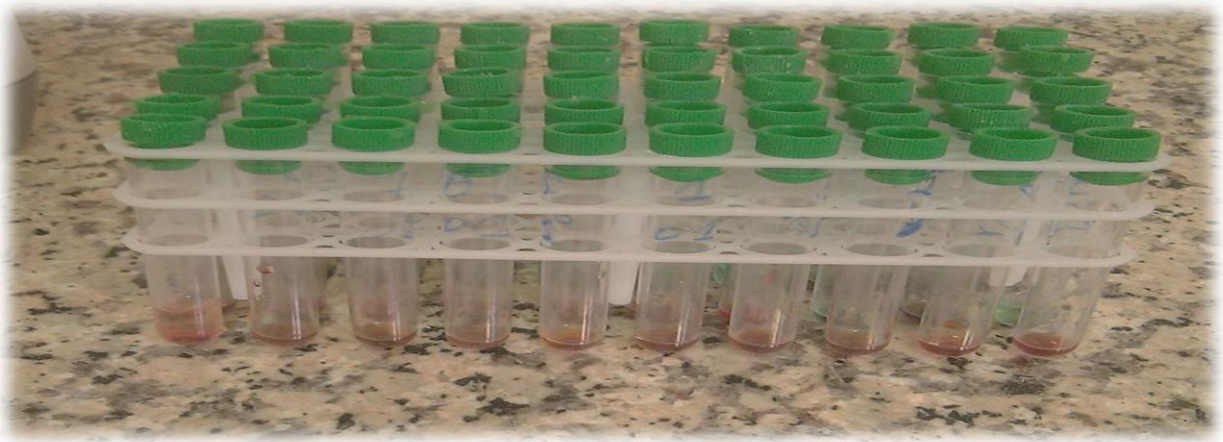


Figure 13 : Test d'agglutination en milieu salin.

S'il y a présence d'agglutination : la RAI est positive.

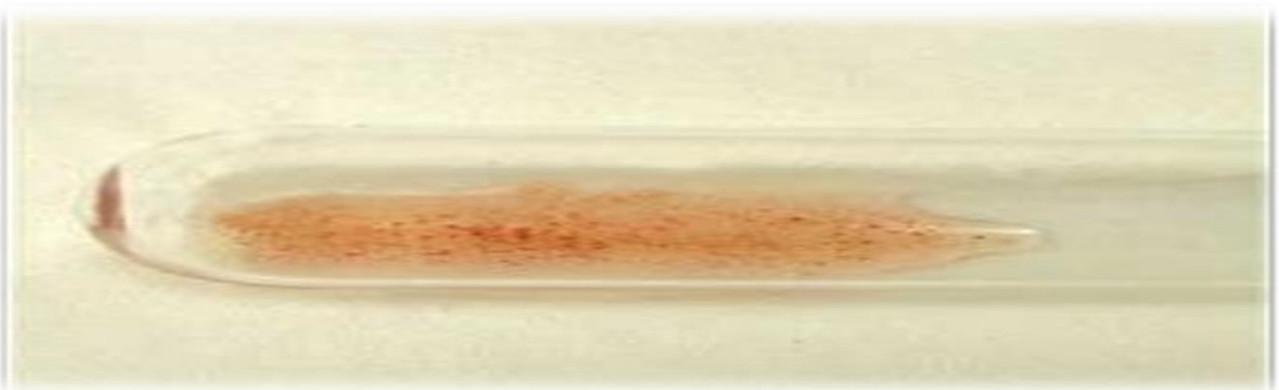


Figure 14: RAI positive.

S'il n'y a pas d'agglutination, la RAI est négative.

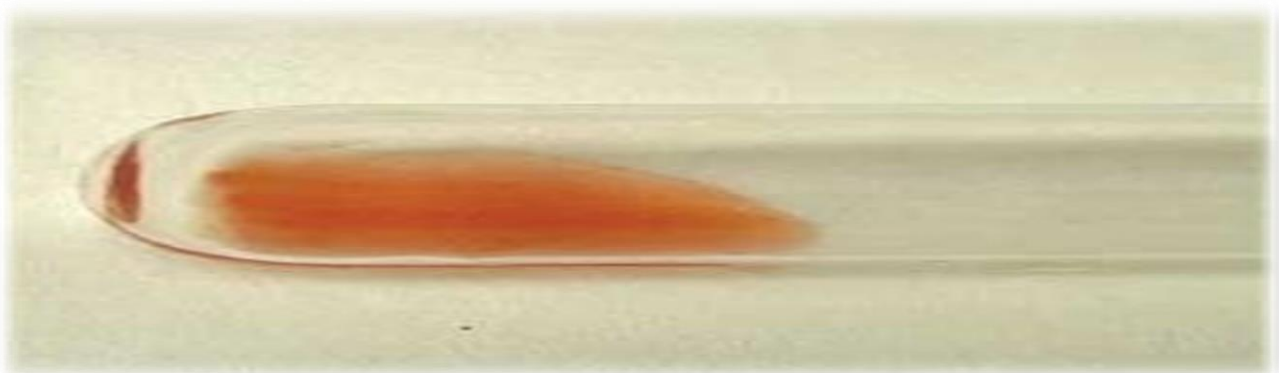


Figure 15 : RAI négative.

➤ **Le test de Coombs indirect :**

a- Principe :

Ce test permet, grâce à un sérum anti-globuline humaine, de révéler la présence d'anticorps spécifique fixé sur l'antigène correspondant à la surface de l'hématie, non visible spontanément.

b- Mode opératoire :

- Dans une série de tubes, mettez 1 volume de suspension de chacune des hématies du panel.
- Ajoutez 2 volumes de sérum à tester.
- Laissez incuber à 37 C⁰ pendant 45min ou 15 min (Tampon LISS).
- Les hématies sensibilisées doivent de nouveau être lavées trois fois avec une solution physiologique (NaCl à 0.15M).
- le surnageant du dernier lavage doit être complètement éliminé.
- Ajoutez une goutte d'anti-globuline polyvalente.
- Centrifugez pendant une minute à 1000t/min pendant 01 min.

c- Lecture :

- Effectuez une lecture macroscopique en agitant le tube tout doucement.

Le test est positif lorsqu'il existe une agglutination des hématies en présence d'une anti-globuline.



Figure 16 : Test de Coombs indirect.

RESULTATS ET DISCUSSION

III.1-RESULTATS :

III.1.1-Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée:

III.1.1.1- Répartition des malades selon le sexe:

Tableau IX : Répartition des malades selon le sexe.

Sexe	Homme	femme
Effectif	56	44
%	56%	44%

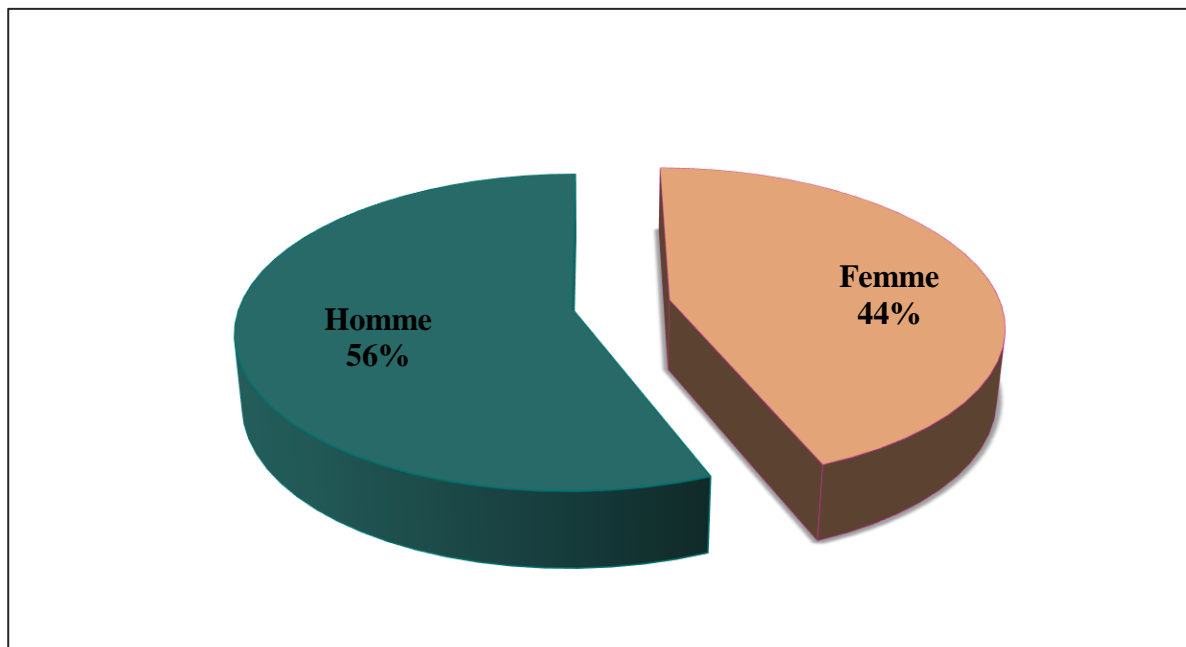


Figure 17: Répartition des patients selon le sexe.

Commentaire:

Parmi les 100 patients, nous avons recensé 56% de sexe masculin (56 malades) et 44% de sexe féminin (44% malades). Le sexe ratio était de 1.27 en faveur des hommes.

III.1.1.2-Répartition des patients selon la tranche d'âge:

Valeurs obtenus pour 50 malades :

Tableau X : Répartition des patients selon la tranche d'âge

	[1-12[[12-24[[24-36[[36-48[[48-60[Non renseignés
Hématologie	10	8	6	0	0	0
Hémodialyse	0	3	7	12	4	50
Totale	10	11	13	12	4	50
Pourcentage	20%	22%	26%	24%	8%	50%

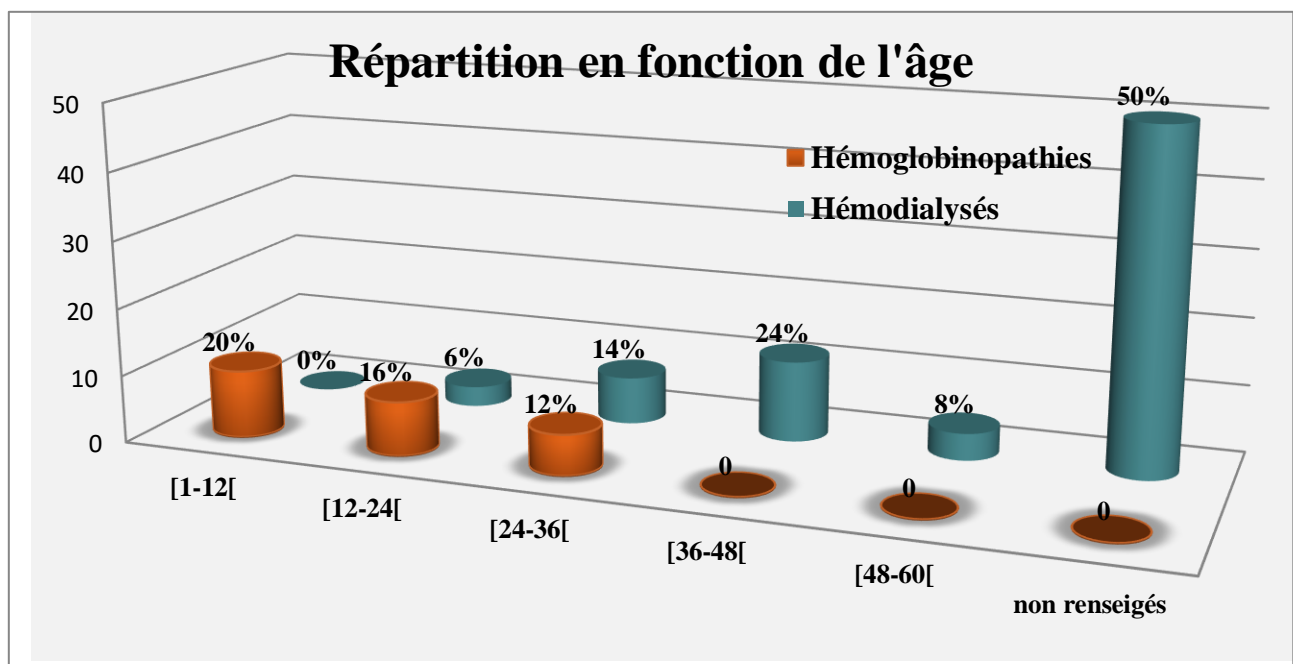


Figure 18: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Commentaire :

La tranche d'âge la plus concernée chez les hémodialysés est de 24 à 48 ans, Alors que la tranche d'âge de 1 à 36 est la plus ré pondue chez les B thalassémiques.

