



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

THESE

**Etude de l'incompatibilité fœto-maternelle chez les femmes
enceintes au CSRéf de la commune VI du District de Bamako**

Présentée et soutenue publiquement le 19 / 07 / 2024 devant la faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie par

Mlle Sita DIALLO

Pour obtenir le grade de :

Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury

Président : **Mr Boubacar MAIGA, Maître de Conférences**

Membres : **Mr Sidy BANE, Maître-Assistant**

Mr Minkoro FOMBA, Médecin

Co-Directeur : **Mr Hama DIALLO, Maître-Assistant**

Directeur : **Mr Soumana Oumar TRAORE, Maître de Conférences
Agrégé**

DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail :

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. Louange à Allah, Seigneur de l'univers. Maître du Jour et de la rétribution.

Au Prophète Mohamed (Paix et Salut sur Lui).

A mon Défunt Père : Souleymane DIALLO

Homme de valeur et de principe, tu t'es toujours battu corps et âme pour la réussite de tes enfants. Toi qui n'as jamais su faire de différences entre tes enfants et les autres. L'honneur, la dignité, la morale, la modestie et le travail bien fait sont des valeurs que tu as toujours prônées et que tu nous as enseigné. Tu as toujours cru en moi ; Comme j'aimerais tant que tu sois avec nous pour voir l'accomplissement de tes efforts consentis mais DIEU en a décidé autrement. C'est à toi que je penserai en lisant mon serment.

Qu'Allah t'accorde le repos éternel. AMINE

A ma mère : Safiatou SOGODOGO

Je remercie Allah de t'avoir pour mère. Femme de principe et de caractère, tu m'as porté avant le monde et tu continues de le faire. Certes le chemin a été long mais tu as toujours été là pour moi. Ceci est le fruit de ton éducation, de tes sacrifices, tes conseils, tes bénédictions permanentes et ton amour inconditionnel. Que Dieu te prête longue vie dans la santé afin que tu puisses savourer avec nous les fruits de tes sacrifices.

A mes autres Mamans :

Feue Mariam DIALLO : Certes je n'ai pas eu la chance de te connaître mais, à travers la famille, je retiens que tu étais une femme de valeur. Repose en Paix !

Adiaratou SANGARE : Ma seconde mère. Merci pour ton soutien, ton affection, tes bénédictions et tes encouragements. Que Dieu te donne longue vie.

A mon frère Dr Yssouf DIALLO et sa femme Ramata NADIO :

Ce travail est l'occasion pour moi de vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour tous ce que vous avez fait pour moi tout au long de ce parcours. Pas un seul jour, je ne me suis senti de trop chez vous. Qu'Allah vous prête longue vie et vous récompense au centuple pour tous ces bienfaits.

A mes Frères et Sœurs : **Amidou, Diakaridia, Aboubacar, Moussa, Seydou, Daouda, Issa, Abdoulaye, Souleymane, Kassim, Ismaël, Bakary ; Fatimata, Mariam, Fatoumata, Salimata et Oumou.**

Ce travail est aussi le vôtre ; si je suis là aujourd'hui c'est grâce à vos encouragements, vos soutiens inébranlables et vos conseils. Je remercie Allah d'avoir des frères comme vous. Chacun de vous à sa manière a contribué à l'accomplissement de ce travail. Soyez fiers de vous.

A mon frère : Feu Adama DIALLO

Je me souviendrai toujours de toi comme de l'homme généreux et sociable que tu étais. Tu as été comme un second père pour moi. Je ne te remercierai jamais assez pour tes conseils, ton soutien et tes bénédictions permanentes. Qu'Allah t'accorde le repos éternel. AMINE

A mon jeune frère **Yacouba :** Tu resteras à jamais dans mon cœur

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

A mes autres sœurs : **Kadiatou Koné, Fatoumata Koné et Adiaratou Coulibaly**

A mes tous mes neveux et nièces : **Kassoum, Salia, Oumar, ...**

REMERCIEMENTS

Au terme de cette stimulante et passionnante aventure doctorale, je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail et en particulier :

A mes deux pays la Côte d'Ivoire et le Mali.

A Tantie **Fily Diarra** et sa famille de Bouaké :

Merci pour ton attention indéfectible, tes encouragements, tes conseils et ton soutien depuis toujours. Vous faites partie de la base de cette réussite ; Qu'Allah vous protège et vous prête longue vie.

A mes amis : **Adama Coumaré et Bintou Dolo**

Les amis sont durs à trouver, difficile à quitter et impossible à oublier. Merci à vous d'avoir toujours été présents à mes côtés. Vive l'Amitié !

A mes chers maitres et formateurs du CSRéf CVI du District de Bamako :

Merci pour l'enseignement prodigués et la disponibilité constante dont vous avez faire preuve dans l'élaboration de cette thèse.

A tous les médecins, internes et externes de la maternité du CSRéf CVI :

Vous avez rendu mon séjour au service très agréable et enrichissant, merci pour vos soutiens et pour ces moments inoubliables passés ensemble. La lutte continue !

Aux sages-femmes du CSRéf CVI : **Mme Korotimi Keita, Mme Traoré Djénébou Koné, Mme Diarra Aliman Doumbia :**

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

Merci pour la disponibilité et la qualité de la collaboration.

Au chef du laboratoire du CSRéf CVI **Mr Coulibaly**

y et à toute son équipe :

Merci pour la disponibilité et l'effort consentis pour la récolte des données.

A tout le personnel du CNTS du District de Bamako.

Mes remerciements à **Dr Minkoro Fomba, Dr Roméo Zounennise Hounnadé**
et **Dr Adama Traoré :**

Qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

A mon très cher Oumar Ly :

J'ai compris avec toi qu'un mot pouvait gratifier et rassurer, bien plus qu'un discours parfois. Qu'un regard pouvait redonner confiance et encourager.

Merci pour tout.

HOMMAGES

AUX

MEMBRES DU JURY

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :

Professeur Boubacar Maïga

- Titulaire d'un PhD ;
- Maître de conférences en immunologie ;
- Médecin chercheur au MRTC ;
- Modérateur de PROMED Francophone pour les maladies infectieuses.

Cher Maître ;

Notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements pour avoir accepté de présider ce travail. Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce sujet de thèse.

Votre calme, votre humilité et votre patience font de vous un sage. Veuillez accepter toute notre reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Docteur Sidy Bane

- Master en Immunologie et infectiologie ;
- DES en Biologie clinique ;
- PhD en Immunologie ;
- Maître assistant à la FMOS ;
- Chef d'unité de laboratoire de virologie ICER Mali.

Cher Maître ;

Nous sommes flattés de vous avoir comme juge de ce travail. Vos critiques et vos suggestions ont largement contribué à renforcer la qualité de ce travail. Votre rigueur scientifique, votre dévouement et votre disponibilité malgré vos multiples occupations font de vous un maître respecté et admiré. Recevez ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Docteur Minkoro Fomba

- Médecin spécialiste en Immunohématologie et Transfusion ;
- Attaché de recherche au CNTS ;
- Chef de département préparation et distribution des produits sanguins labiles ;
- Responsable d'hémovigilance au CNTS ;
- Point focal « une seule santé ».

Cher Maître ;

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant d'être juge de ce travail. Votre façon particulière d'établir un rapport fondamentalement basé sur l'humanité et votre amour en la religion font de vous un homme exceptionnel. Que votre sérieux, vos précieuses recommandations, vos compétences et votre rigueur dans le travail soient pour nous un exemple à suivre. Tout au long de ce travail, nous avons été touchés par les qualités exceptionnelles que recouvre votre personnalité. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR :

Docteur Hama Diallo

- Maître-Assistant en Immunologie FMOS
- Docteur en Médecine générale
- Master en Immunologie et infection à l'UCAD
- PhD en Immunologie et Vaccinologie
- Chef du département Santé au SE-HCNLS

Cher Maître,

Malgré vos occupations, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de suivre ce modeste travail.

La ponctualité et la rigueur scientifique qui vous caractérisent ont forgé notre admiration.

Recevez ici cher Maître nos considérations les plus distinguées.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Soumana Oumar Traoré

- Professeur agrégé en Gynécologie Obstétrique à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CSRéf CV ;
- Certifié en programme GESTA International (PGI) de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada.

Cher Maître ;

L'assiduité, la rigueur scientifique, votre respect des vertus sociales font de vous un grand maître aimé et admiré de tous.

Vos critiques et conseils ont permis d'améliorer la qualité scientifique de ce document.

Vous nous faites honneur en acceptant de diriger ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre profonde admiration

LISTE DES SIGLES

ET

ABREVIATIONS

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Sigles/Abréviation	Définition
Ac	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AFP	Anasarque foetoplacentaire
Ag	Antigène
AIFM	Allo-immunisation fœto-maternelle
CGR	Concentré de globule rouge
CMH	Complexe majeure d'histocompatibilité
CNGOF	Collège national des gynécologues obstétriciens français
CNRGS	Centre national de référence des groupes sanguins
CNTS	Centre national de transfusion sanguine
CPN	Consultation prénatale
CSRéf CVI	Centre de santé de référence de la commune VI
ERCF	Enregistrement du rythme cardiaque fœtal
ESTIU	Exsanguino-transfusion in-utéro
FCS	Fausse couche spontanée
FMOS	Faculté de médecine et d'odontostomatologie
GEU	Grossesse extra-utérine
GO	Gynécologue obstétricien
GR	Globules rouges
GRF	Globule rouge fœtal
GS	Groupe sanguin
Hb	Hémoglobine
HbA	Hémoglobine adulte
HbF	Hémoglobine fœtale
HFM	Hémorragie fœto-maternelle
IFM	Incompatibilité fœto-maternelle
IFME	Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire
Ig	Immunoglobuline
IM	Intramusculaire
IMG	Interruption médicale de grossesse
IV	Intraveineuse
JK	Groupe Kidd
MFIU	Mort fœtale in-utéro

MHNN	Maladie hémolytique du nouveau-né
MoM	Multiple de la moyenne
Nné	Nouveau-né
PCR	Polymérisation en chaîne
PNP	Politiques, normes et procédures en santé
PSL	“Produits sanguins labiles
PSV-ACM	Pic systolique de vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
Rh	Groupe Rhésus
Rh : -1	Rhésus négatif
Rh :1	Rhésus positif
RIP	Réponse immunologique primaire
RIS	Réponse immunologique secondaire
SA	Semaine d'aménorrhée
TDA	Test direct à l'anti globuline
TIA	Test indirect à l'anti globuline
TIU	Transfusion in-utéro
TK	Test de Kleihauer

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

Tableau I: Principales caractéristiques des réponses primaires et secondaires...	38
Tableau II: phénotypes et génétiques possibles du système sérique et leur fréquence en Europe et au Mali.....	40
Tableau III: Récapitulatif des phénotypes selon Fisher et Race	41
Tableau IV: Fréquence des haplotypes RH en fonction de l’origine géographique selon Rosenfield	42
Tableau V: Fréquences des phénotypes du système Kell	45
Tableau VI: Allo-anticorps et risque d’atteinte fœtale.....	54
Tableau VII: Répartition des femmes selon le groupe rhésus	78
Tableau VIII: Répartition des participantes selon le phénotype érythrocytaire .	79
Tableau IX: Répartition des participantes selon la présence ou pas de pathologie associée à la grossesse actuelle	80
Tableau X: Répartition des femmes Rh: -1 selon l’antécédent d’injection d’Anti-D antérieure à la grossesse actuelle.....	80
Tableau XI: Répartition de la RAI effectuée selon la période.....	81
Tableau XII: Répartition des participantes selon le développement d’allo-anticorps par rapport au rhésus.....	82
Tableau XIII: Répartition des anticorps irréguliers chez les participantes	82
Tableau XIV: Répartition des facteurs de risque par rapport au développement d’un allo-anticorps chez les participantes	84
Tableau XV: Répartition des femmes selon la voie d’accouchement et le rhésus	84
Tableau XVI: Répartition selon le rhésus du nouveau-né à la naissance chez les femmes Rh: -1	85

Tableau XVII: Répartition des femmes rhésus négatif ayant reçu le sérum Anti-D durant ou après l'accouchement..... 85

Liste des figures

Figure 1: Structure de base d'une immunoglobuline..... 32

Figure 2: Potentiel zêta des hématies [14] 36

Figure 3:Panel correspondant.....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 4: Exemple de RAI, gel de dépistage avec 3 puits**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 5: Exemple des gels réalisés avec 11 hématies tests et le panel correspondant**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 6: Panel correspondant..... 52

Figure 7: Exemple du même gel de l'image 6 traités à la papaine [11]..... 53

Figure 8: Exemple de Test de Kleihauer positif..... 57

Figure 9: Test de Kleihauer 57

Figure 10: Doppler cérébral et pic systolique de l'ACM..... 60

Figure 11: Répartition de la population en fonction des participantes et de leur conjoints 70

Figure 12: Répartition des femmes enceintes selon la tranche d'âge 71

Figure 13: Répartition des femmes enceintes selon la profession 72

Figure 14: Répartition des femmes enceintes selon l'ethnie..... 73

Figure 15: Répartition des femmes enceintes selon la provenance 74

Figure 16: Répartition des participantes selon le statut matrimonial..... 75

Figure 17: Répartition des participantes selon la gestité..... 76

Figure 18: Répartition des femmes enceintes selon leur rhésus 77

Figure 19: Répartition des femmes selon le statut d'immunisation par un anticorps 81

Figure 20: : Répartition des femmes enceintes selon les facteurs de risque associés à l'AIFM..... 83

Table des matières

DEDICACES	2
REMERCIEMENTS	5
HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY	8
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS	14
LISTE DES ILLUSTRATIONS	16
Liste des tableaux	16
Liste des figures	17
I. INTRODUCTION	23
II. OBJECTIFS	26
2.1 Objectif général	26
2.2 Objectifs spécifiques.....	26
III. GENERALITES	28
3.1 Historique	28
3.2 Fréquences	30
3.3 Spécificité des anticorps	31
3.3.1 Structure des anticorps	31
3.3.2 Anticorps naturels	32
3.3.3 Anticorps immuns	32

3.3.4	Anticorps Anti privés	32
3.3.5	Anticorps Anti publics	33
3.3.6	Auto-anticorps	34
3.4	Physiopathologie de l'allo-immunisation fœto-maternelle	34
3.5	Potentiel Zeta de répulsion	35
3.6	Réponse immunitaire primaire	37
3.7	Réponse immunitaire secondaire	37
3.8	Les différents systèmes de groupes sanguins	38
3.9	Circonstances de survenue de l'allo-immunisation fœto-maternelle	47
3.10	Moyens de dépistage et de suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle	48
3.10.1	Moyens biologiques	48
3.10.2	Autres moyens de diagnostic.....	58
3.11	Moyens thérapeutiques de l'allo immunisation fœto-maternelle	60
3.11.1	Immunoprophylaxie Anti-RH1.....	60
3.11.2	Phénotypage paternel.....	62
3.11.3	Césarienne	62
3.11.4	Influence de l'incompatibilité ABO sur l'immunisation anti-RH1	62
IV.	METHODOLOGIE.....	64
4.1	Cadre d'étude.....	64
4.2	Type et période d'étude	65

4.3	Population d'étude	65
4.4	Echantillonnage	65
	La taille minimale de l'échantillon, sur lequel a porté notre enquête est estimée à 613.	66
4.5	Critères d'inclusion.....	66
4.6	Critères de non inclusion	66
4.7	Tests biologiques	66
4.8	Analyse des données.....	66
4.9	Aspect éthique	66
4.10	Définitions opérationnelles.....	67
4.11	Contraintes de notre étude	68
V.	RESULTATS	70
VI.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	87
	CONCLUSION	94
	RECOMMANDATIONS	96
	REFERENCES	99
	ANNEXE I	103
	ANNEXE II	106

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

L'incompatibilité fœto-maternelle (IFM) est un ensemble de conséquences pour un fœtus et un nouveau-né d'un conflit immuno- hématologique entre la femme enceinte et son fœtus. Ce conflit résulte d'une suite de phénomènes liés à l'introduction d'un antigène étranger dans la circulation maternelle (hémorragie foeto maternelle avec introduction d'antigènes d'origine paternelle exprimée par le fœtus, ou une transfusion incompatible) entraînant la production d'anticorps chez la mère [1].

L'une des facettes de cette incompatibilité fœto-maternelle, qui suscite une attention particulière, est l'incompatibilité érythrocytaire. A cet effet, cette incompatibilité érythrocytaire reste la première cause d'anémie fœtale et néonatale [2]. Ces incompatibilités sont des situations obstétricales rares. On dénombre 1 à 2 femmes allo immunisées sur 1000 en dehors des incompatibilités ABO en France [1]. Au Bénin, cette IFM était estimée à 4,75% lors d'une étude menée sur 800 femmes enceintes à la maternité lagune HOMEL Cotonou [3].

Au Mali, les examens de RAI effectués chez les femmes enceintes au laboratoire d'immunohématologie du CNTS ont révélé que l'anti-D représentait 90%, suivi des anti-c et anti-K. De ce fait, la prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire connue a pour but de détecter précocement l'apparition d'une anémie fœtale, afin d'intervenir avant la constitution d'un tableau d'anasarque fœtale. Dans les pays développés, cette pathologie est accessible à un diagnostic précoce et à une prise en charge adaptée quel qu'en soit le statut de la grossesse tandis que la découverte de l'anémie fœtale ou encore d'ictère grave à la naissance reste beaucoup trop fréquente dans notre contexte [3].

Dans notre contexte, du fait de la sous-estimation des situations d'IFM, les modalités de surveillance des femmes immunisées sont souvent mal connues des professionnels de santé, conduisant parfois à des retards de prise en charge. Alors

que l'identification de ces immunisations doit être faite pendant la grossesse et non en urgence devant les complications anémiques fœtales ou hyperbilirubinémiques postnatales. Le diagnostic de l'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) est purement biologique [1].

Malgré les progrès réalisés depuis de nombreuses années dans le cadre du suivi et d'une meilleure prise en charge de grossesse à risque d'allo-immunisation fœto-maternelle, par ailleurs inévitable du fait du polymorphisme antigénique ; ses complications fœtales et/ou néonatales graves, à type d'anasarque, de mort fœtale *in utero* et d'ictère nucléaire n'ont pas totalement disparu.

Par ailleurs, nous constatons aussi que ce suivi immunohématologique est mal répertorié en Afrique et plus précisément au Mali et qu'il n'y a pas d'études pertinentes menées à ce jour sur l'IFM et ses risques. La surveillance immunohématologique se résume essentiellement au groupage ABO/Rh. Les études menées jusque-là ont surtout porté sur l'allo immunisation chez les malades polytransfusés (drépanocytaires, hémodialysés, ...) tandis que le centre national de transfusion sanguine (CNTS) a la capacité de réaliser les tests immunohématologique (la RAI, le phénotypage rhésus Kell, le dosage pondéral, l'identification et le titre des Ac anti-RH1).

Notre étude a pour but de contribuer à l'amélioration du suivi des femmes enceintes qu'elles soient rhésus positif ou négatif afin de réduire les risques de complications liées à l'incompatibilité foeto maternelle érythrocytaire autres que ABO.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Etudier l'incompatibilité foeto-maternelle (IFM) chez les femmes enceintes au centre de Santé de Référence de la Commune VI (CSRéf CVI) du District de Bamako.

2.2 Objectifs spécifiques

- ✓ Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes au CSRéf CVI de Bamako.
- ✓ Déterminer la fréquence des femmes enceintes en fonction du statut rhésus au CSRéf de Bamako.
- ✓ Déterminer la fréquence des anticorps irréguliers chez les femmes enceintes au CSRéf CVI de Bamako.
- ✓ Identifier les facteurs liés à la survenue de l'allo-immunisation foeto maternelle chez les femmes enceintes au CSRéf CVI de Bamako.

GENERALITES

III. GENERALITES

3.1 Historique

De nombreux accidents immunologiques et immunohématologiques imputables aux transfusions sanguines incompatibles ont été observés chez les receveurs avec des conséquences graves parfois. Ce n'est que dans les années 1895, que **Bordet** met en évidence les risques d'hémolyse et d'hétéroagglutination liés à ces transfusions incompatibles.

En 1900, **Karl Landsteiner** confirme la théorie de l'isoagglutination dans un article publié dans le *centralblatt fur bakteriologie*, qui à cette époque était considérée comme une pathologie par les chercheurs. Puis en 1901, il marque l'histoire de la médecine avec la découverte des trois premiers groupes sanguins chez l'homme, découverte qui lui a valu le prix Nobel de médecine en 1930.

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

Une sage-femme française, **Louise Bourgeois**, décrit en 1909 pour la première fois la maladie hémolytique périnatale suite à une naissance de jumeaux. Le premier bébé a présenté un hydrops, et mourut immédiatement après la naissance et le second quelques jours plus tard, après avoir développé un ictère intense [6]. L'histoire de la « **maladie rhésus** » (terme réservé en théorie aux IFME de spécificité anti-RhD ou anti-RH1, mais par extension appliqué à d'autres spécificités) est très informative : initialement décrite en 1912 sous le nom « **d'érythroblastosis foetalis** » avec une riche symptomatologie (anémie sévère, ictère et anasarque), elle ne sera reliée à une physiopathologie immunologique et au « **facteur rhésus** » que seulement 30 ans plus tard.

En 1932, **Diamond** démontre que l'ictère grave, l'hydrops fœtal et l'ictère nucléaire sont trois formes différentes de la même pathologie dénommée érythroblastose fœtale.

En 1938, **Ruth Darrow** explique la théorie de l'incompatibilité fœto-maternelle (IFM). Cette IFM est dû au passage d'hématies fœtales à travers le placenta maternel, stimulant la gestante à produire des anticorps anti hémoglobine fœtale, traversant ensuite le placenta et détruisant ces hématies.

En 1939, **Levine et Stetson** ont mis en évidence un anticorps (allo-anticorps) produit chez une femme enceinte et à l'origine d'une maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) [7]. Puis en 1940, **Landsteiner et Wiener** découvrent le groupe Rhésus et ouvrent les voies à la compréhension de l'allo-immunisation : l'anticorps induit par l'hétéro-immunisation de lapins par des érythrocytes de *Macaccus rhésus* entraîne une agglutination de sang chez 85% des sujets de type Caucasien. Les sujets dont le sang s'agglutine sont alors considéré comme « Rhésus positif » et les autres comme « Rhésus négatif ». Par la suite, **Levine** démontre que les anticorps Anti-D des femmes Rhésus négatif sont à l'origine de la maladie hémolytique périnatale. Parallèlement à ces connaissances théoriques, la prévention de l'allo-immunisation, ainsi que la prise en charge diagnostique et thérapeutique des femmes se sont mises en place.

La première exsanguino-transfusion postnatale a été réalisée en 1946 par **Wallerstein**.

La prise en charge de l'anémie fœtale se développe 50 ans après ces descriptions. Enfin dans les années 1960, ce sont développées des méthodes de diagnostic de cette IFME RH1, et des moyens d'apprécier le risque et le degré d'atteinte fœtale ainsi que la prévention.

En 1961, **Liley** propose l'estimation du degré d'hémolyse et donc du risque d'anémie fœtale grâce au dosage de la bilirubine dans le liquide amniotique.

La première transfusion *in utero* par voie intrapéritonéale est réalisée en 1963, puis en 1981, **Rodeck** et ses collaborateurs réalisent la première transfusion intravasculaire *in utero* par fœtoscopie.

Depuis 1983, grâce à la technique décrite par **Daffos**, les transfusions intravasculaires *in utero* sont actuellement réalisées sous écho guidée [8]. C'est en 1997 que **Lo** et son équipe mis en évidence de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) fœtal libre dans le sang maternel en quantité suffisante pour l'analyser [9]. Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives quant au diagnostic prénatal non invasif (sexe et rhésus fœtal).

Le développement du génotype RHD fœtal permet de prodiguer une immunoprophylaxie plus ciblée aux patientes RhD négatif portant un fœtus RhD positif. Ainsi, en 50 ans une pathologie périnatale létale devenait accessible au diagnostic, au traitement, et est presque entièrement prévenue.

A la suite de toutes ces découvertes remarquables, il en ressort trois progrès très substantiels nécessitant une mise à jour au sujet de l'IFM à savoir :

- La découverte de tous les gènes qui codent pour les groupes sanguins érythrocytaires permettant de déterminer dans le plasma maternel **le groupe sanguin du fœtus dès la 10^{ème} semaine de gestation.**
- L'évaluation du taux d'hémoglobine par **la mesure de la vitesse du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne (PSC-ACM) par Doppler** a permis de s'affranchir de la ponction du liquide amniotique destinée à calculer l'indice de Liley.
- Enfin le renforcement de la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 par **injection de gammaglobuline anti-D à la 28^{ème} semaine de grossesse chez les femmes RHD négatif (RH : -1) et sans anticorps anti-D (anti-RH1).**

3.2 Fréquences

Avant les années 1970, l'AIFM était la principale cause de décès périnatal. Actuellement, elle est devenue plus rare, grâce à un dépistage précoce des grossesses à risque et un meilleur suivi de celle-ci en Europe.

Ainsi, l'immunoprophylaxie ciblée sur les situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle (HFM) instaurée dans la même année en France a permis de réduire considérablement les cas d'allo-immunisations et cette prévention reste toujours inadaptée en Afrique et au Mali en particulier. En 2019, une étude menée au Bénin sur des femmes enceintes a montré que sur 800 femmes testées à la maternité lagune HOMEL Cotonou, 4,75% ont développé des anticorps irréguliers [10].

3.3 Spécificité des anticorps

3.3.1 Structure des anticorps

Les anticorps sont des protéines, précisément des glycoprotéines de la famille des immunoglobulines formés de 4 chaînes polypeptidiques dont 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères. Ces chaînes sont liées entre elles par des ponts disulfures. Il existe 5 classes d'Ig : les IgG, IgM, IgA, IgE et IgD. Les immunoglobulines responsables de la MHNN sont de type IgG1 et IgG3. Les anticorps dirigés contre les antigènes du groupe sanguin résultent pour la plupart d'une « hétéro-immunisation » anti-A ou anti-B, ou d'une allo-immunisation secondaire à l'exposition au marqueur antigénique « étranger », non présent sur ses propres globules rouges à l'occasion d'une transfusion ou d'une hémorragie fœto-maternelle (anti-RH1, anti-RH4, anti-KEL, etc...) souvent occulte. De ce fait, deux types d'anticorps sont concernés : les anticorps naturels et les anticorps immuns [11].

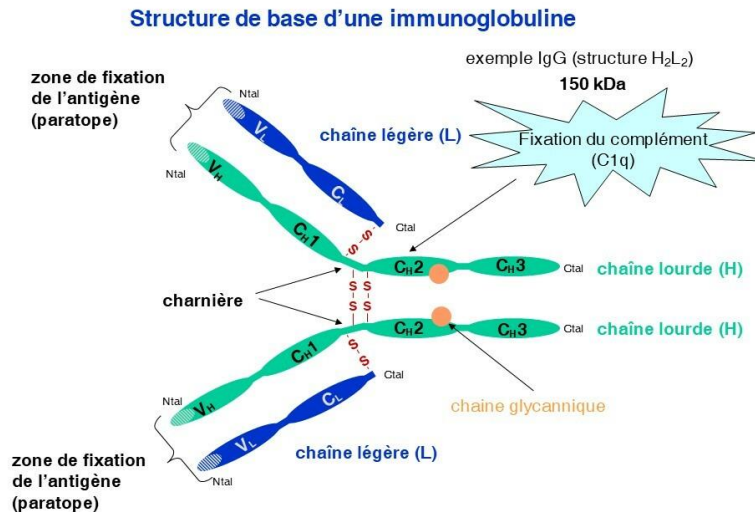


Figure 1: Structure de base d'une immunoglobuline

3.3.2 Anticorps naturels

Ce sont des Ac réguliers, c'est à dire qu'ils sont présents même en absence d'exposition antigénique. Ils sont de nature IgM et ne peuvent pas traverser la barrière foetoplacentaire (ils ne sont donc pas responsables de MHNN), ce sont entre autres les Anti-A et Anti-B du système ABO [11].

3.3.3 Anticorps immuns

Leur principale caractéristique est leur synthèse en réponse à une stimulation antigénique par différentes voies : transfusions ou grossesse. Ils représentent 65% des anticorps dépistés, capables de traverser activement la barrière placentaire durant la grossesse et sont potentiellement nocifs pour le fœtus si celui-ci possède l'antigène correspondant.

3.3.4 Anticorps Anti privés

Ces anticorps sont dirigés contre des antigènes de très faible fréquence, présents seulement chez quelques familles (<1%) [12]. Chez les sujets afro-antillais, ces Ag sont peu exprimés sur les globules rouge tests utilisés. Par conséquent, leur

présence est difficilement détectée lors de la RAI sur le sang maternel puisque les hématies-test utilisées ne possèdent pas souvent cet antigène. Cette incompatibilité pourrait être mise en évidence par test direct à l'antiglobuline (TDA) positif (+) chez le nouveau-né à la naissance puisque ses hématies sont porteuses de cet antigène d'origine paternelle sensibilisées par l'anticorps maternel.

Exemple d'Ac Anti Privé : anti-RH54, anti-RH23, anti-RH30, Anti-Cw (RH8) ...

3.3.5 Anticorps Anti publics

Ce sont des anticorps dirigés contre les antigènes de grande fréquence, retrouvés chez les individus dits « public négatif » supérieur à 99% de la population générale. L'Ac Anti-public peut se développer à la suite d'une transfusion ou grossesse incompatible (*anticorps immuns*) ou exister de façon naturelle (*anticorps naturels*), sans aucune stimulation antigénique étrangère chez ces individus. Les antigènes publics peuvent souvent être immunogènes, cependant les Ac correspondants ne sont pas tous à risque de MHNN, cela dépendra de leur spécificité [12].

Exemple d'Ac public : anti-RH-18 anti-RH34, anti-RH-46, anti-MNS-5 (observés généralement dans la population d'Afrique subsaharienne), Ac anti Tja, Anti-H...[13].

Chez la femme enceinte, la présence d'un Ac public peut entraîner chez le fœtus une anémie sévère et parfois très précoce. Une collaboration étroite entre le service hospitalier et l'établissement de transfusion sanguine est nécessaire afin de réaliser rapidement une enquête familiale pour détecter d'éventuel donneurs de sang compatible dans la fratrie.

3.3.6 Auto-anticorps

Les auto-anticorps sont des anticorps dirigés contre les antigènes du soi. Ces anticorps sont en général retrouvés en cas de maladie auto-immunes.

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

3.4 Physiopathologie de l'allo-immunisation foeto-maternelle

La présence sur le globule rouge foetal d'allo anticorps maternels transmis *in utero* est en cause de l'incompatibilité foeto maternelle (IFM). Les cibles antigéniques de ces anticorps sont les antigènes érythrocytaires d'origine paternels. Le conflit antigène-anticorps induit la formation de complexes immuns (identifiés par TDA), qui peut être à l'origine d'un syndrome hémolytique chez l'enfant, dont la sévérité va dépendre de la spécificité du couple antigène-anticorps et de l'importance de l'immunisation maternelle.