III.1.2- Caractéristiques cliniques de la population étudiée :

III.1.2.1-Répartition des cas selon la pathologie :

Tableau XI: Répartition des patients selon la pathologie.

	Effectif :	Pourcentage:
IRC (hémodialysés)	76	76%
Hématologie (Beta thalassémie homozygote)	24	24%

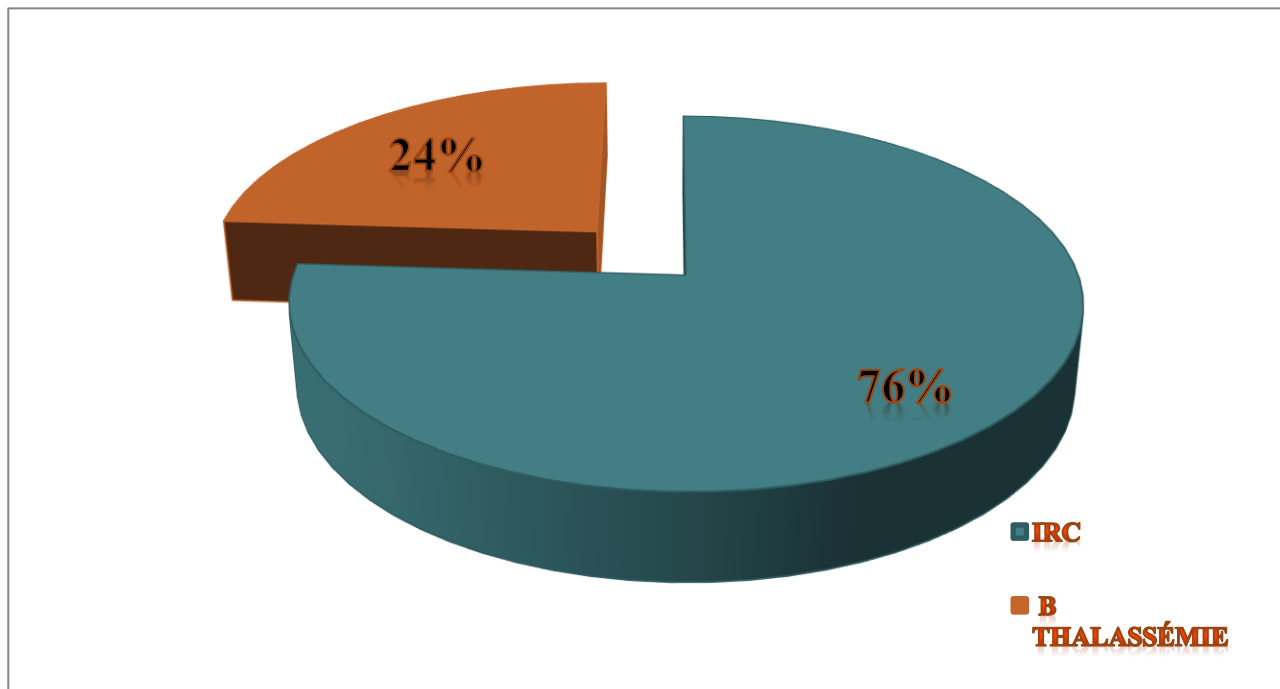


Figure 19: Répartition des patients selon la pathologie.

Commentaire:

Les 100 patients avaient des antécédents médicaux dominés par L'IRC dans 76 % et 24 % des B thalassémiques homozygotes.

III.1.2.2-Répartition des patients selon le traitement entrepris :

Tableau XII : Répartition des patients selon le traitement.

Traitement / pathologie	B thal	IRC	Totale
Avec traitement	24 (Hydréa)	68(89.47%) (EPO)	92
Sans traitement	--	08(10.5%)	08
TOTALE	24	76	100

La majorité de nos patients sont sous traitement avec un pourcentage de 92%, alors que les 8% ne le sont pas.

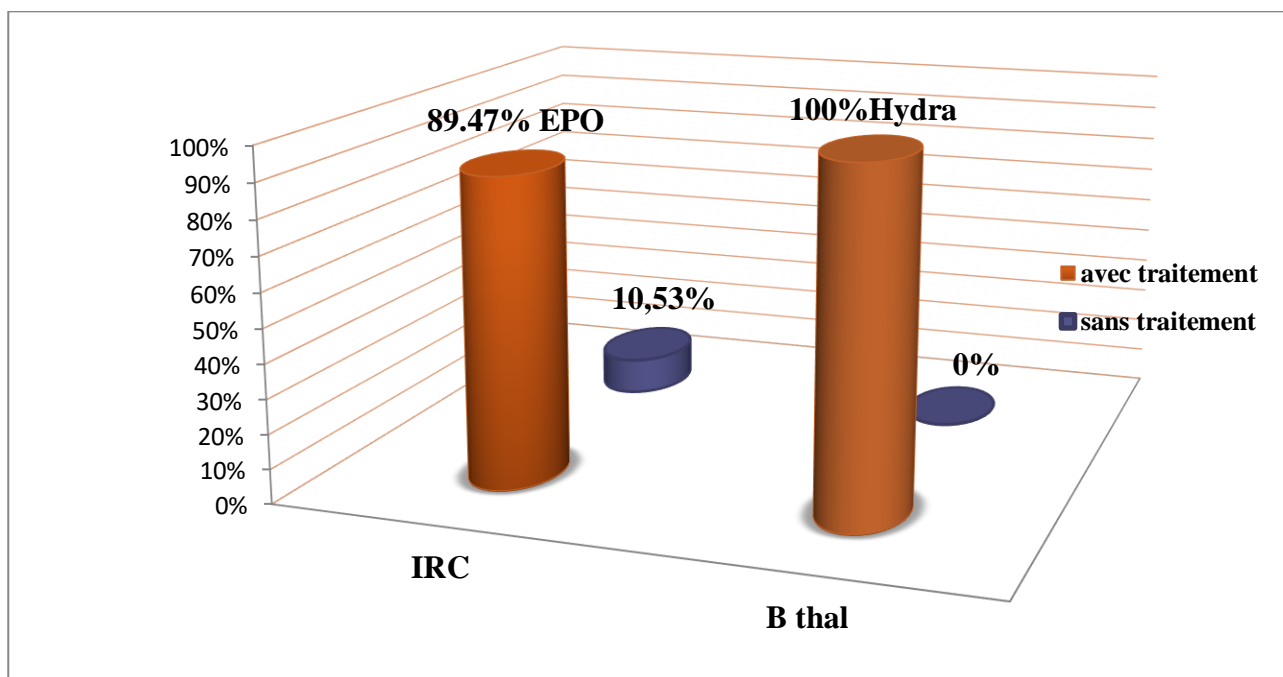


Figure 20: Répartition des malades selon la pathologie et le traitement entrepris.

Commentaire:

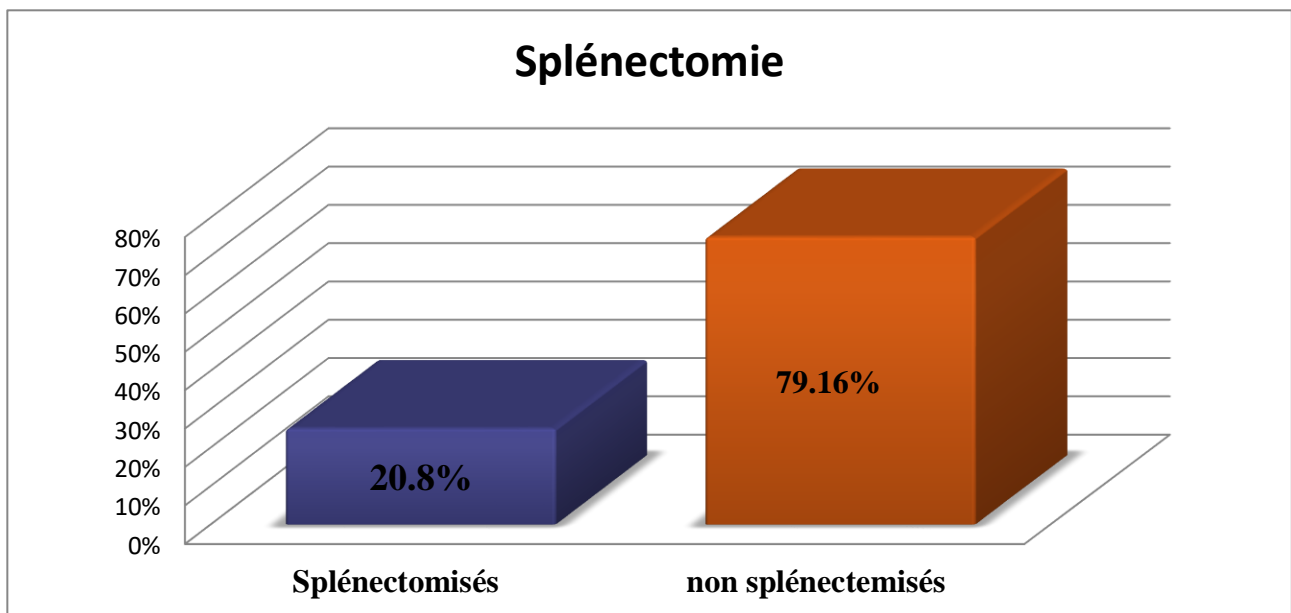
89.47% des hémodialysés sont sous l'EPO, alors que toutes les B thalassémiques sont tous sous l'hydra.

III.1.2.3-Répartitions des patients selon la splénectomie :

Valeur obtenue pour 24 malades de l'hématologie (B thalassémie) :

Tableau XIII : la Répartition selon la splénectomie.

	splénectomisés	Non splénectomisés
service	B Thalassémie	B Thalassémie
Effectif	05	19
pourcentage	20.8%	79.16%

**Figure 21 :** la Répartition des malades selon la splénectomie.**Commentaire:**

5 patients (20.8%) ont bénéficié de splénectomie.

III.1.3- Caractéristiques en fonction des données de la transfusion sanguine:

III.1.3.1-Répartition des malades selon le nombre de transfusion:

Tableau XIV: Répartition des malades selon le nombre de transfusion.