Ces antigènes autres que ABO sont des antigènes intégraux, produits directs des gènes des protéines membranaires, spécifiques des hématies et exprimés pleinement dès la vie embryonnaire.

Pour induire une IFM, les anticorps doivent :

- ★ Être de type IgG (de sous-classe IgG1 et IgG3), qui sont les seuls anticorps transmissibles par voie transplacentaire via les récepteurs FcγRn ;
- ★ Avoir une concentration circulante suffisamment élevée chez la mère ;
- ★ Avoir une affinité suffisante pour l'antigène ;
- ★ Être apte à activer, par leur région Fc, les récepteurs des macrophages.

3.4.1 Mécanisme d'immunisation

Dans le système rhésus, l'antigène RH1(Anti-D) est le plus immunogène. Les anticorps anti-érythrocytaires de type IgG traversent le placenta après capture par

les récepteurs Fc du syncytiotrophoblaste et transcytose et se fixent sur les globules rouges fœtaux incompatibles. Ce phénomène est identifiable dès 10 à 12 semaines d'aménorrhée pour les IFM de spécificité RH1.

Les immuns complexes des hématies formés se lient aux récepteurs Fc γ Rn des macrophages fœtaux spléniques qu'ils activent. Une destruction des hématies s'ensuit par phagocytose ou lyse de contact. Ainsi, l'hémolyse croît avec la densité en immuns complexes, mais elle dépend aussi de la région Fc des anticorps et de la réceptivité des macrophages fœtaux [9].

Ces phénomènes sont responsables de perturbations organiques plus ou moins sévères qui peuvent aboutir à une encéphalopathie hyperbilirubinémique ou un tableau de mort fœtale *in utero*. La symptomatologie ainsi que le risque d'atteinte fœtale et/ou néonatale vont dépendre de la spécificité de l'anticorps.

3.4.2 Réactions Antigènes-Anticorps

Dans le cas de l'IFM, les anticorps résultent d'une activation du système immunitaire maternel, après une première étape de sensibilisation par les hématies fœtales porteuses de caractéristiques paternelles, passées dans la circulation maternelle.

Ces immunoglobulines (Ig) sont produites par les lymphocytes B.

Cette réaction comporte deux étapes à savoir :

- ✓ La fixation de l'Antigène sur son Ac spécifique ;
- ✓ L'agglutination des hématies sensibilisées par les Ac ;

Cette deuxième étape fait intervenir plusieurs facteurs que sont : la classe d'Ig, la concentration en Ac, le nombre de sites antigéniques à la surface des hématies-tests et leur localisation, le PH, la température et le potentiel Zeta de répulsion [14].

3.5 Potentiel Zeta de répulsion

C'est la mesure de l'intensité de la répulsion ou de l'attraction électrostatique ou électrique entre particules, ce potentiel influence la possibilité pour les Ac d'être en contact avec les Ag correspondants [14].

In vitro, ce potentiel est augmenté par des solutions de basses forces ioniques ou diminué par les traitements enzymatiques (bromeline, papaïne) :

- ✓ Lorsque le potentiel zêta augmente, les globules rouges s'éloignent augmentant ainsi la rapidité de fixation des Ac par les Ag ;
- ✓ Lorsque qu'il diminue par la réduction des charges, les globules rouges se rapprochent facilitant l'agglutination des hématies.

$$\zeta = f\left(\sigma \frac{D}{\sqrt{\mu}}\right)$$

ζ = potentiel delta

σ = charge négative des GR (σ)

D = constante diélectrique du milieu

μ = force ionique du milieu

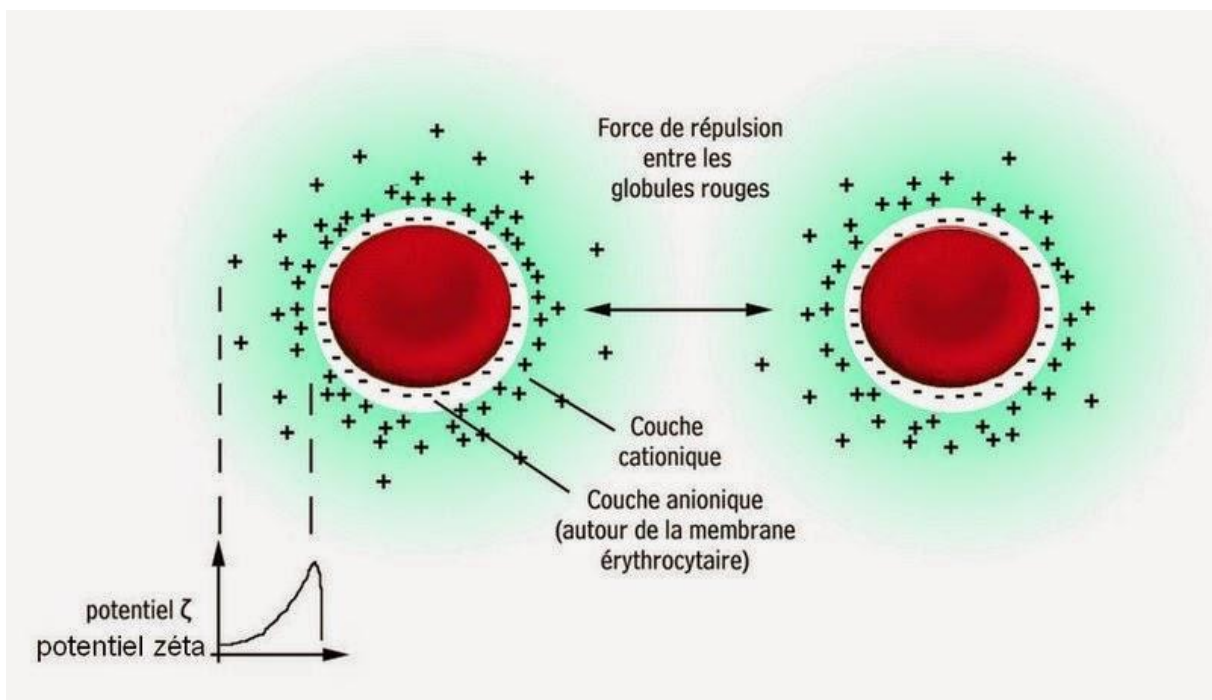


Figure 2: Potentiel zêta des hématies [14]

3.6 Réponse immunitaire primaire

Elle est la conséquence du passage des hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle lors d'une première grossesse incompatible. Ce mécanisme implique plusieurs étapes et acteurs du système immunitaire. Dans un premier temps, une cellule présentatrice d'antigène (cellules dendritiques, lymphocytes B, macrophages) présente par l'intermédiaire du CMH de classe II, l'antigène fœtal aux lymphocytes TCD4 Helper. Ce qui va induire une réponse immunitaire de type TH2 et une interaction lymphocytes TCD4-lymphocytes B, entraînant par la suite une différenciation de ces derniers en plasmocytes sécréteurs d'anticorps spécifiques [12].

Ces phénomènes d'activation peuvent être modulés ou inhibés par des lymphocytes T régulateurs. Par ailleurs, La réaction primaire est une réaction faible et tardive faisant ainsi intervenir les lymphocytes B mémoire et les anticorps sécrétés sont de type IgM.

3.7 Réponse immunitaire secondaire

Elle est la conséquence d'une nouvelle exposition antigénique suite à une réponse immunitaire primaire faisant intervenir les lymphocytes B mémoires. Cette deuxième réaction devient ainsi plus importante et rapide notamment avec la production d'anticorps de type IgG qui peuvent traverser la barrière foetoplacentaire grâce à la structure de leur fragment Fc de chaîne lourde. C'est donc cette réaction secondaire qui serait à l'origine d'une incompatibilité foeto maternelle. Nous pouvons également noter que la survenue d'HFM répétées lors d'une première grossesse incompatible peut provoquer cette réponse secondaire et par conséquent une IFME chez les primigestes [12].

Tableau I: Principales caractéristiques des réponses primaires et secondaires

Propriétés	Réponse primaire	Réponse secondaire
Cellules B	Naïve	Mémoire
Période de latence	4-7 jours	1-3 jours
Amplitude et pic	2-10 jours	3-5 jours
Classe des Ac produits	IgM	IgG
Affinité Ac	Faible	Elevée

Source : Thèse Joubert Camille 2021 [12].

3.8 Les différents systèmes de groupes sanguins

3.8.1 Le Système érythrocytaire ABO

Le système de groupe sanguin ABO a été le premier découvert en 1900 par **Karl Landsteiner**. Dans l'espèce humaine, la répartition des individus en quatre groupes sanguins principaux est fondée sur la présence ou l'absence au niveau de leur globule rouge, d'agglutinogènes A et B, des anticorps plasmatiques correspondant à des agglutinogènes (agglutinines anti-A et anti-B). Actuellement les groupes sanguins érythrocytaires sont devenus synonymes d'antigènes érythrocytaires [15].

Un agglutinogène donné et des agglutinines qui lui correspondent ne peuvent se trouver en même temps dans le sang d'un même individu.

Cependant les quatre groupes sanguins sont repartis comme suit :

- Le groupe A possède l'agglutinogène A et l'agglutinine anti-B ;
- Le groupe B possède l'agglutinogènes B et l'agglutinine anti-A ;
- Le groupe AB possède l'agglutinogène A et B mais pas d'agglutinines A et B ;

- Le groupe O possède les agglutinines anti-A et anti-B mais pas d'agglutinogènes.

En conclusion, tout sujet possède dans son sérum l'anticorps correspondant à l'antigène absent des globules rouges. Ces anticorps ou agglutinines sont dits naturels, c'est à dire existent dès les premiers mois de la vie et en dehors de toute situation fœto-maternelle ou transfusionnelle (ils seraient en fait suscités par la flore digestive progressivement acquise après la naissance et dont les constituants comportent des motifs antigéniques voisins des antigènes A et B). Ces anticorps sont de type IgM, souvent, ils sont de type IgG. Ces anticorps sont dits réguliers car ils sont constamment présents chez tous les individus en absence de l'antigène correspondant, ils sont agglutinants et hémolysants.

L'immaturation des Ag et Ac de ce système à la naissance fait que le groupage sanguin du nouveau-né est provisoire jusqu'à l'âge de 6mois. Ces groupes sanguins sont mises en évidence par deux épreuves standard que sont l'épreuve plasmatique ou Simonin-Michon et l'épreuve globulaire ou Ben Vincent, avec quatre techniques possibles : Microplaque, Plaque jetable, Tube, Microfiltration.

a) Epreuve plasmatique (Simonin-Michon)

Cette méthode permet la détermination des anticorps circulants dans le sérum grâce à des panels d'hématies de groupes sanguins connus A, B et O.

b) Epreuve globulaire (Beth-Vincent)

Cette épreuve consiste à mettre en évidence des antigènes du système ABO à la surface des globules rouges du patient à l'aide d'anticorps (antisérum) spécifiques afin de déterminer le groupe sanguin. Lors de cette épreuve, on utilise les Ac Anti -A, un Anti-B et un Anti-AB. Ainsi, l'Anti-A permettra de reconnaître les individus possédant l'antigène A ; l'anti-B les individus possédant l'antigène B et l'anti-A, B les individus possédant l'antigène A et/ou B [16].

Tableau II: phénotypes et génétiques possibles du système sérique et leur fréquence en Europe et au Mali

Groupes	Antigènes Globulaires	Anticorps Plasmatiques	Fréquence en Europe	Fréquence au Mali
A	Anti A	Ac Anti-B	45%	25%
B	Anti B	Ac Anti-A	9%	28%
AB	Anti A et anti B	Pas d’Ac	3%	6%
O	Ni Anti A, ni Anti B	Ac Anti-A et Anti-B	43%	41%

Source : Thèse Bonneville Edouard 2021 [14].

3.8.2 Système Rh (anciennement « Rhésus »)

Découvert en 1939 par **Levine**, ce système est plus complexe avec à ce jour 49 antigènes (RH1 à RH 56) découverts dont seulement 23 ont été impliqués dans la maladie hémolytique du nouveau-né et plus de 200 variantes génétiques. La détermination de ces différents antigènes constitue le phénotypage.

Ces gènes se transmettent par théorie Mendélienne et s’expriment de façon autosomique récessive avec une fréquence de 85% (Rh+) et 15%(Rh-) en Europe contre 99,9% et 0,1% au Japon [17]. Au Mali, une étude menée sur les donneurs a montré une fréquence de 5,8(Rh-) et 94,2% (Rh) [18].

Le système RH est constitué de deux gènes contigus RhD et RHCE présents sur le chromosome1. Chaque gène comporte 10 exons. Les mutations ponctuelles (single nucléotide polymorphisme : SNP), les délétions et les recombinaisons au sein du même gène ou entre les deux gènes au cours de l’évolution ont créé un très important polymorphisme.

Le premier gène RHD code pour la protéine D (RH1) qui confère le groupe RhD positif (RH :1) au sujet qui la possède. Les individus ne possédant pas le gène

RHD sont donc RhD négatif (RH : -1). Le second gène RHCE portent les antigènes C(RH2), E(RH3), c(RH4) et e(RH5) en formant quatre combinaisons CE, Ce, Ec, ce ; il existe des réactions antithétiques entre anti-RH2 et anti-RH4 d'une part et anti-RH3et anti-RH5 d'autre part. Les protéines synthétisées sont transmembranaires et comportent 6 domaines extra-membranaires. La combinaison des allèles des deux gènes détermine l'existence de 8 haplo types nommés selon la notation de **Fisher Race** et celle de **Wiener** :

$R0 = Dce \quad r = dce$

$R1 = DCe \quad r' = dCe$

$R2 = DcE \quad r'' = dcE$

$Rz = DCE \quad ry = dCE$

Tableau III: Récapitulatif des phénotypes selon Fisher et Race

Phénotypes	Symbole phénotypes	Haplotypes	Symbole Haplotypes
D-C-E-c+e+	RH :-1,-2,-3,4,5	dce/dce	Rr
D-C+E-c+e+	RH :-1,2,-3,4,5	dCe/ dce	r'r
D-C-E+c+e+	RH :-1,-2,3,4,5	dcE/dce	r''r
D-C+E-c-e+	RH :-1,2,-3,-4,5	dCe/dCe	r'r'
D-C-E+c+e+	RH :-1,-2,3,4,5	dcE/dcE	r''r''
D+C+E-c-e+	RH :1,2,-3,-4,5	DCe/DCe	R1R1
D+C+E+c+e+	RH :1,2,3,4,5	DCe/DcE	R1R2
D+C-E+c+e-	RH :1,-2,3,4,-5	DcE/DcE	R2R2
D+C+E-c+e+	RH :1,2,-3,4,5	DCe/dce	R1r
D+C-E+c+e+	RH :1,-2,3,4,5	DcE/dce	R2r
D+C-E-c+e+	RH :1,-2,-3,4,5	Dce/dce	R0r
D+C+E+c-e-	RH :1,2,3,-4,-5	DCE/DCE	RzRz

Tableau IV: Fréquence des haplotypes RH en fonction de l'origine géographique selon Rosenfield

Haplotypes	Symboles haplotypes	Gènes et allèles	Antigènes produits	Symbole phénotype	Europe	Afrique	Asie
DCe	R1	<i>RHD</i> <i>RHC</i> <i>e</i>	D,C,e	R1	0.42	0.17	0.7
DcE	R2	<i>RHD</i> <i>RHcE</i>	D,c,E	R2	0.11	0.11	0.21
Dce	R0	<i>RHD</i> <i>RHce</i>	D,c,e	R0	0.04	0.44	0.03
DCE	Rz	<i>RHD</i> <i>RHC</i> <i>E</i>	D,C, E	Rz	<0.01	<0.01	0.01
Dce	R	<i>RHce</i>	c, e	R	0.37	0.26	0.03
DCe	r'	<i>RHC</i> <i>e</i>	C,e	R'	0.02	0.02	0.02
DcE	r''	<i>RHcE</i>	cE	R''	0.01	<0.01	<0.01
Dce	ry	<i>RHC</i> <i>E</i>	CE	Ry	<0.01	<0.01	<0.01

Source : Thèse Mezzat Khouloud 2020 [16]

Les progrès de la biologie moléculaire sont fondamentaux pour permettre de déterminer le patrimoine génétique du père vis-à-vis de l'antigène D (homozygote ou hétérozygote) et de connaître maintenant le groupe du fœtus grâce à la

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

recherche de son génotype RH et KELL par l'analyse de l'ADN fœtal dans le plasma de la mère dès la 10^{ème} semaine de gestation. Ces données biologiques permettent d'apporter les conseils adaptés à un couple dont la femme présente des anticorps anti-D. Ces antigènes du système RH sont complètement développés à la naissance. Les anticorps anti-RH sont les plus fréquents des anticorps irréguliers et ce sont le plus souvent des IgG. Les anticorps les plus couramment détectés sont les anti-D puis les anti-E et les anti-c, alors que les anti-C et les Anti-e sont rares dans la population caucasienne. En effet, le système est beaucoup plus complexe car il existe des variants qui sont dus aux polymorphismes génétiques et sont couramment détectés par les tests de biologie moléculaire. Ces variants concernent l'antigène D, E, C, c et e.

a) Variants de l'antigène D

Les variants de l'antigène D sont constitués des antigènes D faible et D partiel.

- Antigène D faible

Il est peu fréquent dans les populations de race blanche (3 à 1/1000) mais plus fréquent dans les populations de race noire. Il correspond à une diminution de la réactivité avec un Ac Anti D en technique en tube [16].

- Antigène D partiel

Il correspond à un déficit qualitatif entraînant une modification de l'épitope de l'Ag D. Ces personnes peuvent s'immuniser contre la sous-unité manquante. Les sujets D partiel sont à considérer comme rhésus négatif d'un point de vue obstétrical et transfusionnel.

b) Autres variants du système RH (E, C, c et e)

Ce sont entre autres l'antigène C partiel, l'antigène c partiel, l'antigène e partiel [18].

3.8.3 Système KEL

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 7. Il est composé de 19 exons dont les variantes nucléotiques uniques (SNP) sont à l'origine des 35 antigènes du système Kell, dont les principaux sont les antigènes antithétiques KEL1(K)/ KEL2(k), KEL3(kpa)/ KEL4(kpb)/ KEL21(kpc), et KEL6(Jsa)/ KEL7(Jsb). Ces antigènes sont classés en antigènes de basse fréquence (KEL3, KEL6, KEL17, KEL21...) et antigènes de haute fréquence (KEL2, KEL4, KEL5, KEL7...) qui peuvent entraîner un anti public.

Ce gène produit une metalloendopeptidase (CD238) dont la partie extramembranaire porte les variantes alléliques.

Comme dans de nombreux systèmes de groupe, il existe un phénotype silencieux qui est dépourvu de tous les antigènes précédents.

Ces antigènes sont complètement développés à la naissance. Les anticorps sont le plus souvent immuns et de type IgG. L'antigène K a le pouvoir immunogène le plus important après l'antigène D.

L'anticorps anti-K peut être impliqué dans des réactions hémolytiques post transfusionnelles sévères et provoquer une MHNN grave. Il faut donc éviter de provoquer une allo-immunisation, en particulier chez les sujets de sexe féminin en âge de procréer. L'anticorps anti-k (anti Cellano) est exceptionnel : les sujets k- sont rares (prévalence 2/1000) et l'antigène k est peu immunogène.

Des anti KEL1 de nature IgM ont été décrits en dehors de tout contexte transfusionnel ou obstétrical. Ils ont été stimulés par des bactéries ou des virus : *Escherichia coli* 0125 : B15, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*....[19].

Tableau V: Fréquences des phénotypes du système Kell

Phénotype	Caucasiens	Africains
K-k+	91%	98%
K+k-	0,20%	Rare
K+k+	8,80%	2%
Kp(a-b+)	97,70%	100%
Kp(a+b-)	Rare	0%
Kp(a+b+)	2,30%	Rare
Js(a-b+)	100%	80%
Js(a+b-)	0%	1%
Js(a+b+)	Rare	0,19

Source :Mezzat Khouloud 2020 [16]

3.8.4 Système Duffy

Ce système est codé par un gène unique sur le chromosome 1. Il comporte 2 exons dont les 3 sites de variantes nucléotiques uniques (SNP) sont à l'origine des 6 antigènes du système Duffy (Fy1 à FY6). Il s'agit d'un système à deux allèles principaux : FY1(Fya) et FY2(Fyb) entraînant l'observation de trois phénotypes principaux : Fy(a+b) (FY :1,2) ; Fy(a-b+) (FY : -1,2) et Fy(a+b-) (FY :1,-2). Chez les Africains, un quatrième phénotype est le plus commun Fy(a-b-) (FY : -1,-2) dû à l'existence d'un troisième allèle Fy silencieux. Les porteurs de ce phénotype peuvent posséder un anticorps anti-Fy3 qui reconnaît une structure commune aux antigènes Fya et Fyb : « total Fy ». La molécule Duffy (CD234) est un récepteur pour les chemokines dénommées DARC (Duffy antigen receptor for

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako chemokines). Ces antigènes sont parfaitement développés à la naissance et les anticorps anti-Duffy sont immuns et de nature IgG.

L'antigène Fya est le plus immunogène du système Duffy. Il peut être impliqué dans des réactions hémolytiques post transfusionnelles sévères et provoquer une MHNN. L'anticorps anti-Fyb est beaucoup plus rare ; il est surtout rencontré chez le sujet poly-immunisé [15].

3.8.5 Système Kidd

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

L'anticorps anti-Jka est un anticorps particulièrement perfide et dangereux. Ceci est d'autant plus vrai que cet anticorps est difficile à mettre en évidence lors de la RAI, car il se situe fréquemment sous le seuil de sensibilité des techniques habituelles. Il faut parfois recourir à des techniques de deuxième intention plus sensibles pour confirmer la présence de cet anticorps.

L'anticorps anti-Jkb est plus rare, mais peut se révéler tout aussi dangereux [13]. Les auto anti-Jka sont souvent mise en évidence et dont la présence peut être associée à la prise de certains médicaments (Méthyl Dopa).

3.8.6 Système MNSs

Le système est constitué de deux gènes contigus codant pour les glycophorines A et B, le gène GYPA et le gène GYPB sont présents sur le chromosome 4. Le gène GYPA comporte 7 exons et celui de GYPB en comporte 6. Les mutations ponctuelles (SNP), les délétions et les recombinaisons au sein du même gène ou entre les deux gènes au cours de l'évolution ont créé un très important polymorphisme. On compte à ce jour 43 antigènes (MNS1 à MNS 43) dont seulement 16 ont été impliqués dans des maladies hémolytiques du nouveau-né. Les allèles MNS 1(M) et MNS2 (N) sont codominants et portés par la GYPA alors que les allèles MNS3 (S) et MNS4 (s) sont portés par la GYPB. Ces antigènes sont bien développés à la naissance. Les anticorps anti-MNS1 (anti-M) et anti-MNS2 (anti-N) sont généralement des anticorps naturels de type IgM (ils peuvent parfois avoir un caractère immun) alors que les anticorps anti-MNS3 (anti-S) et anti-MNS4 (anti-s) sont immuns et de type IgG [13].

3.9 Circonstances de survenue de l'allo-immunisation fœto-maternelle

3.9.1 Hémorragie fœto-maternelle

L'hémorragie fœto-maternelle (HFM) est responsable du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle via le placenta, exposant ainsi le système immunitaire de la mère aux allo-Ag du fœtus. Ces HFM peuvent se produire tout au long d'une grossesse normale (4% ; 12% et 45% respectivement au 1^{er}, 2^{eme} et 3^{eme} trimestre), au moment de l'accouchement (60%) ou lors d'un traumatisme [1].

3.9.2 Transfusion

Au Mali, la plupart des transfusions sanguine sont réalisées en respectant uniquement la compatibilité ABO et RhD entre le donneur et le receveur, sans rechercher la comptabilité dans les autres systèmes érythrocytaires. De telles

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

pratiques comportent des risques d'allo-immunisations pouvant entraîner des complications cliniques graves mais également compromettre l'avenir obstétrical des femmes en âge de procréer.

3.10 Moyens de dépistage et de suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle

3.10.1 Moyens biologiques

3.10.1.1 Phénotypage érythrocytaire

Le phénotypage érythrocytaire reste un *gold standard* de l'immunohématologie. Il s'agit de l'étude de l'expression des antigènes érythrocytaires reposant sur une réaction antigène/anticorps mise en évidence par les techniques d'héماغglutination.

Cet examen permet de rechercher un ou plusieurs antigènes érythrocytaires autres que ceux définis par le groupe ABO-RH1. Un phénotypage étendu est souvent demandé lors de certaines situations d'allo immunisation en particulier certaines pan agglutinations.

3.10.1.2 Recherche d'agglutinines irrégulières

La RAI consiste à rechercher dans le sérum ou le plasma d'un patient des anticorps irréguliers dirigés contre des antigènes érythrocytaires différents de ceux du système ABO, et donc normalement absents. Cette recherche s'effectue aujourd'hui en deux étapes : le dépistage et l'identification de l'anticorps [11].

✓ Le dépistage

Il s'effectue sur un support de gel filtration par test indirect à l'antiglobuline (haute sensibilité) contenant 3 puits imprégnés d'anti-IgG, associé à l'utilisation d'un panel d'au moins 3 hématies tests de groupe O (pour s'affranchir de

Etude de l'Incompatibilité foëto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako
l'interférence des Ac anti-A et anti-B) et de phénotypes connus, couvrant la majeure partie des Ag de groupes sanguins.

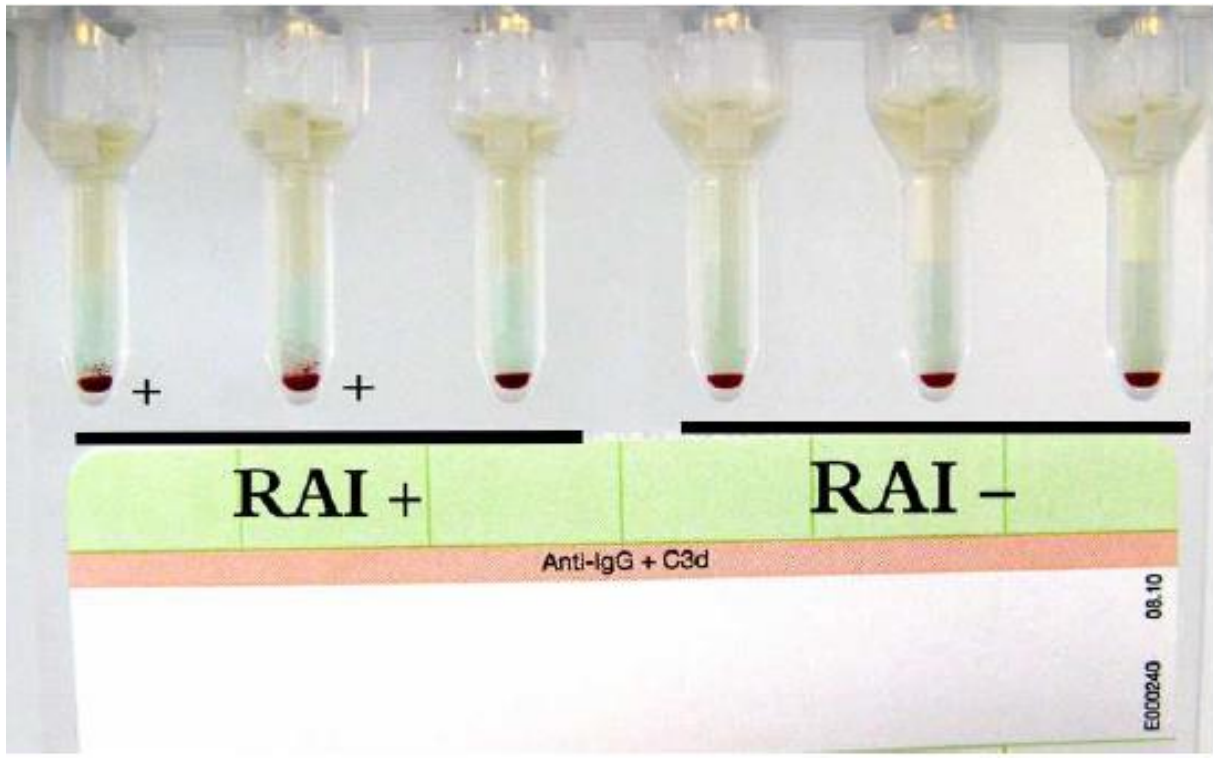


Figure 3: Exemple de RAI, gène de dépistage avec trois puits

**Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes /
Tabella antigenica / Tabla de antigenos / Tabela de antigenios**

Rh-hr	Spender Donor Donneur Donatore Donante Dador	Rh-hr		Kell				Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS			Luth.		Xg									
		D	C	E	c	e	C ^u	K	k	K ^a	K ^b	J ^s	J ^k	F ^y	F ^x	J ^k	J ^k	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b	
I	C ^w CD.eeR ₁ R ₁ ^w R ₁ 031575	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	+	M
II	ccD.EE R ₂ R ₂ R ₂ 320008	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	nt	+	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	M
III	ccddee rr rr 353467	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	nt	+	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	M	

Figure 4: Panel correspondant

✓ L'identification

Elle repose sur le même principe mais à partir d'un panel d'hématies beaucoup plus large (au moins 10 hématies tests), afin de pouvoir identifier exactement l'Ac en cause, qui n'agglutinera que les hématies possédant à leur surface l'Ag correspondant. Les hématies couvrent les Ag suivants : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, RH6, RH8, KEL1, KEL2, KEL3, KEL4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, P1, LU1, LU2.

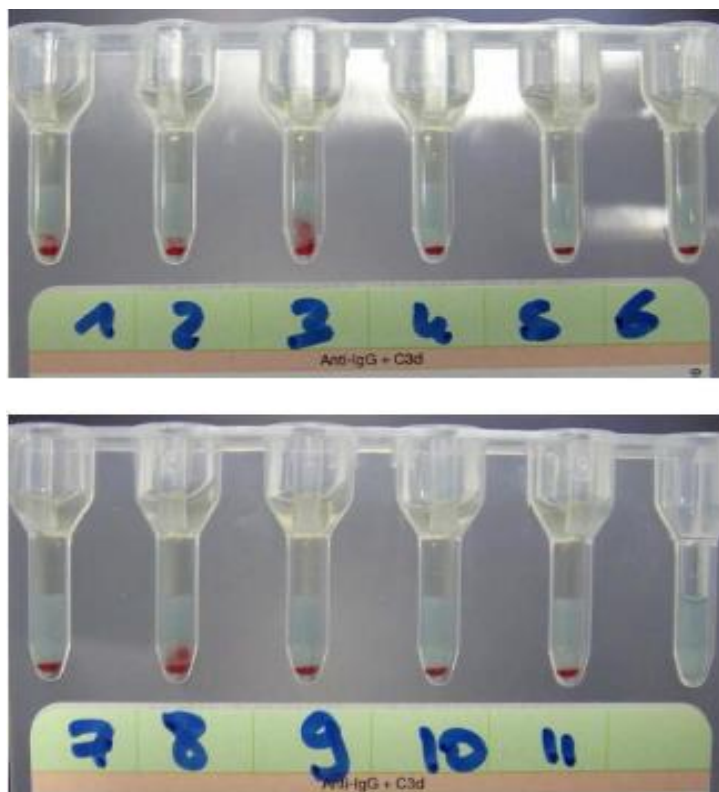


Figure 5: Exemple des gels réalisés avec 11 hématis tests et le panel correspondant

La RAI est primordiale au cours de la surveillance immunohématologique de la femme enceinte car elle reste le test de référence dans le diagnostic et la prévention de l'allo immunisation fœto-maternelle (AIFM).