	[0-20[[20-40[[40-60[[60-80[[80-100[[100-120[[120-140[[140-160[[160-180[[180-200[[200-220[
HD :	74	02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B Thal :	01	02	02	04	04	01	02	0	0	05	03

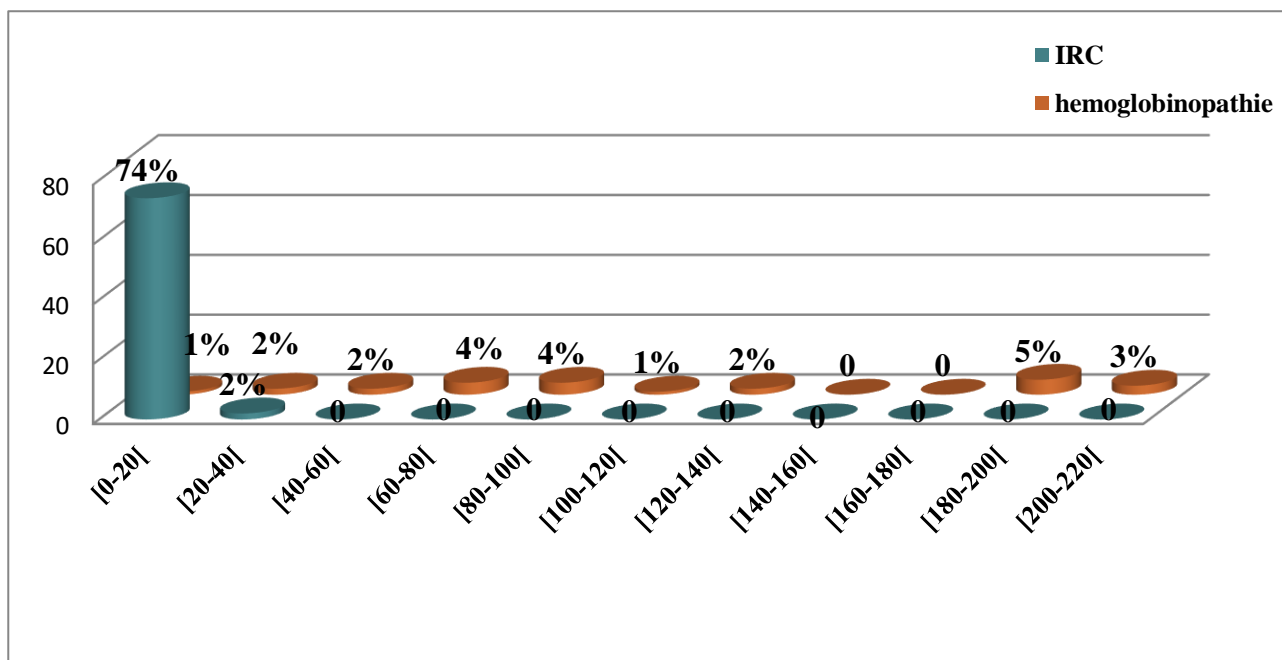


Figure 22: Répartition des malades selon le nombre de transfusion.

Commentaire:

Pour les patients qui présentaient une IRC, les recours à la transfusion n’ont pas dépassé les 20 fois. Tandis que pour ceux qui ont une hémoglobinopathie, la transfusion est faite jusqu’à plus de 200 fois vu les chiffres bas de l’hémoglobine.

III.1.3.2-Répartition des patients en fonction de l'âge de la première transfusion (ans) :

Tableau XV : Répartition des patients en fonction de l'âge de la première transfusion.

Age (ans)	[1-6[[6-12[[12-18[[18-24[[24-30[[30-36[[36-42[[42-48[[48-54[[54-60[
Effectif Total	23	06	11	17	13	14	09	04	02	01
Hémodialysés	03	05	10	16	12	14	09	04	02	01
B Thalassémiques	20	01	01	01	01	-	-	-	-	-

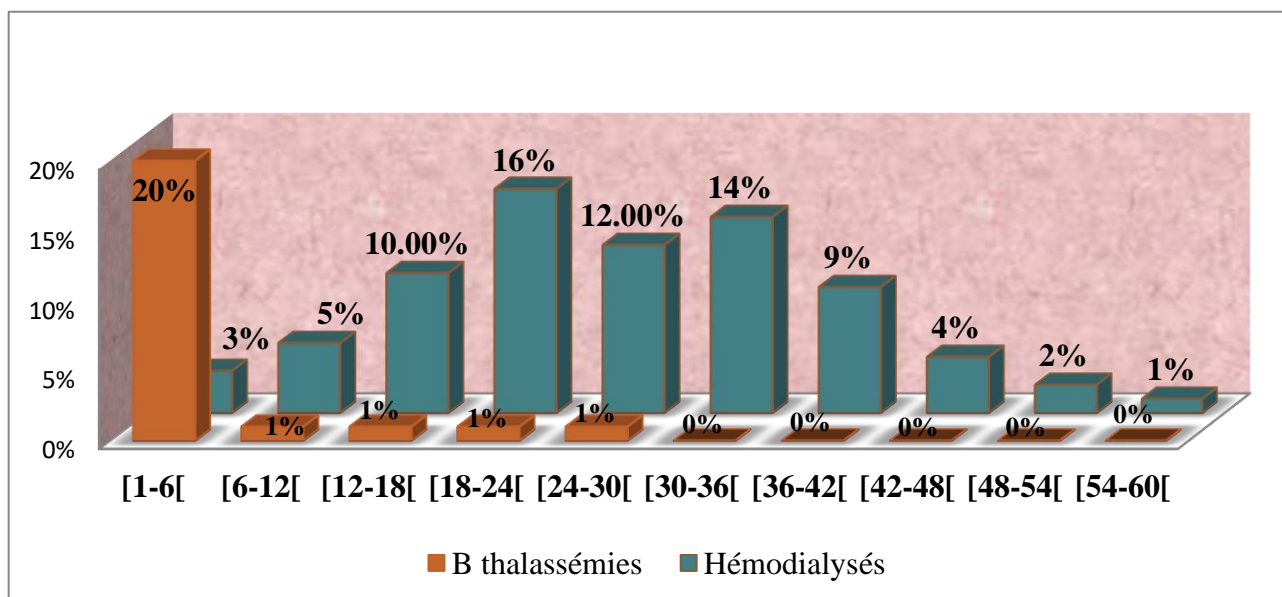


Figure 23 : répartition des malades selon l'âge de la première transfusion.

Commentaire:

La tranche d'âge la plus concernée chez les béta thalassémique était [1-6[ans avec un pourcentage de 23%. Alors que chez les hémodialysés était de 12 à 30 ans.

III.1.3. 3-Répartition des patients en fonction du rythme transfusionnel :

Tableau XVI: Répartition des patients en fonction du rythme transfusionnel.

	Chaque 21 jour	Chaque moi	Chaque 02 mois	Chaque 03 mois	Sans rythme
Hémodialysés	-	-	-	-	76
B Thalassémiques	06	11	04	03	00

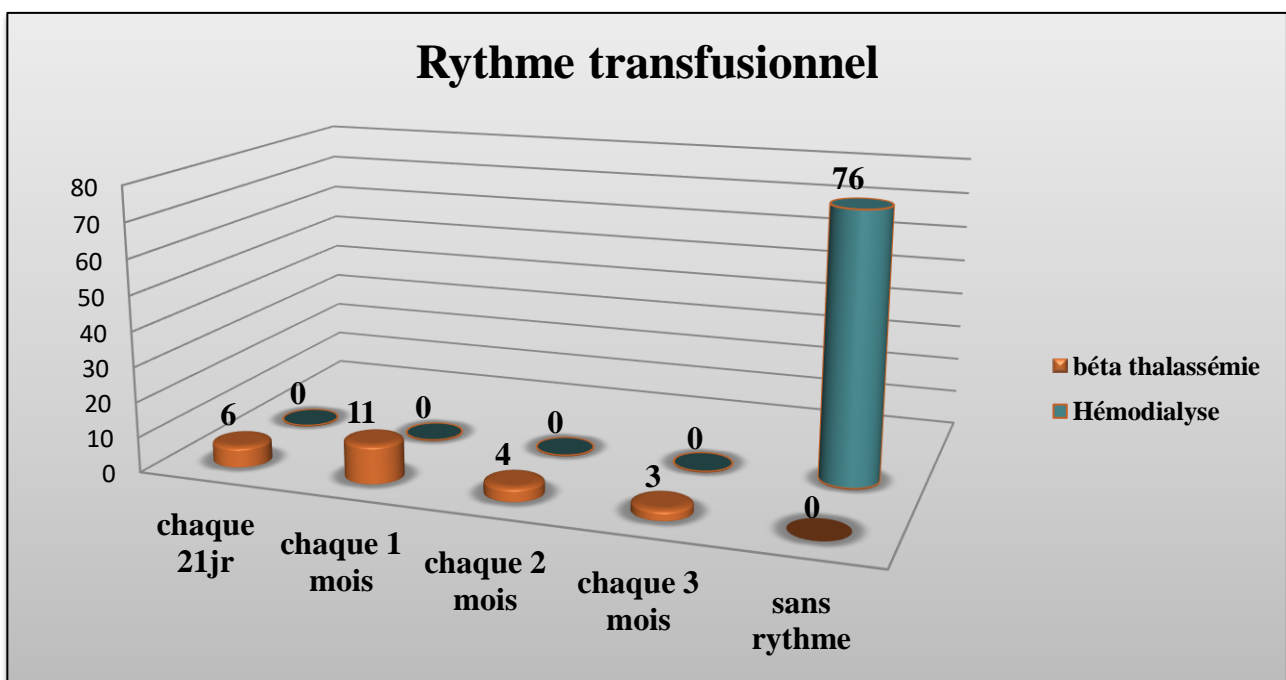


Figure 24: Répartition des malades selon le rythme transfusionnel.

Commentaire :

On remarque que les patients du groupe des hémopathies ont un rythme transfusionnel en fonction des recommandations de suivi à long cours, tandis que le 2^{ème} groupe, le recours à la transfusion est au cas par cas.

III.1.3.4-Les effets indésirables :

Tableau XVII : Principaux effets indésirables de la transfusion sanguine

	Absence de réaction	Inefficacité	dyspnée	urticaire:	Totale
Hémodialysés	74	00	02	00	76
B Thalassémiques	10	08	05	01	24
Totale	84	08	07	01	100

Sur 100 cas colligés par notre étude, 84% des transfusées n'ont pas développé de réaction transfusionnelle dont 74% chez les IRC et 10% chez les B thalassémiques, alors que 16% de la population ont développé des réactions secondaires à la transfusion sanguine.