Au Mali, le laboratoire d'immunohématologie du CNTS reste un des laboratoires où peut s'effectuer la RAI.

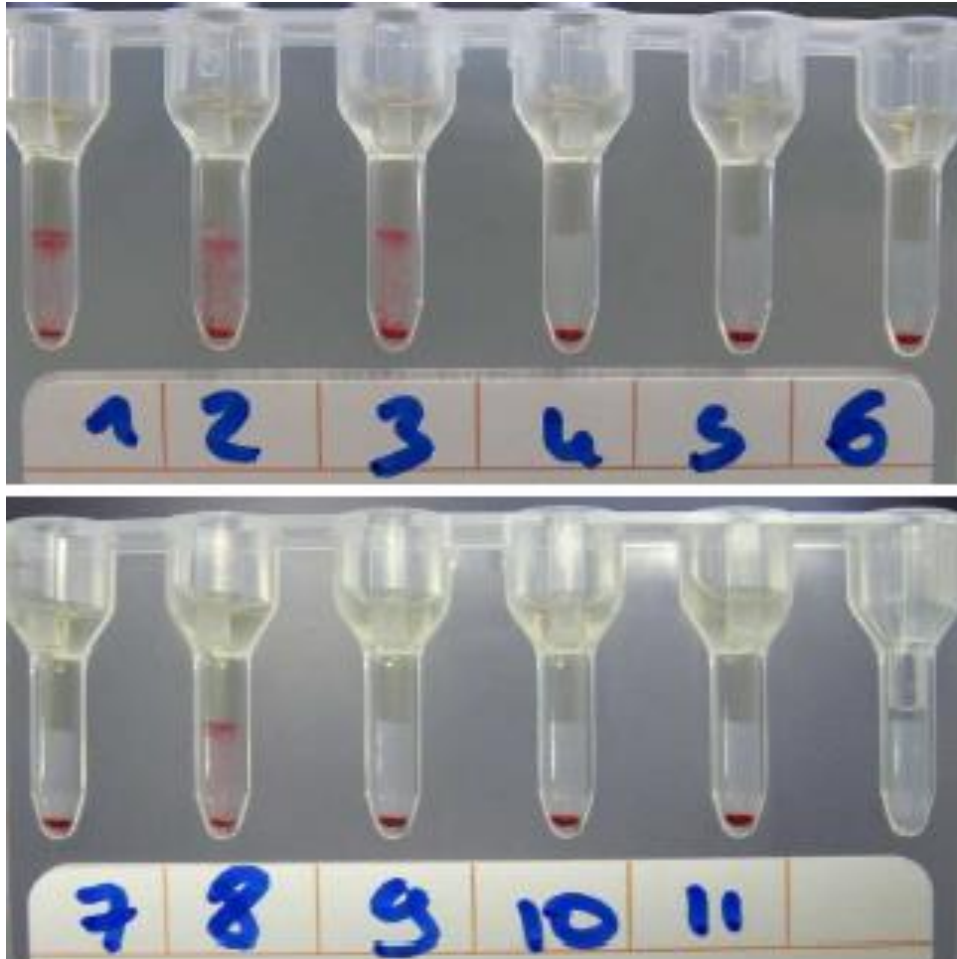


Figure 7: Exemple du même gel de l'image 6 traités à la papaïne [11]

NB : On observe ici les mêmes hématies positives que le précédent mais avec une plus grande intensité grâce au traitement par la papaïne qui a mieux permis l'accès à l'Ag RH1.

Tableau VI: Allo-anticorps et risque d’atteinte foetale

Nomenclature traditionnelle	Nomenclature numérique	Risque d’anémie foetale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 ^e trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FLY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI

Source : Thèse Tisserand Pauline 2020 [18]

3.10.1.3 Micro titrage des anticorps RH1

La microtitration est une technique de titration très sensible des IgG anti-RH1. Elle repose sur un test indirect à l’antiglobuline (TIA) en support solide (filtration) qui permet de définir, en fonction de la date de l’injection d’anti-RH1 passive et d’un étalon standard traité dans les mêmes conditions, la nature des IgG retrouvées : *passives* ou *immuns*. Ainsi, deux éléments sont indispensables : la date d’injection de l’anti-RH1 et la dose injectée pour le calcul de la concentration résiduelle normale attendue.

Avec le **RHOPHYLAC**, la concentration(ng/mL) est de 50% à 3 semaines, 25% à 6 semaines et de 12,5% à 12 semaines [11].

$$C \text{ (ng/ mL)} = n * 15 / e^{0,03t}$$

C= concentration de l'anticorps Anti-D

n= nombre de doses de 100mg injectées

t= délai en jours depuis l'injection

Ainsi, nous pouvons en déduire que :

- Si C trouvé < C ou très proche de C attendue : La positivité de la RAI est dû aux immunoglobulines résiduelles de l'antigène RH1 passifs.
- Si C trouvé > C attendue : Début d'allo-immunisation probable, à confirmer par un contrôle du taux d'IgG à 3 semaines :
 - Si ce taux est stable : possible retard à la disparition des anti-RH1 passif.
 - Si ce taux augmente : Allo-immunisation avérée.

La microtitration est une technique simple et rapide, qui lors, d'une RAI positive à anti-RH1 avec notion d'injection préalable d'anti-RH1 passifs, permet de s'assurer qu'il n'y a pas un début d'allo-immunisation anti-RH1 qui serait masqué, et qui évite de répéter les RAI de contrôle.

3.10.1.4 Test de Kleihauer

C'est un test cytochimique permettant de détecter et de quantifier une hémorragie fœto-maternelle (HFM). Les globules rouges fœtaux étant riches en HbF, résistent à l'hémolyse acide et alcaline, à l'inverse des globules rouges adultes contenant de l'HbA1.

Le test de référence, le test cytochimique sur frottis sanguin fixée à l'éthanol mise au point en 1957 repose sur l'élimination sélective de l'hémoglobine adulte sous

l'action d'une solution à Ph acide tout en préservant le contenu érythrocytaire en hémoglobine fœtale (HbF). Cette technique permet ainsi d'observer au microscope les érythrocytes adultes ayant perdu leur hémoglobine qui prennent l'aspect de cellules sphériques fantomatiques et incolores tandis que les érythrocytes contenant de l'HbF ayant fixé la phloxine sont rouges vifs et réfringents [20].

L'interprétation de ce test repose sur la cohérence entre le volume de l'HFM, le terme de la grossesse et la clinique.

$$\text{HFM(mL)} = \text{TK} * 50$$

Avec TK en %

On considère donc que 1GRF pour 10000 Hématies, représente un volume d'HFM de 0,5mL

Indications du Test de Kleihauer :

- ✓ Evaluer le volume d'hémorragie fœtale.
- ✓ Mise en évidence et quantification d'une HFM lors d'une situation à risque afin d'adapter la dose d'anti-D à injecter.
- ✓ Associer à la RAI, elle permet de vérifier l'efficacité post injection ciblée (absence de GRF).

Il sera donc possible d'estimer la proportion de sang perdu par le fœtus et d'adapter la posologie de l'immunoglobuline dans le cadre de la prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rhésus D chez les patientes RhD : -1 ou D partiel, enceintes ou accouchées. Au cours de notre étude, aucune demande de Kleihauer n'a été recensé parmi les examens recommandés.

Alors que cet examen est utile et indispensable dans la prise en charge de l'AIFM, ce test peut être recommandé dans les politiques, normes et procédures en Santé (PNP) pour le suivi de femmes enceintes.

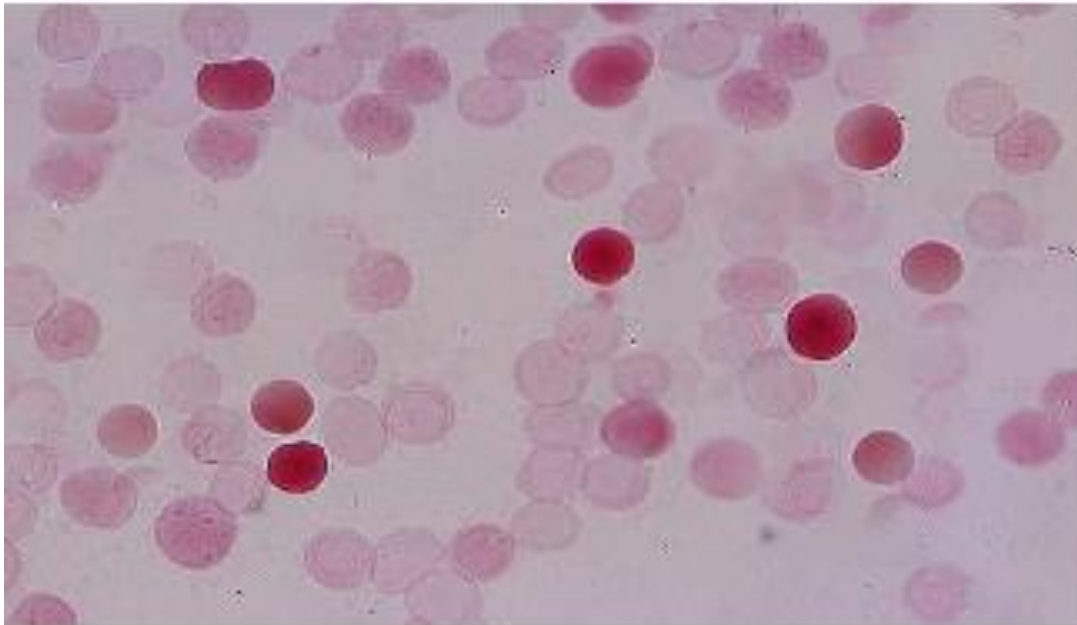


Figure 8: Exemple de Test de Kleihauer positif

Source : DOGHMI W. *Les techniques en immunohématologie* [21]

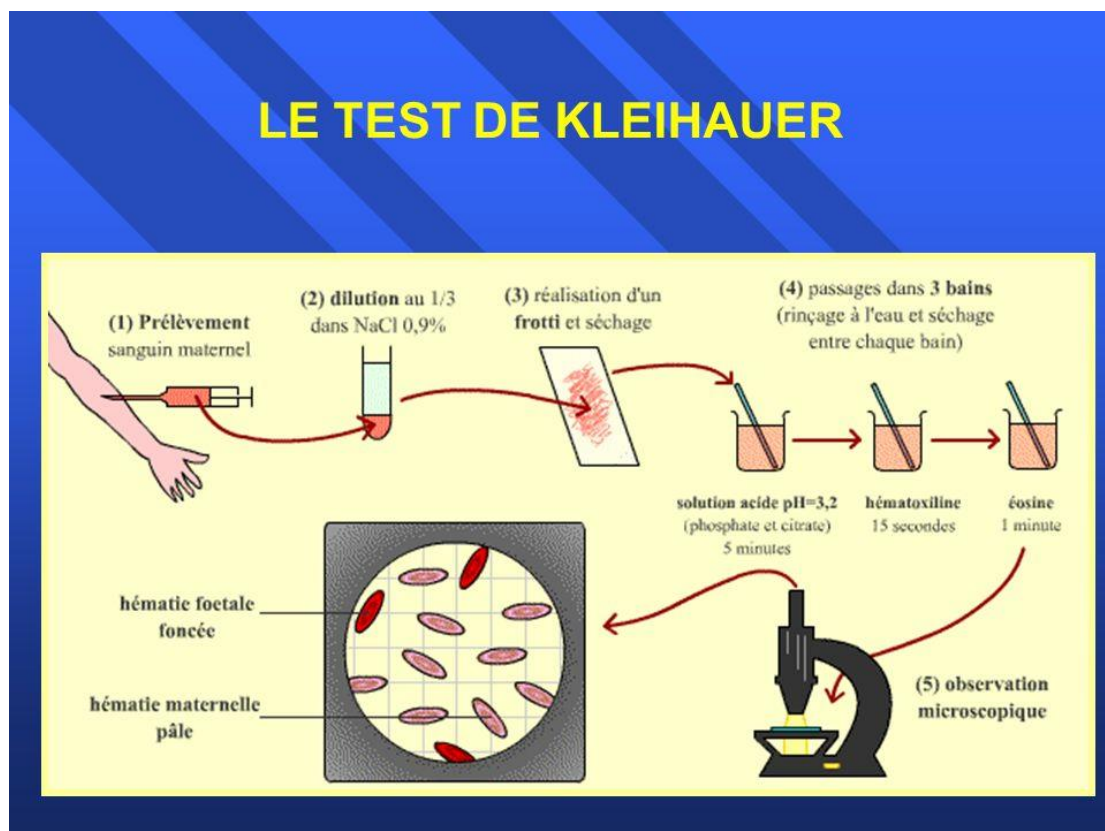


Figure 9: Test de Kleihauer

Source : <https://www.em-consulte.com/article/964831/diagnostic-et-suivi-biologiques-des-allo-immunisat> [1]

3.10.2 Autres moyens de diagnostic

3.10.2.1 Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) est un examen non invasif, possible à réaliser à partir de 24-25 SA. Il permet de contrôler l'altération du bien être fœtal : tachycardie, rythme cardiaque micro-oscillant ou rythme sinusoïdal pathognomonique d'une anémie sévère. C'est un examen indispensable mais pas nécessaire dans le diagnostic et la prise en charge de l'anémie fœtale puisque toutes les anémies sévères ne sont pas dues à l'allo immunisation fœto-maternelle.

3.10.2.2 Echographie fœtale

L'échographie peut être un moyen de prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle surtout dans notre contexte où l'immunoprophylaxie AntiD n'est pas systématique et les moyens de diagnostics avancés non disponibles. L'échographie manquant de sensibilité, le moindre signe doit par conséquent être pris en compte. De ce fait, le syndrome précoce de décompensation en cas d'immunisation peut être caractérisé par un ou plusieurs de ces signes qui sont entre autres :

- ✓ Une lame d'ascite
- ✓ Une hépatomégalie
- ✓ Une image en double contour cutané au niveau du crâne
- ✓ Un épanchement péricardique
- ✓ Un hydramnios
- ✓ Une augmentation du diamètre de la veine ombilicale dans son trajet intra ou extra hépatique

- ✓ Une augmentation de l'épaisseur du placenta
- ✓ Un hydramnios.

Ces signes prennent d'autant plus de valeur que l'immunisation maternelle devient importante. L'aggravation de l'anémie hémolytique pouvant être rapide, les examens échographiques doivent être rapprochés, à la recherche du moindre signe évocateur [22].

3.10.2.3 Doppler Cérébral : PSV-ACM

Cet examen n'est pas encore faisable au Mali, nous ne disposons que de l'échographie et du Doppler obstétrical et ombilical.

Cependant, le PSV-ACM est l'un des grands progrès de ces 20 dernières années, mais cette mesure relève de la compétence d'un opérateur bien formé à ce type d'exploration. Cet examen est de loin le meilleur moyen de diagnostic reproductible et non invasifs des anémies fœtales.

L'installation d'une anémie chez le fœtus se traduit par une diminution de la viscosité sanguine et d'une augmentation du débit cardiaque fœtal bien mis en évidence par les analyses par Doppler des flux artériels.

Pour ce faire, les opérateurs se réfèrent aux valeurs des PSV-ACM établies en fonction de l'âge gestationnel (courbe de MARI) et calculent chez le fœtus la valeur du PSV-ACM en l'exprimant par rapport à la valeur médiane de la population du même âge gestationnel donnée par les références. Ces valeurs permettent ainsi d'établir le MoM (Multiple of Median) du fœtus.

Cette mesure est très fiable entre 16 et 35 SA et l'anémie est détectable à 7g/dl environ.

Classiquement, une valeur du PSV-ACM de plus de 1,5 MoM est le reflet d'une anémie dans 86% des cas.

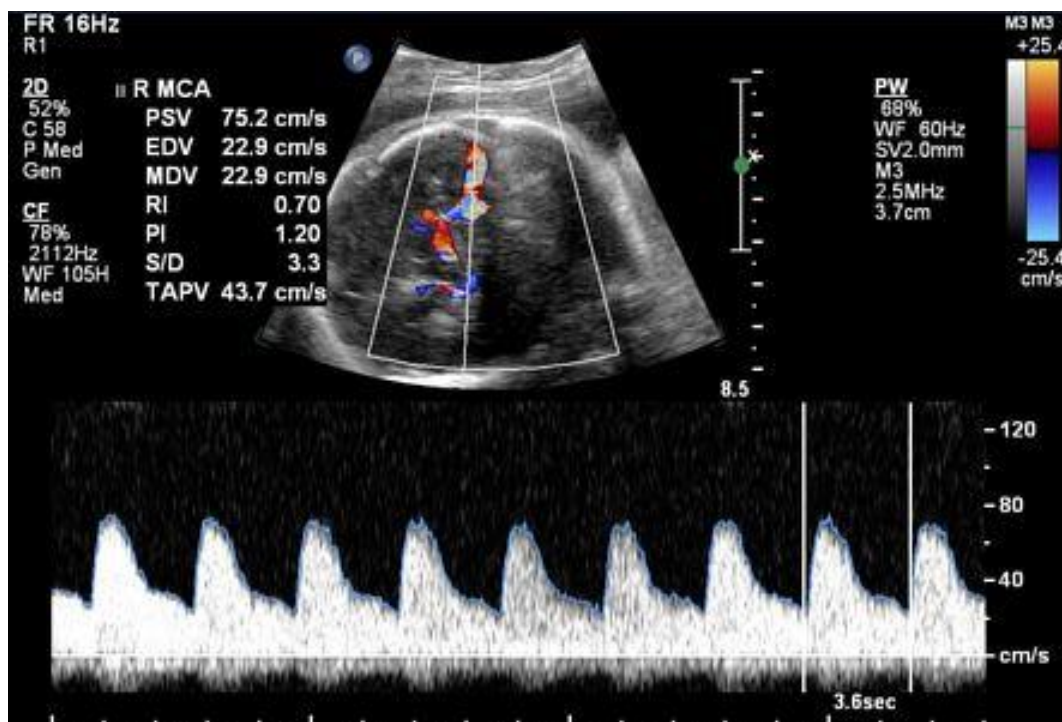


Figure 10: Doppler cérébral et pic systolique de l'ACM

3.10.2.4 Moyens de suivi de l'Allo-immunisation foëto-maternelle

La RAI de contrôle et l'association titrage/ dosage pondéral des Ac, l'échographie foëtale, le PSV-ACM vont partie du suivi de grossesse lors d'allo-immunisation. L'étude de la mobilité foëtale spontanée (score de Manning) ainsi que la surveillance du RCF sont de bons indices pronostics de souffrance foëtale.

3.11 Moyens thérapeutiques de l'allo immunisation foëto-maternelle

3.11.1 Immunoprophylaxie Anti-RH1

Actuellement la prophylaxie n'est possible que pour l'allo-immunisation anti-D. Elle consiste à l'injection d'immunoglobulines en vue de neutraliser les globules rouges rhésus positif étrangers qui seraient passés dans l'organisme maternel avant toute mise en route du processus d'immunisation. De ce fait, la prévention spécifique de l'allo-immunisation à l'antigène D doit impérativement être mise en

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

œuvre chez toute femme enceinte RHD négatif non immunisées à l'antigène D en raison d'une dose de 300µg par voie intramusculaire à 28 SA +/-1 semaine. Si cette prophylaxie n'est pas réalisée, elle peut être rattrapée jusqu'à 32-34 SA [8].

Au Mali, une prévention anténatale et postnatale devrait être recommandée par le PNP pour une meilleure prise en charge des femmes enceintes rhésus négatifs.

3.11.1.1 Pendant la grossesse

L'efficacité de cette immunoprophylaxie anti-D repose sur une posologie adaptée et sur une injection en IM ou IV des Ig dans les 72h suivant un évènement potentiellement immunisant, aussi un bénéfice peut être espéré jusqu'à 30 jours. La voie IM sera toujours préférée pour la prophylaxie post-exposition, en cas d'HFM confirmée et lorsqu'on s'approche du délai de 72h. Durant cette même grossesse, lorsque survient une nouvelle circonstance indiquant une prophylaxie après une première administration d'anti-RH1, on peut s'abstenir de la renouveler dans un délai qui est fonction de la dose antérieurement reçue (12 semaines pour 300µg).

3.11.1.2 A l'accouchement

La prophylaxie anti-RH1 doit être appliquée après tout accouchement d'enfant RhD positif chez une femme rhésus négatif non immunisée à l'anti-D. Si l'enfant est RH1 positif, un TK sera effectué sur le sang maternel prélevé au moins 1 heure après la délivrance et la prophylaxie sera adaptée en fonction du résultat. En cas d'oubli de la prophylaxie dans les premières 72h, l'injection peut tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement. En cas d'immunoprophylaxie à 28 SA chez la mère, et en absence de symptomatologie associée chez le nouveau-né, aucune prophylaxie n'est à adopter même si le test de Coombs direct du bébé est positif.

3.11.2 Phénotypage paternel

Le phénotypage du procréateur peut permettre de confirmer l'incompatibilité fœto-maternelle et d'assurer la prise en charge correcte, ou de rassurer en écartant l'hypothèse d'un risque d'anémie fœtale rendant inutile toute prophylaxie. Ainsi, si la paternité est certaine et que le procréateur est RH-1, la prophylaxie peut être évitée [11].

3.11.3 Césarienne

En cas d'évolution défavorable de l'état du fœtus, on peut réaliser une césarienne en urgence pour extraire le fœtus après maturation pulmonaire et cérébrale en fonction de la viabilité.

3.11.4 Influence de l'incompatibilité ABO sur l'immunisation anti-RH1

L'influence de l'incompatibilité ABO dans la protection de l'immunisation primaire anti-D a été mise en évidence à partir du groupe ABO des parents ayant eu un enfant atteint de MHNN. La fréquence de l'immunisation était significativement différente chez les femmes dont le fœtus était compatible pour le groupe ABO par rapport à la fréquence d'immunisation observées chez les femmes dont le fœtus était ABO incompatible (10% contre 1%). La séquestration splénique des hématies fœtales ABO incompatibles opsonisées par les anticorps naturels ABO éviterait le contact de l'antigène RH1 avec les cellules compétentes du système immunitaire. L'incompatibilité ABO protégerait aussi contre l'immunisation vis-à-vis de l'antigène RH4 et d'autres antigènes érythrocytaires dans le cadre de la MHNN [13].

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE

4.1 Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée au CNTS de Bamako et dans le Centre de Santé de référence de la commune VI de Bamako. Le choix du CNTS s'explique par le fait que c'est le seul Centre de Transfusion Sanguine à Bamako et servira de laboratoire pour les tests biologiques. Le centre est constitué de l'administration, des salles de prélèvement et du laboratoire. Au sein du laboratoire, nous avons différentes unités (Immunologie, Immunohématologie, Biochimie, Préparation des PSL, Distribution des PSL...). Le laboratoire d'immunohématologie du CNTS a la capacité d'effectuer les analyses immunohématologiques (phénotypage RH, RAI et identification d'anticorps, test direct à l'antiglobuline) dans le cadre de suivi des femmes enceintes.

Afin de juger de la pertinence de notre site d'étude, nous avons effectué en 2016 une enquête préliminaire dans les laboratoires et services de maternité des 6 CSRéf de Bamako. Nous avons consulté les registres de groupe sanguin rhésus des laboratoires et registres d'accouchement des services de maternité de ces différents centres. L'analyse des registres d'accouchement avait montré en moyenne qu'il y avait 300 accouchements par mois par centre de santé. La base de données du service de distribution du CNTS en 2020 a montré que, plus de 70% des demandes en concentrés de globules rouges proviennent des urgences gynéco-obstétriques de deux CSRéf dont celui de la commune VI du District de Bamako. Cela explique le choix de ce centre. En effet, l'antécédent de transfusion de concentrés de globules rouges chez une femme en âge de procréer peut-être un risque de développer une allo immunisation foeto- maternelle.

Par ailleurs, l'analyse des registres de groupe sanguin Rh avait révélé que :

- 48% des femmes qui accouchaient sont du groupe O, 25% du groupe B, 22% du groupe A et 5% du groupe AB,
- Le nombre de femmes RhD négatif venant pour leur première Consultation Périnatale (CPN) varie entre 6 et 8% selon les laboratoires des Csref visités.

Les laboratoires des CSRéf ne font pas les tests immuno – hématologiques (phénotypage RH, Kell, Recherche d'Anticorps Irréguliers, et test direct à l'antiglobuline). Le recrutement et le suivi clinique des femmes enceintes s'est déroulé dans le CSRéf de la commune VI.

4.2 Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale menée sur une période de 12 mois allant de mars 2021 à février 2022 chez les femmes enceintes rhésus négatif et positif.

4.3 Population d'étude

Au cours de notre enquête, la population d'étude concernait toutes femmes enceintes venues au CSRéf durant notre période d'étude.

4.4 Echantillonnage

L'échantillonnage a été exhaustif. Il s'agissait d'une étude transversale. Ainsi, pour calculer la taille de l'échantillon en se basant sur les données de l'étude préliminaire, nous avons utilisé la formule de **Cochran** :

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} \sqrt{\left\{ \left(1 + \frac{1}{m} \right) P \times (1-P) \right\}} + Z_{\beta} \sqrt{\left\{ P_0 \times \left(1 - \frac{P_0}{m} \right) \times P_1 \times (1-P_1) \right\}} \right]^2}{(P_0 - P_1)^2} \cong 557 \text{ (+10\% pour les}$$

participants qui abandonneront éventuellement l'étude) $\rightarrow n_f = 613$ où

- $P = \frac{P_1 + m \times P_0}{(m+1)} = \frac{0.08 + (1 \times 0.12)}{(1+1)} = 0.1$
- n : la taille de l'échantillon requise;
- t : le niveau de confiance au seuil de 95% (valeur type de 1.96);

- *P*: la prévalence estimative et
- *m*: la marge d'erreur à 3% (valeur type de 0.05).

La taille minimale de l'échantillon, sur lequel a porté notre enquête est estimée à 613.

4.5 Critères d'inclusion

Toutes femmes enceintes venues au CSRéf CVI pour la consultation prénatale (CPN) durant notre période d'étude et ayant donné leur consentement libre et éclairé avec une sélection orientée pour le rhesus négatif.

4.6 Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses dans notre étude, les femmes qui n'étaient pas enceintes et les femmes enceintes venues au CSRéf CVI n'ayant pas donné leur consentement.

4.7 Tests biologiques

Les analyses effectuées étaient entre autres le groupage ABO/RH, le phénotypage érythrocytaire et Kell, la recherche des agglutinines irrégulières (RAI).

4.8 Analyse des données

Les données ont été collecté sur des fiches d'enquêtes individuelles où étaient mentionnés les données sociodémographiques, cliniques, paracliniques et l'évolution de la grossesse. La saisie et l'analyse de ces données ont été faites sur le logiciel Epi Info version 7.2.2.16 et Microsoft Excel 2016.

4.9 Aspect éthique

L'étude s'est déroulée en respectant les règles d'éthique liées à la recherche sur les sujets humains en vigueur. Un consentement individuel écrit et signé a été obtenu de chaque sujet avant son inclusion. Cette étude ne comportait pas de

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

risque majeur pour les volontaires à l'étude. Cependant, la veinoponction peut entraîner quelques rares veinites. Des dispositions ont été prises pour la sécurité des volontaires en cas d'incident ou d'accident liés ou prélèvement. Les noms et prénoms des sujets ne sont pas utilisés. Seul un numéro d'identification a servi à identifier la qualité du prélèvement. Les données ont été gardées de façon confidentielle.

4.10 Définitions opérationnelles

Les définitions opérationnelles sont les suivantes :

Grossesse : C'est la période qui s'écoule depuis la conception jusqu'à sa terminaison ;

Antigène : C'est une substance repérée par le système de défense de l'organisme qui produit alors un anticorps pour la détruire ;

Allo-anticorps : Molécule produite par le système immunitaire d'un individu en réponse à un antigène spécifique présent chez un autre individu de la même espèce ;

L'allo-immunisation : Survenue d'une réponse immunitaire d'un individu vis-à-vis d'un antigène dont il est dépourvu mais présent chez un autre individu de la même espèce ;

Anticorps irrégulier : C'est un anticorps qui n'est pas systématiquement présent chez les sujets dépourvus de l'antigène correspondant ;

L'incompatibilité fœto-maternelle (IFM) : Différence entre les antigènes des éléments figurés du sang d'une mère et de son fœtus susceptible d'entraîner la formation d'anticorps chez la mère ;

La recherche des agglutinines irrégulières (RAI) : Examen biologique réalisé dans le but de détecter les anticorps du patient dirigés contre les groupes sanguins étrangers.

4.11 Contraintes de notre étude

Au début de notre étude, il était prévu d'atteindre un échantillon de six-cent-treize (613) femmes enceintes. Ce chiffre n'a pas été atteint car l'étude a concerné un seul centre de santé au lieu de deux prévus au début. Sur les 339 femmes enceintes, 9,4% ont développé des anticorps. Nous n'avons pas la certitude que cette proportion allait évoluer si nous avions eu plus de gestantes compte tenu de la faible détection des anti corps chez les mélanodermes.

Par ailleurs, au début de notre étude, nous avons eu quelques difficultés avec les femmes enceintes qui étaient réticentes par rapport à leur participation. Les différentes sensibilisations parfois avec les conjoints, ont permis de relever ce défi.

RESULTATS

V. RESULTATS

A. Analyse Descriptive

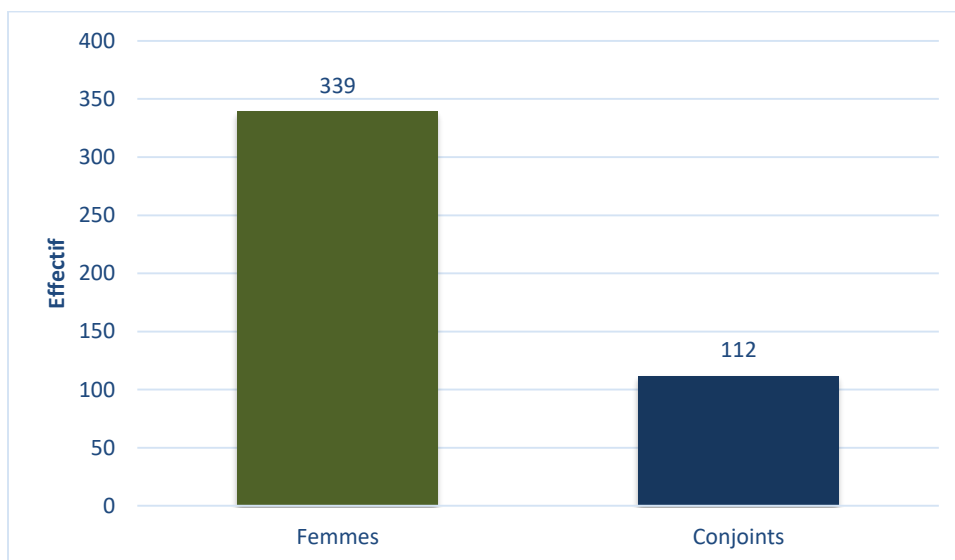


Figure 11: Répartition des femmes enceintes en fonction de la participation des conjoints

Sur un effectif de 339 femmes enceintes, 112 conjoints ont participé à l'enquête mais n'ont pas été pris en compte dans le résultat.