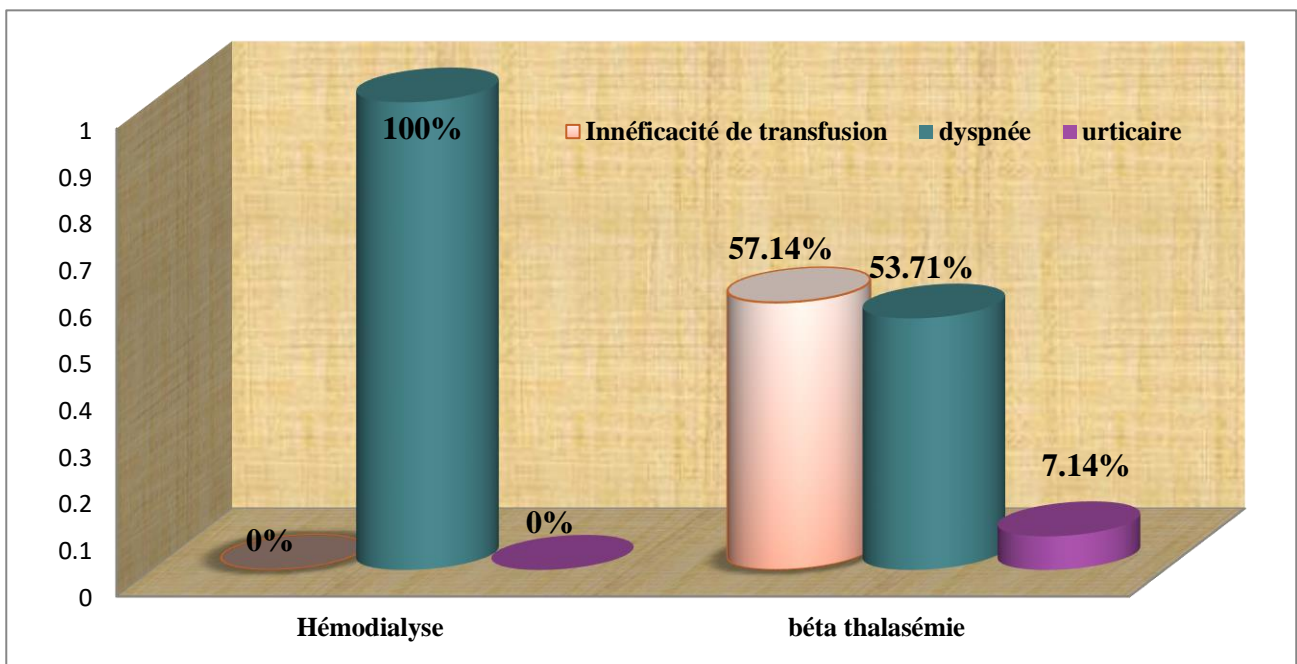


Figure 25 : Principaux effets indésirables de la transfusion sanguine.

Commentaire:

Les principaux effets secondaires observés chez les B thalassémiques sont : inefficacité transfusionnelle, dyspnées et urticaire avec des % respectivement : 57.14, 53.71et 7.14 tandis que la dyspnée est le seul effet observé chez 2 patients hémodialysés.

III.1.3.5-Délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI :

Tableau XVIII : Délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI.

	< 03 semaines	3-5 semaines	>05semaines	>04 mois	>1an	Total
Hémodialysés	01	-	-	00	75	76
B Thal	09	05	09	01	00	24
Total	10	05	09	01	75	100

Dans notre série le délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI est supérieur à 01 an dont 75%.

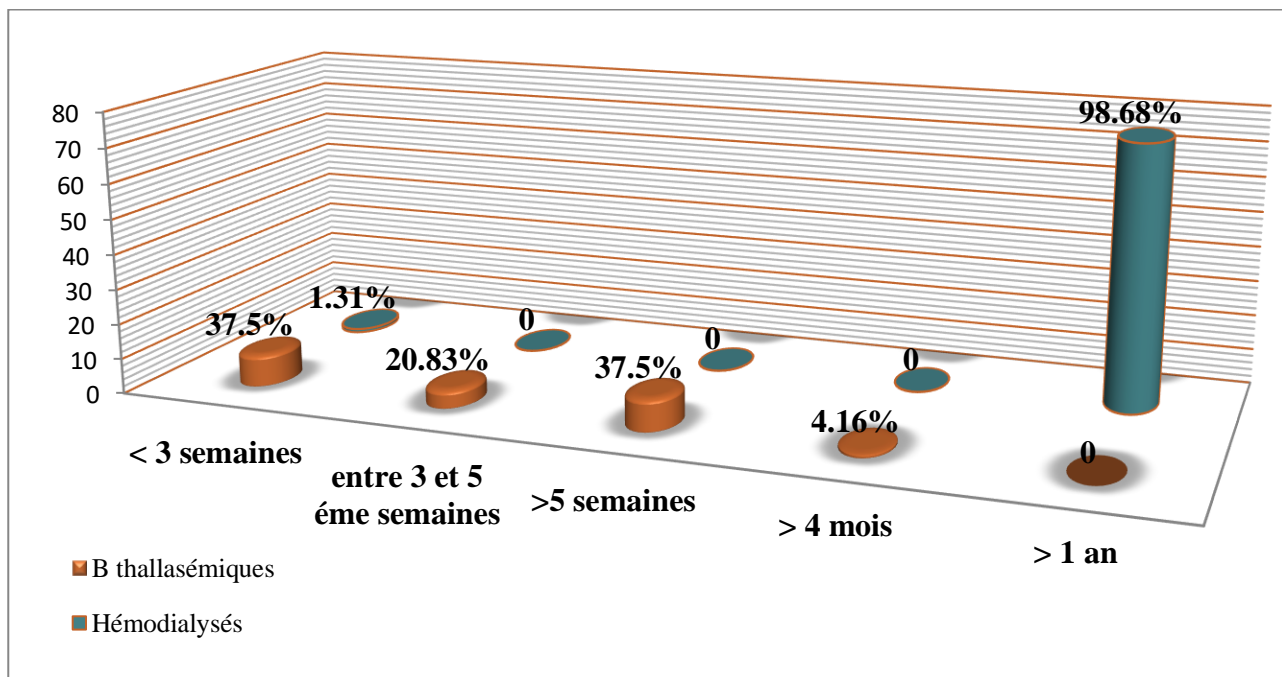


Figure 26 : Délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI

Commentaire :

Pour la majorité des hémodialysés, le délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI est >1 an (98.68%), alors que chez les B thalassémiques, le délai varié entre : <3 semaines et > 5 semaines.

III.1.4-Répartition des malades en fonction des résultats du laboratoire :

III.1.4.1- Répartition des malades selon les groupes sanguins érythrocytaires :

a- selon le système ABO:

Tableau XIX : Répartition des patients selon le système ABO.

Groupe sanguin	Effectif	Pourcentage
A	44	44%
B	5	5%
AB	3	3%
O	46	46%

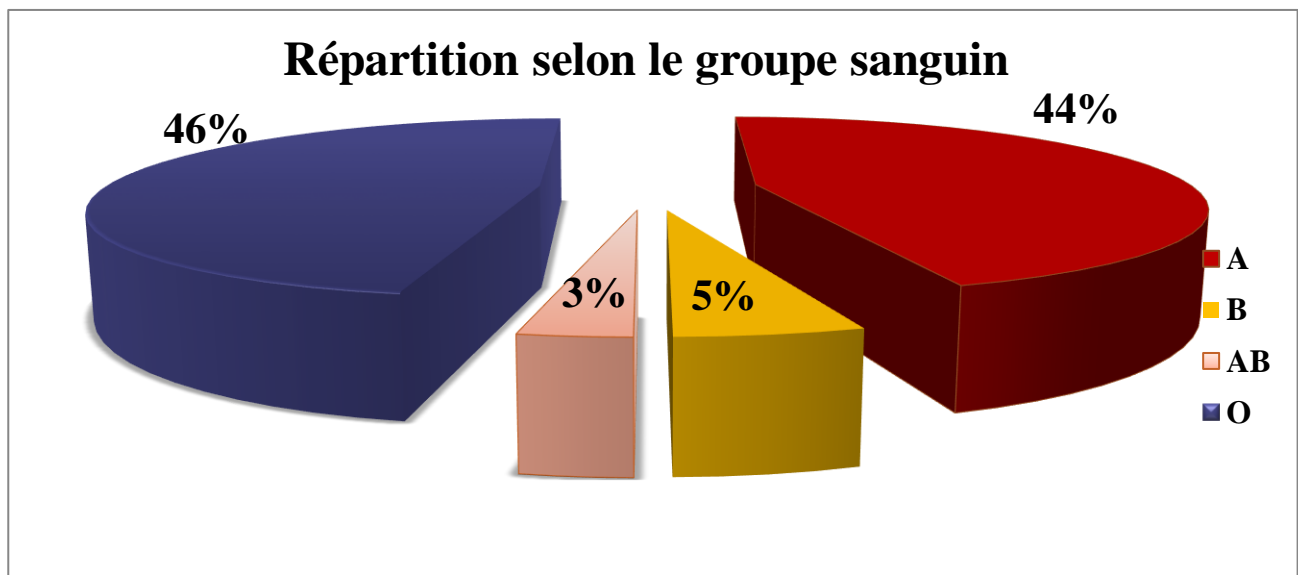


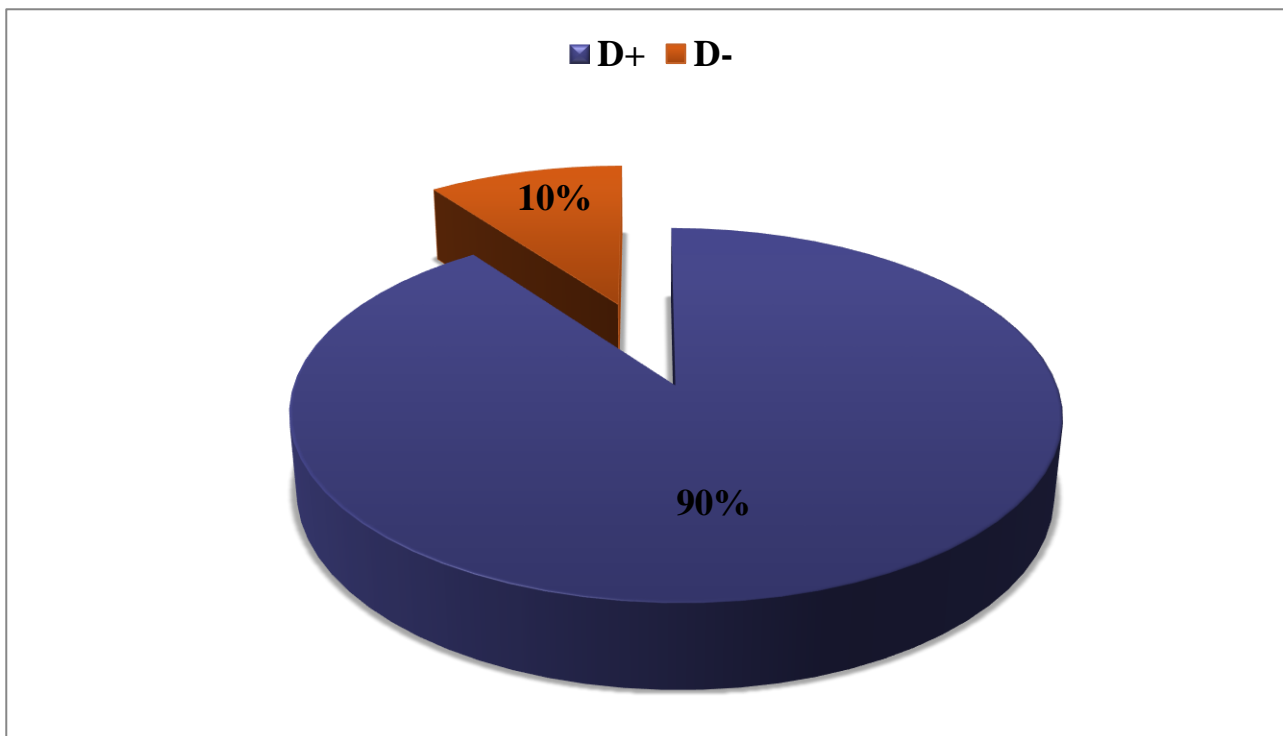
Figure 27: Répartition des patients selon le système ABO.

Commentaire :

La répartition des patients en fonction de groupe sanguin révèle la prédominance des groupes O (46 %) suivi de groupes A (44%), puis les groupes B (5%) et le AB (3%).

b- selon le système Rhésus :**➤ L'Antigène D:****Tableau XX:** la prévalence de l'antigène D.

L'antigène D	Effectif	pourcentage
D+	90	90%
D-	10	10%

**Figure 28:** la prévalence de l'antigène D.**Commentaire :**

La répartition des patients en fonction du système Rhésus a révélé la prédominance du rhésus positif avec un pourcentage de 90%.

➤ **Les autres antigènes du système Rhésus et l'Ag Kell :**

Tableau XXI: Répartition des malades selon l'antigène kell et les autres antigènes de système Rhésus.

	Effectifs	pourcentage
Cc ee K-	37	37%
cc ee K-	33	33%
CC ee K-	13	13%
Cc Ee K-	8	8%
cc Ee K-	4	4%
cc ee K+	2	2%
CC ee K+	1	1%
cc Ee K+	1	1%
cc EE K-	1	1%

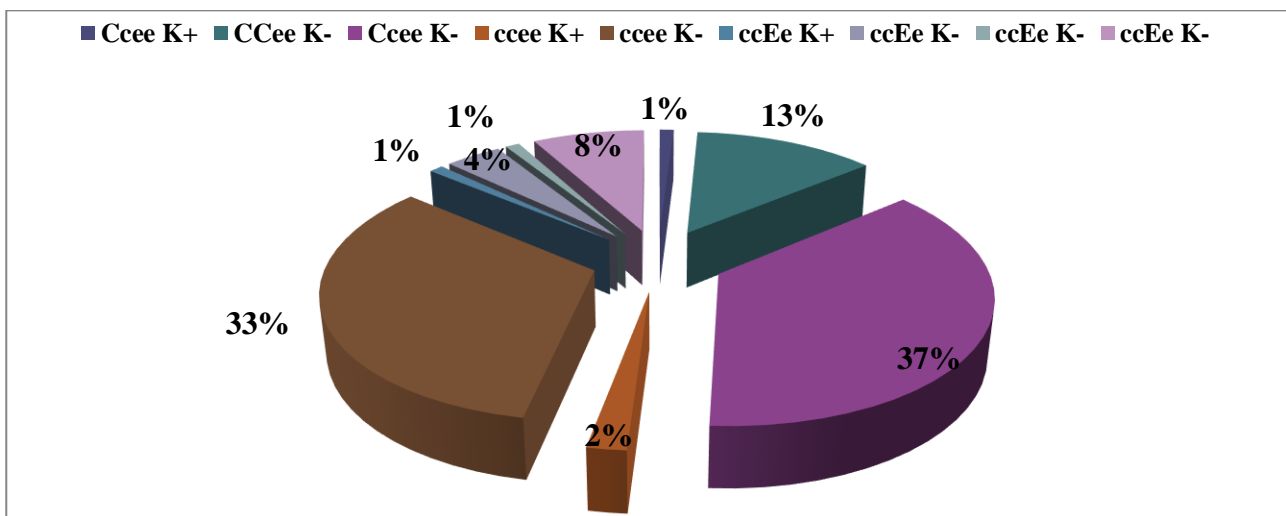


Figure 29 : Répartition des phénotypes de système Rhésus et kell.

Commentaire :

Nôtre étude a montré que le phénotype le plus dominant est : Cc ee K⁻ avec un pourcentage de 37%, suivi de phénotype homozygote ccee K⁻ soit une fréquence de 33%.

Les phénotypes rares sont: CCee K⁺, ccEE K⁻, ccEe K⁻ avec une fréquence pour chacun 1%.

III.1.4.2-Test de Coombs direct :

Tableau XXII : Répartition des cas en fonction de résultat de TCD.

	Prélèvement insuffisant	TCD	
		positif	négatif
Effectif	50	6	44
pourcentage	50%	12%	88%

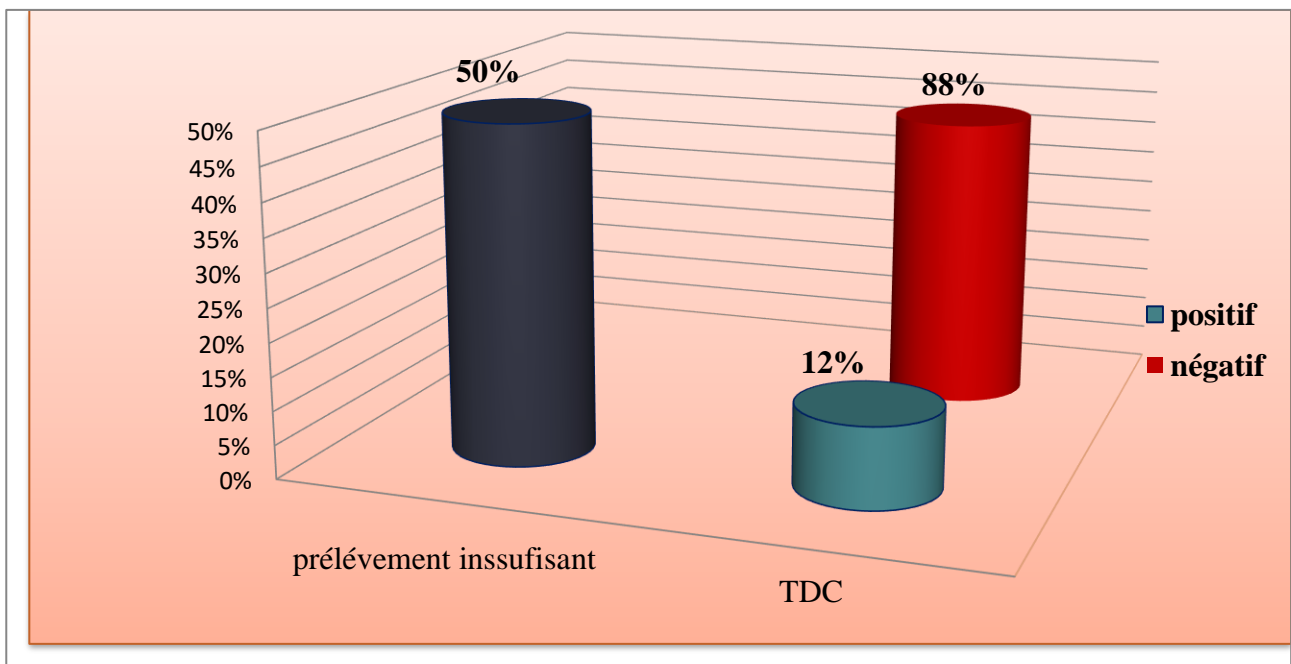


Figure 30 : Répartition des cas en fonction de résultat de TCD.

Commentaire:

Le test de Coombs direct est réalisé chez 50 patients dont 6 TCD positif (12%). Le test n'a pas pu être fait chez 50 cas vu que les prélèvements sont insuffisants.

III.1.4. 3-La recherche des agglutinines irrégulières :

a- Le dépistage :

Tableau XXIII : Répartition des malades en fonction des résultats du dépistage des anticorps anti-érythrocytaires.

	RAI+	RAI-
Totale	5	95
B Thal	4	20
Hémodialysés	1	75

Notre étude a montré que sur les 100 patients de notre population d'étude seulement 5 avaient une RAI positive (05%).

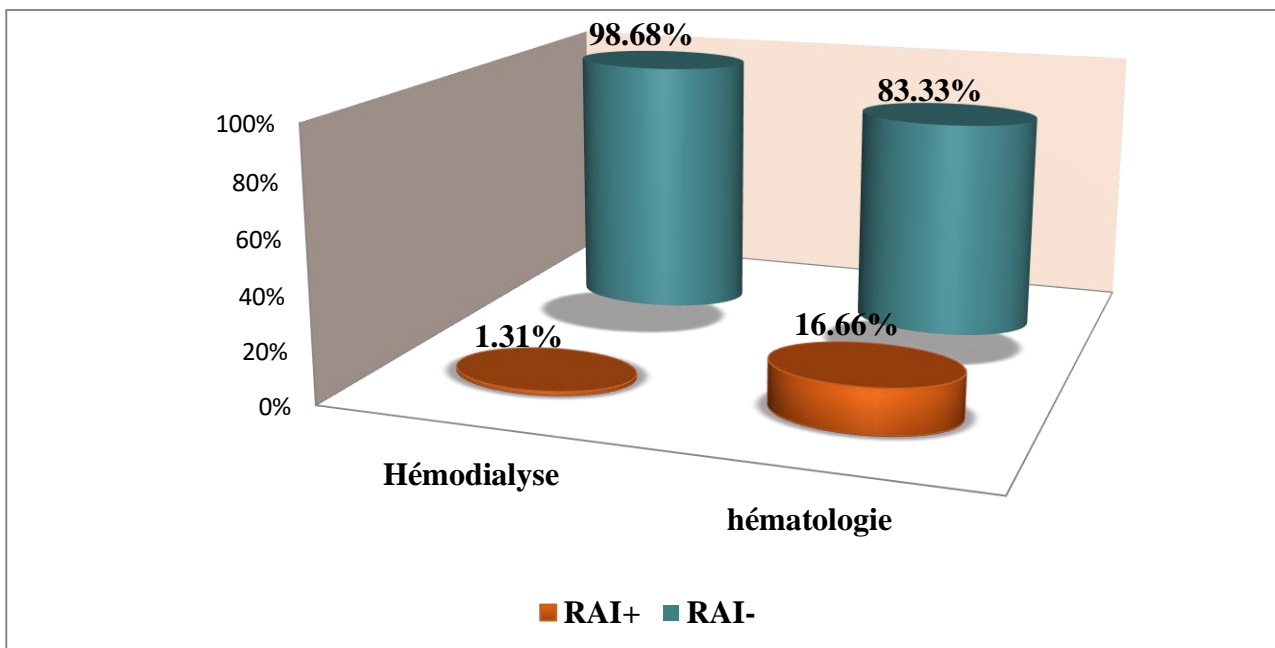


Figure 31 : Répartition des malades selon les résultats du dépistage de la RAI en fonction la pathologie.

Commentaire :

La fréquence de la RAI est de 16.66% en hématologie contre 1.31% chez les hémodialysés.

b- L'identification : les résultats obtenus ne sont qu'une probabilité, la confirmation de la spécificité de ces allo-Ac doit être faite sur un panel élargi.

Tableau XXIV: Répartition des patients en fonction de la spécificité des agglutinines identifiées.