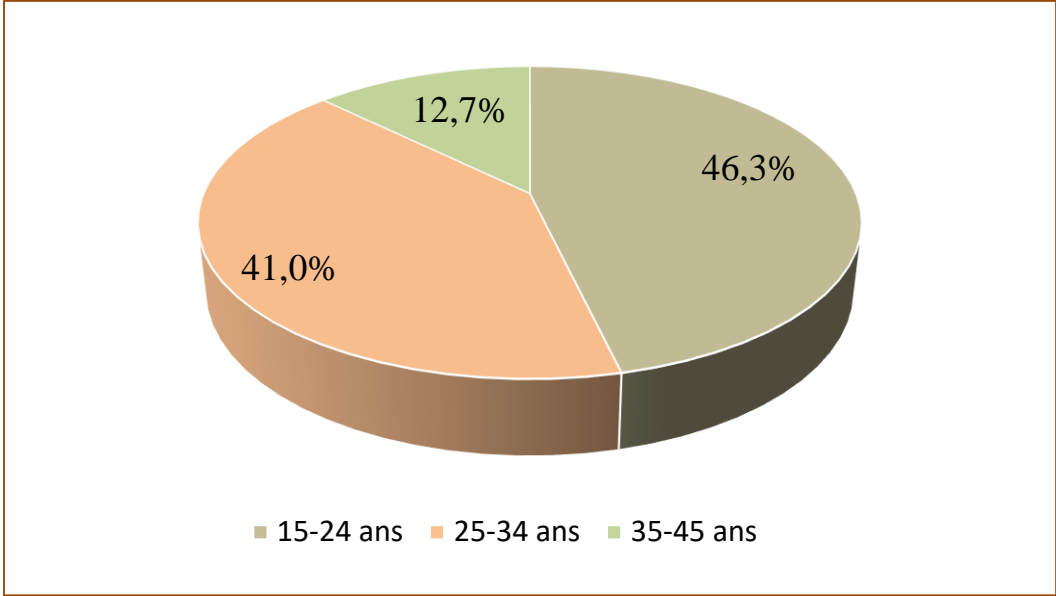


Figure 12: Répartition des femmes enceintes selon la tranche d'âge

La tranche d'âge de 15-24 ans était la plus représentée avec 46,3%. L'âge moyenne était de 23,3 ans.

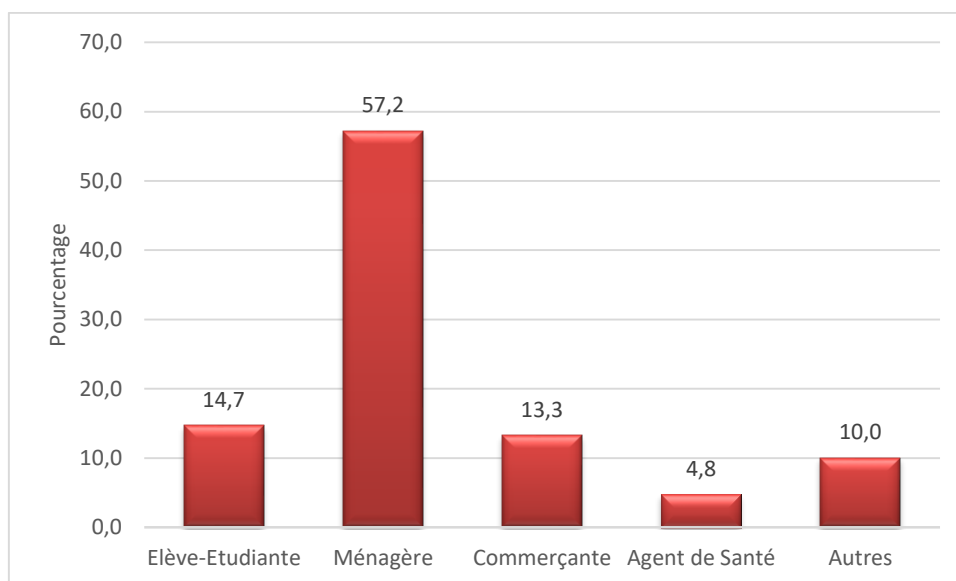


Figure 13: Répartition des femmes enceintes selon la profession

Autres : Couturière (10), coiffeuse (12), artiste (8), enseignante (4).

La profession de ménagère était la plus représentée avec 57,2% contre 4,8% pour les agents de santé.

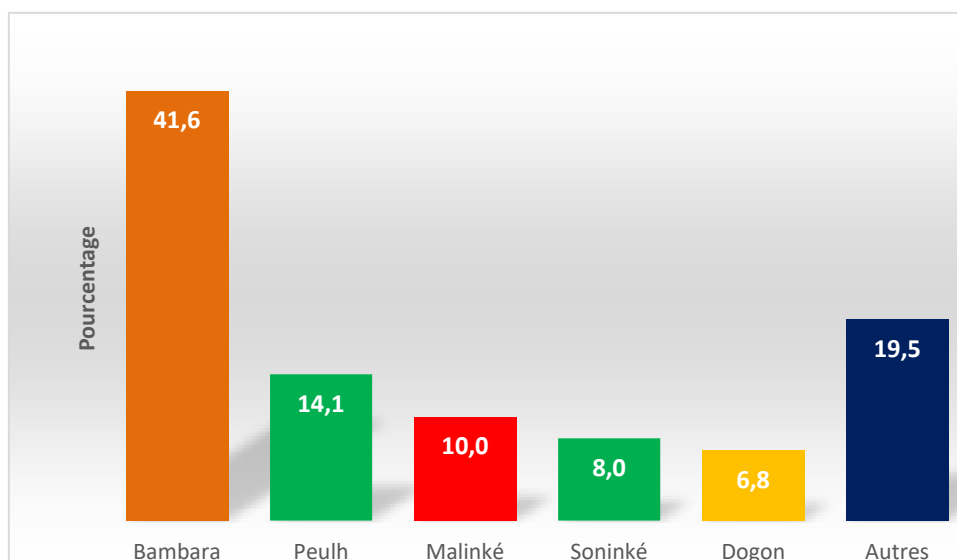


Figure 14: Répartition des femmes enceintes selon l'ethnie

Autres : Sénoufo (14), Bobo (3), Mianka (10), Sorhaï (10), Bozo (3), Burkinabé (8), Nigérian (4), Wolof (1), Togolais (3), Kakolo (10).

L'ethnie Bambara était majoritairement représentée avec 41,6% suivie des peulhs 14,1%.

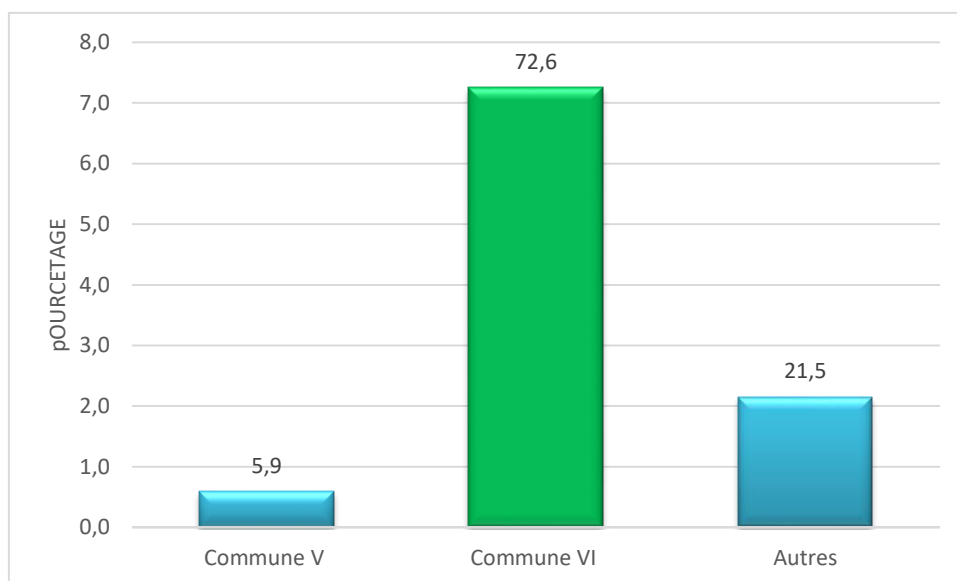


Figure 15: Répartition des femmes enceintes selon la provenance

Autres : Commune I (18), commune II (17), commune III (19) et commune IV (19).

La majorité des femmes provenaient de la commune VI avec un effectif de 246 soit 72,6%.

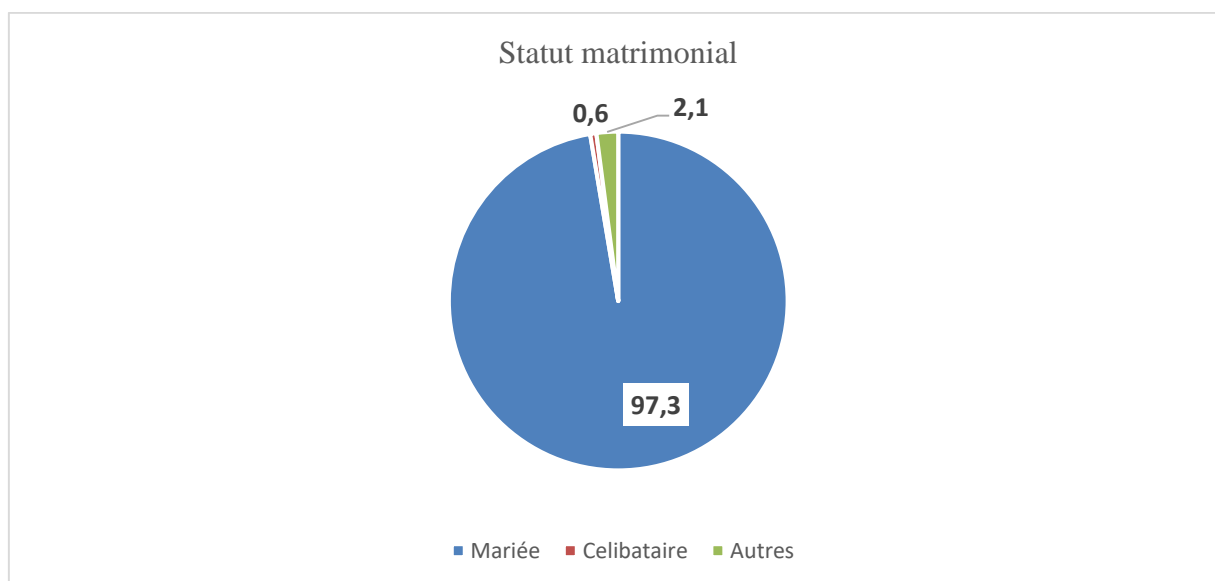


Figure 16: Répartition des participantes selon le statut matrimonial

Autres : Veuve, Fiancée.

Les femmes mariées étaient majoritairement représentées avec un effectif de 330 soit 97,3%.

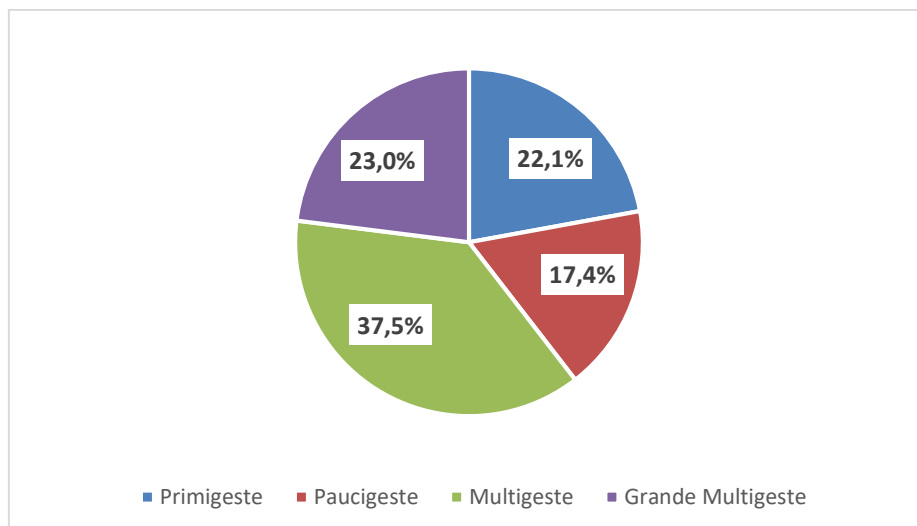


Figure 17: Répartition des participantes selon la gestité

Les multigestes étaient les plus représentées avec 37,5% suivies des grandes Multigestes avec 23,0%.

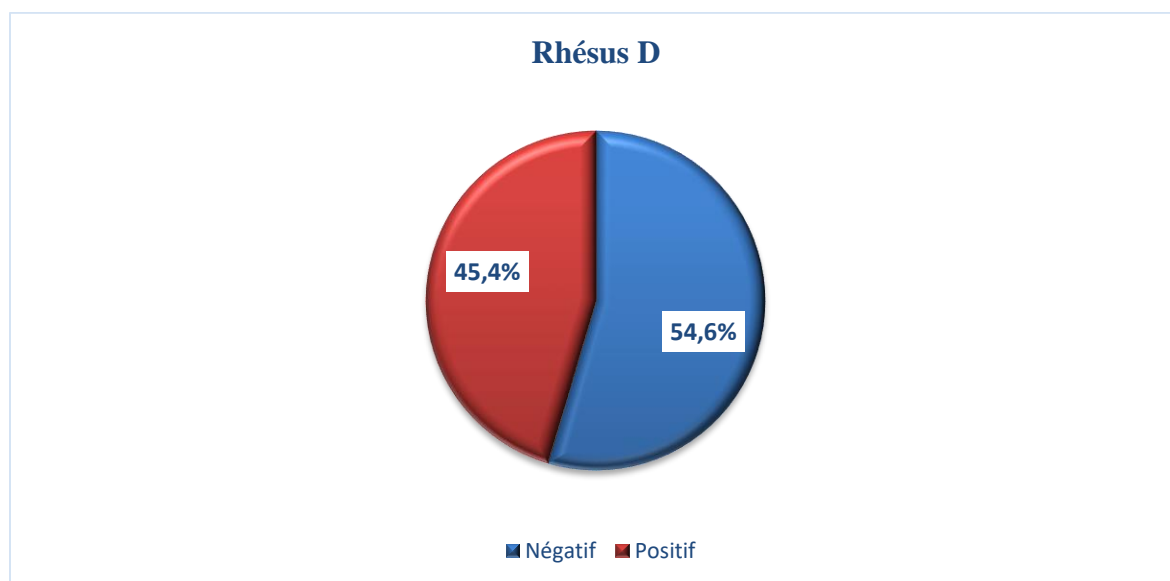


Figure 18: Répartition des femmes enceintes selon leur rhésus

La majorité des femmes enceintes étaient rhésus négatif avec un effectif de 185 soit 54,6%.

Tableau VII: Répartition des femmes enceintes selon le groupe rhésus

Rhésus				
Groupe	Négatif	Positif	Total	Pourcentage
A	30	45	75	22,1
B	50	40	90	26,6
O	97	58	155	45,7
AB	8	11	19	5,6
Total	185	154	339	100

Le groupe O était majoritairement représenté chez les deux rhésus avec 45,7% contre le groupe AB avec 5,6%.