	Effectif	Pourcentage %
Anti-D	2	40%
Anti-E	2	40%
Anti-c	1	20%

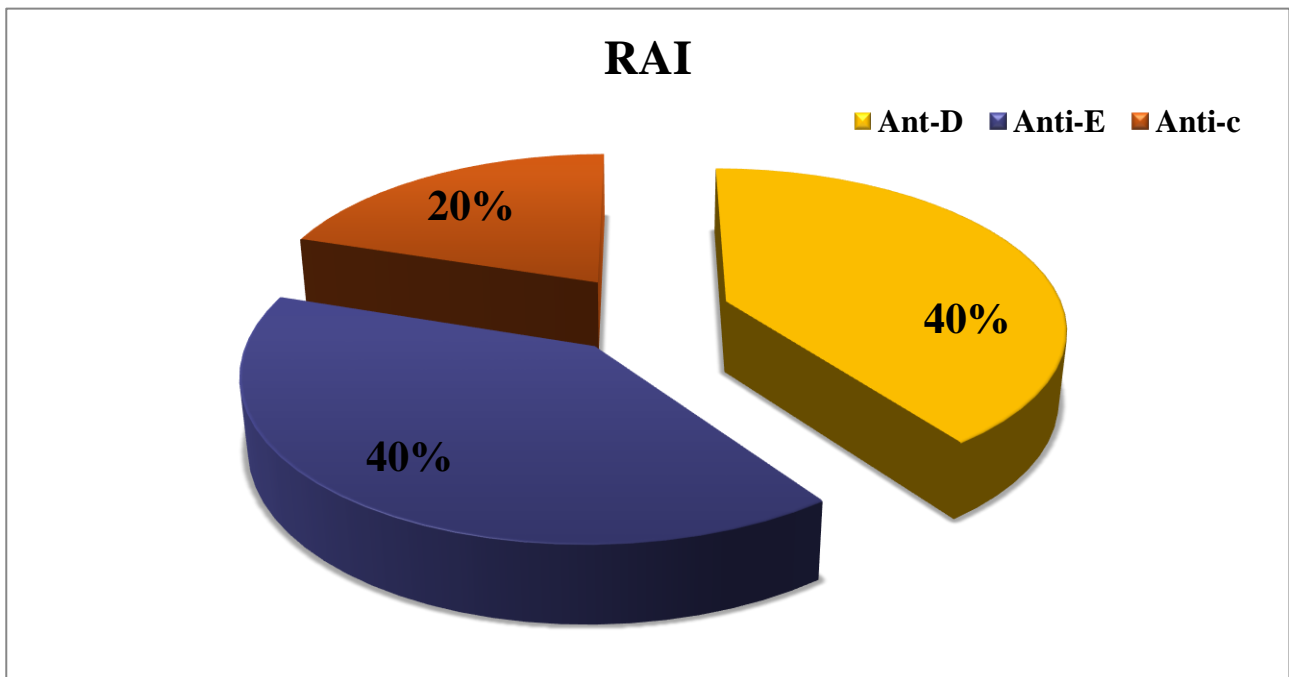


Figure 32 : Répartition des patients en fonction de leur types d'agglutinines identifiés en fonction du phénotype Rh et kell.

Commentaire :

Toutes les agglutinines dépistées appartenait au système Rhésus. Il s'agissait par ordre de fréquence des anticorps anti-E (40%), anrti D (40%) et l'anti c (20%). L'anti-D a été le seul anticorps rencontré chez les hémodialysés du service de néphrologie.

III.1.5-Evaluation des facteurs de risques d'apparition des allo-anticorps :**1- L'âge :**

	RAI +	RAI -
Effectif	5	45
Moyenne d'âge :	18 ans	27 ans
OR :		

Commentaire :**2- Sexe :**

	RAI+	RAI-
Effectif	5	95
Sexe	H : 2 F : 3	H : 54 F : 44
P		0.51 NS
OR		

Commentaire :

Il n'y a pas de différence significative pour le sexe féminin dans l'allo immunisation anti-érythrocytaire avec un $p = 0.51$.

3- Nombre de transfusion :

	RAI+	RAI -
Effectif	5	95
Moyenne de NBR de transfusion :	93 fois	25 fois
P	0.0007 S	
OR		

Commentaire :

Le nombre de transfusion sanguine est un facteur impliqué dans l'allo-immunisation P=0.0007.

4- Rythme :

	RAI+	RAI-
Effectif	5	95
Rythme moyen de transfusion	27 jr	44jr (20 malades)
Ecartype	19.5	34.5
P	< 0.0001 S	
OR		

Commentaire :

Le rythme transfusionnel chez les RAI+ était de 27 jr alors que chez les RAI- était de 44 jr, donc c'est un facteur de risque (P < 0.0001, OR=).

5- L'âge de la première transfusion :

	L'âge de la première transfusion		Entre 1 et 5ans		>5 ans	
	RAI+	RAI-	RAI+	RAI-	RAI+	RAI-
Effectif	5	95	3	17	2	78
Moyenne	12.88ans	22.16	/	/	/	/
Ecartype	14.79	19.96	16.2	28	0.5	30.806
P	0.0004S		0.05S		0.05S	
OR			0.14		6.88	

Commentaire :

La moyenne de l'âge de la première transfusion était de 12.88 ans chez les RAI+ et de 22.16 chez les RAI- (P =0.0004, OR=).

Le risque de l'allo immunisation est plus élevé pour les sujets pour lesquels l'âge de début de transfusion est plus de 5 ans (P= 0.05, OR= 6.88).

6- Délai entre la dernière transfusion et la RAI :

	RAI+	RAI-
Effectif	5	95
La moyenne	25.2jr	>1an
Ecartype	7	/
P	< 0.0001 S	
OR		

Commentaire :

Le délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI est significative (p< 0.0001 S, OR=)

7- Splénectomie :

	RAI+	RAI-
Effectif	00	05
p		0.13NS
OR		

Commentaire :

Nous n'avons pas trouvé une association significative entre la splénectomie et l'apparition des allo anticorps (p=0.13, OR=).

Tableau XXV : Les facteurs de risques d'apparition des allo-anticorps.

Paramètres étudiés :	RAI +	RAI -	P
Moyenne d'âge :	18 ans	27 ans	/
Sexe	H : 2 F : 3	H : 54 F : 41	0.51 NS
Moyenne de NBR de transfusion :	93 fois	25 fois	0.0007 S
Rythme moyen de transfusion :	27jr	20malade=44jr (75 sans rythme)	< 0.0001 S
l'âge moyen de début de transfusion	16 ans	22,16 ans	0.0004 S
entre 1 et 5 ans	3	17	0.05S/OR=0.14 IC(0.02-0.93)
>5ans	2	78	0.05S/OR=6.88 IC(1.06-44.4)
Délai entre la dernière transfusion et la RAI	25.2 jr	>1an	< 0.0001 S
TCD	TCD+ :1 TCD- :4	TCD + :5 TCD - : 40	/
Splénectomie	00	5	0.13 NS

Commentaire :

III.2- DISCUSSION :

Nous avons réalisé une descriptive de 6 mois sur 100 patients polytransfusés, afin d'évaluer la prévalence d'apparition des l'allo-anticorps anti érythrocytaires dans le système Rhésus et l'antigène Kell chez 75 patients hémodialysés et 24 patients B thalassémiques homozygotes, et d'étudier certains facteurs de risques impliqués dans l'allo-immunisation.

Les informations sur le patient et les caractéristiques cliniques sont obtenus à partir des dossiers des malades ou de patients hospitalisés.

L'immunisation anti-érythrocytaire est une complication fréquente chez nos patients polytransfusés avec une prévalence de 5%, ce taux est comparable à celui rapporté dans la littérature qui varie entre le 1% et 35%.^[41] Certaines études ont rapporté des taux plus élevés d'allo-immunisation chez les polytransfusés, comme celui fait par **M- Baby en 2010**, sur 78 malades admis dans les services d'hématologie –oncologie médicale et de néphrologie de CHU du point- G (Mali) qui a rapporté un pourcentage de 10.3% qui est 2 fois plus supérieurs de la prévalence obtenue dans notre études; cela pourrait être expliqué par la faible taille de l'échantillon ayant bénéficié de la RAI dans sa série (68 cas).^[46]

Nous avons constaté une fréquence plus élevée d'allo immunisation anti-érythrocytaire dans les B Thalassémiques que dans les IRC, soit une prévalence respectivement : 16.66% et 1.31% qu'est comparable avec la littérature dont la prévalence varie entre 4 et 47 % dans les syndromes drépanocytaires majeurs et atteint 20 % dans les syndromes thalassémiques.^{[55] [64]} De même avec l'étude faite par **Vichinsky E et al en 2014** chez des patients thalassémiques dont la fréquence de l'allo-immunisation était de 20%.^[74]

En ce qui concerne la spécificité des allo-anticorps, les résultats obtenus ne sont qu'une probabilité, la confirmation de la spécificité des ces allo anticorps doit être faite sur un panel élargi. De nombreux anticorps ont été identifiés dont toutes appartenaient au système Rhésus, au premier rang on trouve l'anti-E (40%), anti D (40%) suivi de l'anti c (20%). Cette constatation est probablement due à longue période de détectabilité des allo-anticorps de système Rhésus.^[70] Notre étude confirme les données d'une étude ougandaise portant sur 428 patients transfusés, 6,1 % des patients avaient des allo-anticorps anti-érythrocytaires. Parmi ces anticorps, 66,7 % étaient de spécificité Rhésus.^[50]

Chez les 95 polytransfusés dont la RAI est négative, le délai de la réalisation de la RAI :

- Etait < à 3 semaines pour 09 malades, cela pourrait être expliqué soit par une éventuelle absence des allo anticorps anti érythrocytaires soit par le fait que les anticorps ne sont pas encore apparus, car le moment idéal pour détecter l'apparition des anticorps est entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaines après la transfusion. [11]
- Etait > à 4 mois pour 75 patients, Cela pourrait être expliqué par la faible persistance de des anticorps dont leurs demi de vie est de 4mois, rendant sa détection difficile lors de la RAI post-transfusionnelle. [18]

Le délai entre la dernière transfusion et la réalisation de la RAI ($P < 0.0001$) est significative, il faut tenir compte du délai d'apparition des allo-Ac et leurs demi-vies. Notre résultat est cohérent avec la littérature, qui dit que: le dépistage d'allo-anticorps dépend de l'intervalle de temps entre la transfusion et la RAI post transfusionnelle. [71]

A-propos de la positivité du test de Coombs direct observée dans 6 cas dont 1 patients avec une RAI positif et 5 avec RAI négatifs ceci pourrait expliquer la nécessité de réaliser un test d'éluion et refaire la RAI sur l'éluât afin de déceler un éventuel allo-anticorps fixé sur les globules rouges.

Pour l'implication du sexe dans le risque d'apparition d'allo-anticorps, nous n'avons pas trouvé de différence d'immunisation significative entre les hommes et les femmes ($P=0.51$). Selon littérature, le taux de femmes ayant acquis un allo anticorps anti-érythrocytaire est élevé que celui des hommes sans qu'il y ait de différence statistiquement significative. Des résultats similaires ont été rapportés par **M. Baby et Al en 2010** ($P=0.6$) [46] ce qui est cohérent avec notre étude.

Dans notre série étudiée, 5sujets thalassémiques (20.8%) ont bénéficié de splénectomie, au cours de l'évolution de leurs maladies, ont une RAI négative, de ce fait nous n'avons pas trouvé une association significative entre la splénectomie et l'apparition des allo-anticorps anti-érythrocytaires ($p=0.13$). Contrairement à ce qui est admis par **Thompson et Al** qui ont constaté qu'il existait une différence significative entre la fréquence des allo-Ac chez les patients thalassémiques après splénectomie (21%) et la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les patients thalassémiques non splénectomisés (7,7%). [73] De même **Singer et al**, ont trouvé

une fréquence d'allo-immunisation significativement plus élevée chez des thalassémiques splénectomisés que chez les thalassémiques non splénectomisés (36 % contre 12,8 %, $p = 0,06$). [65]

Au sujet des autres facteurs influant sur l'allo-immunisation qui dépendent de la transfusion :

- Nous avons constaté qu'il y a une association significative entre la positivité de la RAI et l'âge de début de transfusion avec un moyenne de 16 ans chez les RAI positif et 22.16 ans chez les RAI négatif soit $P=0.0004$. De plus, 60% des sujets RAI + avaient une tranche d'âge du début de transfusion entre 1 et 5 ans (B thalassémiques), alors que les 2 autres patients avaient des âge de 28 et 30 ans ceci a fait augmenté l'âge moyen de la transfusion. Cependant, nous avons constaté que le risque de l'allo immunisation est plus élevé pour les sujets pour lesquels l'âge du début de la transfusion est plus de 5 ans ($P=0.05$ et $OR=6.88$).

Dans la littérature, La fréquence de l'allo-immunisation paraît diminuer lorsque le traitement transfusionnel débute tôt dans l'enfance. Plusieurs hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer ces constatations : [44][45]

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

Dans une étude réalisée aux États-Unis, 29 % des enfants drépanocytaires transfusés ont développé des allo-anticorps versus 47 % des adultes drépanocytaires. [2] De même, **Hmida et al**, ont rapporté des fréquences d'allo-immunisation significativement plus élevées chez des drépanocytaires âgés entre cinq et dix ans par rapport à ceux de moins de cinq ans ($p = 0,009$). [27] Cependant, certaines études n'ont pas trouvé de relation significative entre l'âge de début de la transfusion et l'allo immunisation. [52]

Les transfusions itératives exposent les patients à des risques potentiels d'allo-immunisation multiples. Notre étude confirme cette hypothèse avec un $p=0.0007$. Il est à noter que l'utilisation de l'érythropoïétine pour les patients hémodialysés de néphrologie a réduit les recours à la transfusion sanguine qui n'a pas dépassé les 20 fois. Tandis que, chez les hémoglobinopathies la transfusion est faite jusqu'à plus de 200 fois vu les chiffres bas d'hémoglobine. **Pinto et al** ont rapporté que le risque de développer un allo-anticorps anti-érythrocytaire est 16 fois plus élevé chez les patients ayant reçu plus de 10 transfusions sanguines. [53] D'après **Sarnaik et al**, pour les patients déjà

immunisés, le risque de développer un autre anticorps est multiplié par 3,5 %.^[68] D'autres auteurs suggèrent que le risque de développer un Ac soit génétiquement déterminé et serait lié au profil de bons répondeurs des patients.^[52] En effet, une étude rétrospective réalisée par **Higgins et al** sur 13255 polytransfusés avec au moins 25 unités, 4% seulement ont développés une allo immunisation, donc ils sont rapportés que l'allo-immunisation chez les patients transfusés dépend faiblement du nombre de transfusions.^[52] Ces auteurs considèrent que les patients ayant développé au moins un allo-anticorps sont de bons répondeurs.

La capacité de s'immuniser dépend non seulement au nombre de transfusion, mais aussi au rythme transfusionnelle. Nous avons constaté que les patients immunisés avaient un rythme de transfusion de 27 jours contre 44 jours chez les patients non immunisés. Cette différence est significative ($p= 0.0001$).

CONCLUSION

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire, sa surveillance et sa prévention restent un problème d'actualité qui concerne l'ensemble des polytransfusés car elle demeure une préoccupation première au regard de ses conséquences cliniques. Une meilleure définition de sujets à risque pourrait permettre de définir des protocoles transfusionnels adaptés en termes de phénocompatibilité pour prévenir certaines situations d'impasse transfusionnelle.

La recherche d'agglutinines irrégulières doit se faire systématiquement avant chaque transfusion sanguine, et la sélection de concentrés de globules rouges phénotypés dans les systèmes Rhésus/Kell augmente systématiquement la sécurité immunologique chez les polytransfusés.

RECOMMENDATIONS

Recommandations :

L'acte transfusionnel repose sur la stricte application de mesures de sécurité immunologique qui écartent la survenue d'accidents aigus dès lors qu'ils peuvent être prévenus (comme la compatibilité ABO pour les concentrés de globules rouges et de plasma), et préviennent la survenue d'accidents et d'incidents retardés. La prise en compte des mesures de sécurité immunologique visent aussi à assurer l'efficacité de la transfusion (en évitant l'inefficacité transfusionnelle par destruction des hématies ou des plaquettes transfusées). La compatibilité immunologique « parfaite » est impossible dès lors que les cellules transfusées exposent plusieurs centaines de variants moléculaires antigéniques.

La délivrance d'un PSL exige toujours ou nécessite selon les cas les examens suivants :

- ❖ un groupage ABO valide, reposant sur une double détermination réalisée sur deux prélèvements différents, Tout résultat ambigu, discordant ou incohérent avec les données antérieures impose des investigations complémentaires avant de rendre le résultat.
- ❖ un groupage RH:1 doit toujours être associé au groupage ABO, recherchant la présence de l'Ag D détectable par un réactif « anti-D » monoclonal.
- ❖ un phénotypage RH-Kell1 qui consiste à rechercher les 4 autres Ag principaux du système RH et l'antigène Kell1 du système Kell à l'aide d'Ac monoclonaux.
- ❖ la RAI qui doit être réalisée à l'aide d'une technique indirecte à l'antiglobuline (test de Coombs indirect), sa durée légale de validation est de 3jours mais ce qui serait recommandé une durée de validation de ^[11] :
 - 24H si transfusion <3 semaines.
 - 72H si le patient a eu une transfusion il y a plus de 3 semaines et moins de 6 mois.
 - 3 semaines si pas de transfusion ou antécédents obstétricaux depuis moins de 6 mois.

En situation post-transfusionnelle, le médecin prescrit une RAI qui sera effectuée de préférence entre la 3^{ème} et 5^{ème} semaine ^[11], car il s'agit du moment idéal pour détecter l'apparition des anticorps. En effet le taux plasmatique peut chuter jusqu'à devenir indétectable dans les semaines qui suivent, avec un maximum de 04 mois.

Chez les patients ayant une immunisation connue ou les polytransfusés itératifs on ajoutera :

- ❖ un phénotypage étendu [FY, JK, MNS] qui consiste à rechercher, en routine, 6 Ag (FY:1, FY:2, JK:1, JK:2, MNS:3 et MNS:4) à l'aide des Ac correspondants.
- ❖ une épreuve de compatibilité au laboratoire avant transfusion, qui consiste à tester les hématies sélectionnées vis-à-vis du sérum ou du plasma du patient. Elle est indiquée chez les patients ayant ou ayant eu une RAI positive et chez certains polytransfusés comme les patients drépanocytaires. ^[47]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références

- 1) **AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé): 2002-** Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. *Transfus Clin Biol*, p: 322-332.
- 2) **Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V : 2002.** Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*;42:37-43.
- 3) **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : 2002-** Transfusions de plaquettes: produits, indications.
- 4) **Aireche H : 1987-** Polymorphisme érythrocytaire dans la population algérienne. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales (Pharmacie), INESM (Institut National de l'Éducation en Sciences Médicales), Alger.
- 5) **Anand A, Gray Es, Broun T, Clewley JP, Cohen BJ : 1987-** Human parvovirus infection in pregnancy and hyap fetailis .*N.eng .J .Med*, p : 316,183-6.
- 6) **AVENT et REID: 2000-** Rh blood group system : common allèles of RH loci. *Blood*, p 95: 375. (http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgmut/rh_common.htm).
- 7) **Ben Amor N, Louati H, Khemekhem A, Dhieb H, Rekik M, Mdhaffar 2012.** Immunisation anti-érythrocytaire dans les hémoglobinopathies : à propos de 84 cas. *Transfus Clin Biol*;19:345-52.
- 8) **BERGAENTZLE Pauline : 2010-** Le génotypage foetal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus, p 16-17. Mémoire de fin d'étude.
- 9) **BERNARD J, LEVY JP, VARET B, CLAUVEL JP, RAIN JB, SULTAN Y : 1996-** Groupes sanguins érythrocytaires. In : *Abrégé d'Hématologie*, Masson(Paris), p : 54 – 8.

- 10) B.-N. Pham P.-Y. Le Pennec et P. Rouger : 2012-**Transfusion clinique et biologique, 2012-12-01, Volume 19, Numéro 6, P 321-332.
- 11) Boubacar Sow : 1990-**enquête préliminaire sur l'allo-immunisation post transfusionnelle anti-érythrocytaire a BAMAKO, mémoire de fin d'études, p 47.
- 12) Cagnard JP : 1980-**La transfusion sanguine au service de la santé. Paris, p:32.
- 13) Cahier de Formation Bioforma : 2002-** Immuno-hématologie et groupes sanguins, p 107-164.
- 14) CARTRON JP : 1993-**Les groupes sanguins. In : Traité d'immunologie, Flammarion, Médecine- sciences (Paris), p : 187-238.
- 15) C. Chabert, J.-L. Renier, P. Quillet, H. Beaufine-Ducrocq : 1997-** Comparaison de six protocoles de traitement enzymatique des panels d'hématies pour la recherche d'agglutinines irrégulières, p 610.
- 16) Chassaigne M : 1984-** Transfusion pratique. Paris: Doin, p:341.
- 17) Circulaire DGS/DH/AFS n°97-57 :31.01.1997-**relative à la transfusion autologue.
- 18) Corinne Chabrières : 2005-** Recherche des anticorps anti érythrocytaires, p 49.
- 19) Daniels G, Poole J, De Silva M, Callaghan T, MacLennan S, Smith N: 2002-**The clinical significance of blood group antibodies. Transfus Med, p : 287–95.
- 20) Dan V, Hazoumé FA, Koumakpai S, Latoundji S, Ayivi B : 1992-**Problèmes transfusionnels dans le service de Pédiatrie et Génétique médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Publications médicales Africaines, p : 122:27-34.
- 21) Dominique Rigala, Francis Meyera, Elisabeth Mayranda, Françoise Dupraza : 2008-** Les allo-immunisation fœto-maternels anti érythrocytaires, p 54. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2008 - N°402.
- 22) Dr F. MEYER : 2013-** accidents transfusionnelles, p 5-33.

- 23) **Emmanuel Je : 1996**-Transfusion in economically restricted countries. Africa Health, p : 18: 10-1.
- 24) **Flammarion : 1991**- aide-mémoire de transfusion, p 196-197.
- 25) **G.Andreu, JM Boiron, O Garraud, JJ Lefrère : 2008**-Transfusion sanguine : débats d'actualité 2008 Hématologie, p : 14 (1) : 65-89.
- 26) **GENETET B, ANDREU G, BIDET JM : 1984**-Groupes sanguins. In : Aide mémoire de transfusion, Flammarion Medecine-sciences (Paris), p : 147-57.
- 27) **Hmida S, Mojaat N, Maamar M, Bejaoui M, Mediouni M, Boukef K ; 1994**. Red cell alloantibodies in patients with haemoglobinopathies. Nouv Rev Fr Hematol; 36:363–6.
- 28) <https://www.didier-pol.net/01ant06c.htm>.
- 29) <https://www.didier-pol.net/01natc.htm>.
- 30) <https://www.googl.dz/système ABO>.
- 31) <https://www.google.dz/système rhésus>.
- 32) http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/colle_biologique.
- 33) <http://www.toutsurlatransfusion.com/index.php>: article sur la Surveillance du malade 2016.
- 34) <http://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion/histoire-de-la-transfusion-de-sang.php>.
- 35) **J. Brostoff : 1991**-Immunologie clinique, Ed De Boeck Université.
- 36) **J. Chiaroni, V. Ferrera, I. Dettori, F. Roubinet : 2005**-Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie 2005:1-41 [Article 13-000-R-50].
- 37) **J.-J Lefrère, P.Rouger : 2009**-ABREGES : Pratiques nouvelles de la transfusion sanguine. Elsevier Masson 3ème édition, p : 6, 37, 9-12.
- 38) **JY Muller : 2011**- Transfusion sanguine : Produits sanguins labiles. Elsevier Masson SAS, Encyclopédie Médico-Chirurgicale 13-054-A-10.
- 39) **J.-Y. Py : 2003**-Risques infectieux et immunologiques de la transfusion érythrocytaire, p 569.

- 40) Kaptué L : 1995-**Contrôle du risque dans la transfusion. TB et VI H, p 3: 18-9.
- 41) Klein HG, Anstee DJ. Mollison's : 2005-**blood transfusion in clinical medicine. 11th ed
Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.
- 42) Laura Dean : 2005-**Blood Groups and Red Cell Antigens, Bethesda (MD 20892-6510):
National Center for Biotechnology Information (US).
- 43) Maléwé K : 2005-**Allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle chez les
drépanocytaires majeurs : étude primaire. Thèse, Med Abidjan, UFR des sciences médicales
.no 1249.
- 44) Michail-Merianou V, Pamphili-Panousopoulou L, Piperi-Lowes L, Pelegrinis E,
Karaklis A1987.** Alloimmunization to red cell antigens in thalassemia: comparative study
of usual versus better-match transfusion programmes. Vox Sang;52:95–8.
- 45) Mizon P, Cossement C, Mannessier L, Caulier MT, Rose C, Goudemand J : 1996.**
Hémolyse grave par association d'allo- et d'autoanticorps anti-érythrocytaires chez un
patient thalassémique. Transfus Clin Biol;3:257–61
- 46) M. Baby, et AL : 2010-**Fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les malades
Polytransfusés au centre hospitalo-universitaire du Point G, Bamako, Mali. (Elsevier
Masson SAS).
- 47) Ministère de la santé : 1994-**Décret n094-340/Pres/M S portant réglementation de la
transfusion sanguine au BurkinaFaso. Ouagadougou, p : 3.
- 48) M. Ouchari, S. Jemni Yacoub et autres: 2013.**
- 49) Ministrère de la santé. Arrêté du 26 avril 2002.** Bonne exécution des actes de biologie
médicale. JORF 2002 [édition numéro 104, 04 mai 2002].
- 50) Natukunda B, Schonewille H, Ndugwa C, Brand A: 2010.** Rad blood cell
alloimmunisation in sickle cell disease patients in Uganda. Transfusion;50:20–5.

- 51) O. Atoufa, C. Bricka, N. Benseffaja, S. Ouadghiria,, H. El Annaz ,M. Essakallia : 2013**
Recherche des anticorps anti-érythrocytaire en milieu hospitalier : à propos de 2027 patients marocains , p 241.
- 52) Pahuja S, Pujani M, Gupta SK, Chandra L, Jain M : 2010.** Alloimmunization and red cell autoimmunization in multitransfused thalassemics of Indian origin. Hematology;15:174–7.
- 53) Pinto PC, Braga JA, Santos AM : 2011.** Risk factors for alloimmunization in patients with sickle cell anemia. Rev Assoc Med Bras 2;57:668–71.
- 54) P.-Y. LE PENNEC, A.-M. TISSIER, F. NOIZAT-PIRENNE, Ph. ROUGER : 1996-**
Les accidents immuno-hémolytiques transfusionnels. II-Bases physiopathologiques et diagnostic, p 151-153.
- 55) PattenE, Patel S, SotoB,GayleR : 1989.** Transfusionmanagement of patientswith sickle cell disease: sickle cell disease. Ann N Y Acad Sci;565:446–8.
- 56) P.-Y. LE PENNEC, A.-M. TISSIER, F. NOIZAT-PIRENNE, Ph. ROUGER : 1996-**Les accidents immuno-hématologiques transfusionnels. IV-Analyse, risques et prévention. Tranfusion Clinique et Biologique, p 82.86.
- 57) RACE RR, SANGER : 1970-**Les groupes sanguins chez l’homme. Masson et Cie (Paris), p 262-81, 344- 54.
- 58) RAMDAOUI MOURAD, YAHIAOUI HOCINE : 2011-**Qualification biologique du don de sang, mémoire de fin d’étude en pharmacie, p 33-39.
- 59) R. Courbila, F. Chenusa, H. Julienb, P. Ruyer-Dumontiera, O. Garrauda : 2008-**Guide de partenariat pour le bon déroulement d’une collecte de sang .Transfusion Clinique et Biologique. Volume 15, Issue 4, Septembre 2008, Pages160–167.
- 60) REVIRON J et REVIRON M : 1984-**Les groupes sanguins érythrocytaires humains. Encycl- Med- Chir. (Paris, France), sang 13000M50, 11-1984, 8p. Tome 1.
- 61) Rouger P, Salmon C : 1981.** La pratique des allo- et auto-anticorps anti- érythrocytes. Paris: Masson.

- 62) Roselyne L'Italien : 2008-immuno-hématologie p 74.**
- 63) ROUGER (P.) :1990-Immuno hématologie érythrocytaire approfondie : les applications**
Formation continue : UV5, INTS, Paris, p4-40.
- 64) Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C : 1990.** Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang*;58:50–5.
- 65) Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP : 2001.** Alloimmunisation and erythrocyte autoimmunization in transfusiondependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood*;96:3369–73.
- 66) Southcott MJ, Tanner MJ, Anstee DJ, 1999-**The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood* ; 93:4425–35.
- 67) Suto Y, Ishikawa Y, Hyodo H, Uchikawa M, Juji T: 2000-**Gene organization and rearrangements at the human Rhesus blood group locus revealed by fiber-FISH analysis. *Hum Genet* ; 106:164–71.
- 68) Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM : 1986.** The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. *Transfusion*;26:249–52.
- 69) Sylvestre R, Benbunan N, Brossard Y et al : 1981-**Transfusion sanguine. Paris: Masson, p : 251.
- 70) Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM: 2000.** RBC antibody persistence. *Transfusion*;40:1127–31.
- 71) Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A : 2006.** Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*;46:250–6.
- 72) Tazerout M, Galinier Y :** Les clés de l'Hémovigilance ; Manuel d'aide à la formation en transfusion sanguine, coordination régionale d'Hémovigilance, Toulouse/France.
- 73) Thompson et Al: 2011-** Red cell allo-immunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol*, p;153:121–8.
- 74) Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al : 2014.**CDC Thalassemia Investigators. Transfusion complications in thalassemia.

- 75) Wagner FF, Flegel WA : 2000-RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. Blood ; 95:3662–8.**
- 76) Wagner FF, Frohmajer A, Flegel WA : 2001-RHD positive haplotypes in D negative Europeans. BMC Genet p;2:10.**
- 77) Wagner FF, Gassner C, Muller TH, Schonitzer D, Schunter F, Flegel WA : 1999-Molecular basis of weak D phenotypes. Blood,p :93:385–93.**
- 78) YAMAMOTO et al : 1995-ABO blood group system : common alleles of ABO locus. Glycobiology, p , 5 : 51. (http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgm/abo_common.htm).**
- 79) Zalpuri et AL : 2011-Red-blood-cell allo-immunization and number of red-blood-cell transfusions. Vox Sang, p;102:144–9.**

ANNEXES

I/ Fiche de renseignements pour la
Recherche d'Agglutinines Irrégulières chez les hémodialysés

Date :
 Nom : Prénom ; Age :
 Médecin traitant :
 Service :
 Groupage Sanguin : Rhésus : Phénotype :
 Recherche d'Agglutinines Irrégulières ultérieures :

Antécédents Transfusionnels :

* Transfusion oui /_ / non /_ /
 * Sang phénotypé : oui /_ / non /_ /
 * Réaction transfusionnelle oui /_ / non /_ /

Type.....

Antécédents Gynéco-obstétricaux :

Conjoint :

Nom Prénom :
 Groupage Sanguin : Rhésus : Phénotype :

Nombres des grossesses:

Anémies hémolytiques du NNés

Renseignements concernant l'IRC

II/ Fiche de renseignements pour
Recherche d'Agglutinines Irrégulières chez les béta thalassémies

Date :

Nom :

Prénom ;

Age (date de naissance) :

Médecin traitant :

Service :

Groupage Sanguin :

Rhésus :

Phénotype :

Pathologie :

Antécédents Transfusionnels

	Date	CG standard	CG phénotype	Réaction transfusionnelle/ type	Taux Hb avant / après
1ere transfusion					

Recherche d'Agglutinines Irrégulière ultérieures / résultats :

Splénectomie :

oui

non

ZENAINI HIND

Zenaini_hind@yahoo.com

SAIDANI AMIRA

Saidani-mira@gmail.com

Résumé :

La mise en évidence des agglutinines irrégulières chez les polytransfusés dans le système Rhésus et Kell et l'étude de certains facteurs impliqués dans l'allo-immunisation constitue l'objectif de notre étude. C'est une étude descriptive conduite sur une période de six mois, elle a porté sur 100 patients polytransfusés répartis en 24 B thalassémiques du service d'hématologie CAC et 75 hémodialysés de l'unité d'hémodialyse du CHU Blida et EPH khmis. Chez lesquels on a fait les tests suivants : groupage ABO/Rh1, phénotypage Rh/Kell1, Test de coombs direct et la RAI.

La fréquence de l'allo immunisation dans notre population est de 5%, cette fréquence est comparable a celle rapporté dans la littérature. L'étude des facteurs influant sur l'allo-immunisation nous a donné une implication du nombre de transfusion ($p= 0.0007$), du rythme transfusionnel ($p< 0.0001$), du délai de la réalisation de la RAI ($p< 0.0001$) et de l'âge de début de la transfusion ($p= 0.0004$), des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs. Cependant, concernant les autres facteurs, les résultats étaient contradictoires.

Dans notre étude aucune relation significative n'a été trouvée entre le sexe ($p=0.51$), la splénectomie ($p=0.13$) et l'immunisation.

Afin d'augmenter la sécurité immunologique chez les polytransfusés, une recherche d'agglutinines irrégulières doit être prescrite systématiquement. Les facteurs influant l'apparition de ces allo-Ac restent multiples et concernent aussi bien le patient que le produit sanguin transfusé.

Mots clés : RAI, Agglutinines irrégulières, Allo-immunisation, Polytransfusés, Facteurs impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

Abstract :

The detection of irregular agglutinins in the polytransfused in the Rhesus and Kell system and the study of certain factors involved in alloimmunization constitute the objective of our study. It is a descriptive study conducted over a period of six months and covered 100 polytransfused patients distributed in 24 B thalassemic of the CAC hematology department and 75 hemodialysis of the hemodialysis unit of Blida UHC and khmis hospital center. In which the following tests were carried out: ABO / Rh1 grouping, Rh / Kell1 phenotyping, Direct coomb test and RAI.

The frequency of allo immunization in our population is 5%, this frequency is comparable to that reported in the literature. The study of the factors influencing alloimmunization gave us an implication of transfusion number ($p = 0.0007$), transfusion rhythm ($p< 0.0001$), alloantibodies screening realization time ($p< 0.0001$) and the age at onset of transfusion ($p = 0.0004$), Similar results have been reported by other authors. However, for the other factors, the results were contradictory.

In our study no significant relationship was found between sex ($p = 0.51$), splenectomy ($p = 0.13$) and immunization.

In order to increase immunological safety in polytransfused patients, a search for irregular agglutinins should be prescribed systematically. The factors influencing the appearance of these allo-Ac remain multiple and concern both the patient and the blood product transfused.

Key words: RIA, Irregular agglutinins, Alloimmunization, Polytransfused, Factors involved in anti-erythrocytic alloimmunization.