Tableau VIII: Répartition des femmes enceintes selon le phénotype érythrocytaire

Phénotypes	Fréquence	Pourcentage
D+C+c+E+e+K-	3	0,9
D+C+c+E-e+K-	26	7,7
D+C-c+E+e+K-	17	5,0
D+C-c+E+e-K-	1	0,3
D+C-c+E-e+K-	117	34,5
ddC+c+E+e-K-	1	0,3
ddC+c+E-e+K-	34	10,0
ddC+c+E-e-K-	1	0,3
ddC-c+E-e+K-	139	41,0
Total	339	100

Le phénotype C-c+E-e+K- était le plus courant, avec 41% chez le rhésus négatif contre 34,5% chez le rhésus positif.

Tableau IX: Répartition des femmes enceintes selon la présence ou pas de pathologie associée à la grossesse actuelle

Pathologie associée à la grossesse	Nombre	Fréquence (%)
Non	238	70,2
Oui	101	29,8
Total	339	100

Dans notre étude 29,8% des femmes avaient une pathologie autre que l'incompatibilité fœto-maternelle associée à la grossesse.

Tableau X: Répartition des femmes rhésus négatifs selon l'antécédent d'injection d'Anti-D antérieure à la grossesse actuelle

Antécédent d'Anti-D reçu	Nombre	Fréquence
Oui	52	28,1
Non	119	64,3
Je ne sais pas	14	7,6
Total	185	100

Chez le groupe rhésus négatif, 28,1% avaient un antécédent d'injection d'anti-D antérieure à la grossesse actuelle.

B. Données analytiques

Tableau XI: Répartition de la recherche des anticorps irréguliers (RAI) effectuées chez les femmes enceintes selon la période

Période	RAI effectuée				Total
	1 ^{er} Trimestre	2 ^{eme} Trimestre	3 ^{eme} Trimestre	Salle d'accouchement	
Nombre	49	85	206	12	352
Fréquence	14,0	24,1%	58,5	3,4	100%

Sur un total de 352 RAI effectuées chez les femmes enceintes, 206 ont été réalisées au 3^{eme} trimestre soit 58,5% contre 14,0% au 1^{er} trimestre de la grossesse.

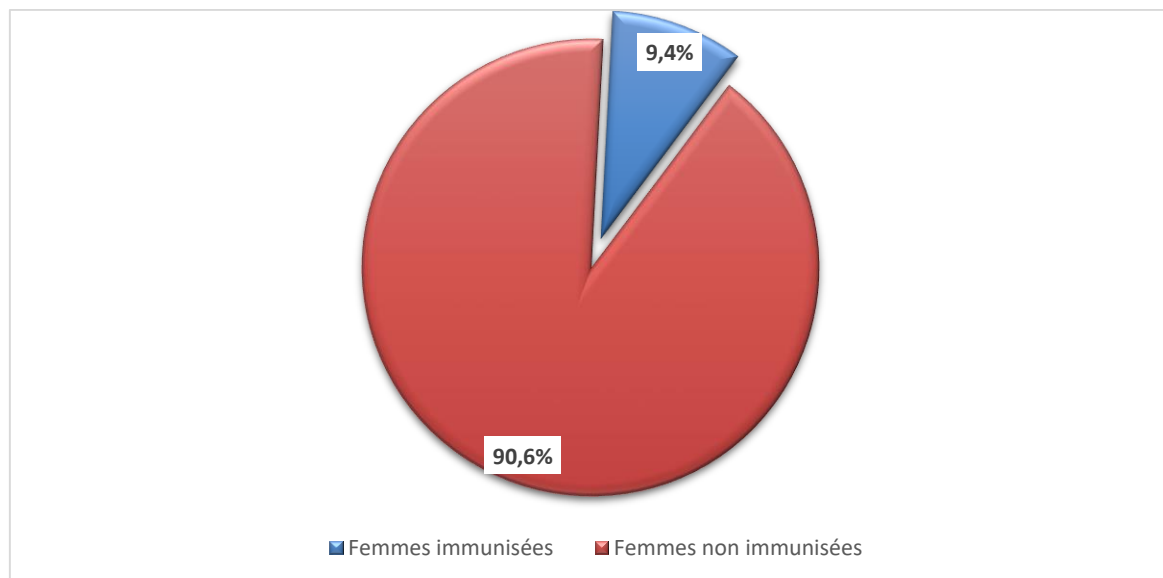


Figure 19: Répartition des femmes selon le statut d’immunisation par un anticorps

Sur un effectif de 339 femmes enceintes 9,4% soit 32 femmes ont développé un ou plusieurs allo-anticorps.

Tableau XII: Répartition des participantes selon le développement d'allo-anticorps par rapport au rhésus

Développement d'allo-anticorps			
Rhésus	OUI	NON	TOTAL
Négatif	17	168	185
Positif	15	139	154
Total	32	307	339

Sur un total de 32 femmes enceintes ayant développé des allo-anticorps, 17 sont rhésus négatif contre 15 pour le rhésus positif.

Tableau XIII: Répartition des anticorps irréguliers chez les participantes

Anticorps	Effectif	Pourcentage
Ac anti D	6	18,8
Ac anti E	3	9,4
Ac anti M	1	3,1
Ac anti Kell	1	3,1
Ac antiD, anti LUA, anti-C, anti-E, Anti-Cw, kpa	8	25,0
Pangglutination	13	40,6
Total	32	100

Sur un total de 32 allo-anticorps détectés au cours de l'étude, l'Ac anti-D représentait 19% contre 9% pour l'Ac anti-E.

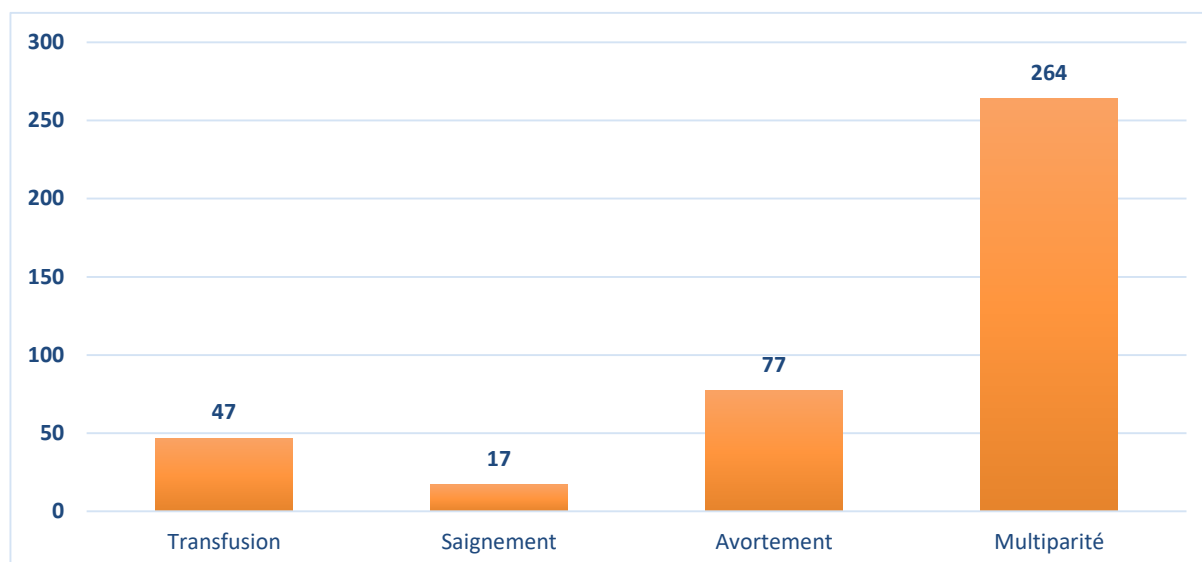


Figure 20: : Répartition des femmes enceintes selon les facteurs de risque associés à l'AIFM

Le facteur de risque dominant était la multiparité avec un effectif de 264, suivie de l'avortement avec 77.

Tableau XIV: Répartition des facteurs de risque par rapport au développement d'une allo-anticorps chez les femmes enceintes

Antécédents	Effectif	Développement d'allo-anticorps		p valeur
		NON	OUI	
Transfusion	47	38 (80,9%)	9 (19,1%)	0,000
Saignement	17	17 (100,0%)	0 (0%)	-
Avortement	77	68 (88,3%)	9 (11,7%)	0,004
Multigestité	264	232 (87,9%)	32 (12,1%)	0,582

Dans notre étude, le facteur de risque commun au développement d'une IFM était la multigestité avec p valeur= 0,58.

Tableau XV: Répartition des femmes enceintes selon la voie d'accouchement et le rhésus

Voie d'accouchement	Rhésus		
	Positif	Négatif	Total
Césarienne	32	36	68
Voie Basse	99	132	231
TOTAL	131	168	299

$\text{Khi}^2 : 35,306 \quad \text{ddl} : 04 \quad p : 0,000$

La valeur de p est inférieure à 0,05 ; on peut donc conclure qu'il y' a une relation significative entre la voie d'accouchement et le rhésus.

Au cours de l'enquête, 299 femmes ont accouché dont 168 femmes rhésus négatifs et 131 rhésus positifs ; la voie basse était prédominante chez les groupes avec 132 contre 99.

Tableau XVI: Répartition des femmes rhésus négatifs ayant accouchée selon le rhésus du nouveau-né à la naissance

Rhésus nouveau-né	Nombre	Fréquence
Positif	60	35,7
Négatif	19	11,3
Non groupés	89	53,0
Total	168	100

Sur un total de 168 femmes rhésus négatif qui ont accouché durant notre étude, seul 79 nouveau-nés ont été groupés et parmi eux 35,7% sont revenu positif.

Tableau XVII: Répartition des femmes rhésus négatif ayant reçu le sérum Anti-D durant ou après l'accouchement

Anti-D reçu	Nombre	Fréquence
Durant la grossesse	2	1,1
Après accouchement	53	28,6
Non	130	70,3
Total	185	100

Au cours de notre étude, seule 1,1% des femmes rhésus négatif ont bénéficié de l'immunoprophylaxie anti-D durant la grossesse contre 28,6% après accouchement.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

A. Méthodes

Notre étude s'est déroulée dans le centre de santé de référence de la commune VI et au CNTS du district de Bamako. Le laboratoire du CNTS a la capacité d'effectuer les examens Immunohématologiques.

Dans notre étude, 339 femmes enceintes ont été recruté sur consentement libre et éclairé au cours des CPN au Csréf CVI de Bamako.

Outre la recherche des anticorps irréguliers (RAI), les 339 patientes recrutées ont bénéficié d'un phénotypage érythrocytaire dans les systèmes ABO, RH et Kell.

La RAI a été réalisé par des techniques en gel filtration en Coombs indirect. La technique en gel présente l'avantage d'une estimation facile des scores des agglutinations.

B. Données socio démographiques

Le sexe

Dans notre étude, sur un effectif de 339 femmes enceintes recrutés, seulement 112 conjoints ont participé à l'enquête soit 1/3. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la participation des conjoints reste toujours limitée.

La tranche l'âge

La tranche d'âge la plus représentée était de 15-24 ans avec une fréquence de 46,3% de la population d'étude. Ce taux est inférieur à celui de Dembélé FS. [23] qui avait trouvé 55,1% dans son étude et dont la tranche d'âge était de 18-25ans. Notre taux est supérieur à celui de Sanou A. et de Konaré MS. qui était respectivement de 32,7% et de 37,3%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les jeunes prennent de plus en plus conscience des enjeux liés à la maternité [15] [24].

La profession

Les femmes au foyer étaient les plus représentées dans notre étude avec 57,2%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que cette couche sociale se marie tôt et n'occupe presque pas d'autres fonctions.

Ce résultat est presque identique à celui de Sanou A. [15] qui était de 51%.

L'ethnie

L'ethnie Bambara est la plus représentée avec dans notre étude avec 41,6%, ceci s'explique par le fait qu'elle est majoritaire dans la population Malienne.

La provenance

Dans notre étude 72,6% des femmes enceintes provenaient de la commune VI car le CSRéf CVI est le plus grand centre de cette localité et il accueille les références d'autres structures sanitaires avoisinantes et il a été choisi lors d'une étude préliminaire.

L'état matrimonial

La majorité des femmes enceintes étaient mariées avec 97,3%. Ce taux est supérieur à celui de Dembélé FS [23] qui était de 94,6%. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que dans notre contexte les femmes se marient tôt et aussi par une prise de conscience des femmes à faire des enfants dans le mariage.

La gestité

Les multigestes étaient les plus représentés parmi les femmes enceintes dans notre étude avec 37,5%. Ce taux peut s'expliquer par le fait que les femmes recrutées étaient majoritairement jeunes de 15-24 ans qui occupaient la fonction de ménagère.

C. Données Analytiques

Le rhésus D

La majorité des femmes enceintes étaient rhésus négatif avec 54,6%. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que durant notre étude, nous avons surtout faire une sélection orientée de femmes rhésus négatif car elles sont beaucoup plus à risque d'IFME à cause de l'absence naturelle de l'antigène D.

Ce taux est supérieur à celui de Naimi S. et Medjahdi F. qui était de 30% et inférieur à celui de Rekik et al en Tunisie qui était de 56,62% [13] [4].

Le groupe ABO

Dans la population d'étude, nous constatons une prédominance du groupe O (45,7%) suivi des groupes B (26,6%) et A (22,1%) et enfin du groupes AB (5,6%). Ce résultat est similaire à celui obtenu par Guindo S. [25] avec 49,5% de groupe O ; 27,6% de groupe B ; 18,6% de groupe A et 4,3% de groupe AB. Notre résultat est différent de celui obtenu par Bonneville E. [14] en Europe qui était de 45% (A) ; 43% (O) ; 9%(B) et de 3% (AB). Cette différence pourrait s'expliquer par des origines génétiques propre aux Mélanodermes.

Le statut d'immunisation

Dans la cohorte de 339 femmes enceintes, seulement 32 femmes soit 9,4% ont développé un ou plusieurs allo-anticorps. Ce taux est supérieur à celui de Bigot et al (4.75%) chez les femmes enceinte à la maternité lagunaire de Cotonou au Benin en 1988 ; et à celui de Bamouni (4,2%) dans une étude sur l'évaluation du risque d'allo-immunisation post transfusionnelles chez les femmes hospitalisées au service de gynéco-obstétrique au CHU de Sanou S. en 2009 au Burkina Faso [10] [25].

Notre résultat est inférieur à celui de Tisserand P. qui était de 19,7% chez les drépanocytaires suivis en PACA-Corse en France [18]. Ce taux peut s'expliquer par le fait que les Africains ne s'immunisent pas ou très peu, selon Touré et al [26].

Le phénotype érythrocytaire

Au cours de notre étude, nous avons également procéder à la détermination du phénotype dans les systèmes RH et Kell. Le phénotype C-c+E-e+K- était prédominant chez le rhésus négatif et positif avec respectivement 41,0% et 34,5%. Ce phénotype est le plus fréquent chez les Mélanodermes [27]. Notre fréquence est comparable à celle trouvée par Traoré O. et Guindo S. qui était respectivement de 70,2% et 60,5% [28] [25].

Ce taux est également comparable à celui rapporté par Jeremiah C. et Odumody ZA [29] au Nigeria qui était de 73,61%.

L'antigène Kell était négatif chez toutes les femmes. Ce taux est inférieur à celui de Traoré O. chez une population de donneurs de sang au Mali soit 2,4% [28].

L'antécédent d'injection du sérum Anti-D antérieure à la grossesse actuelle

Sur 185 femmes rhésus négatif, 28,1% avaient un ATCD d'injection d'anti-D antérieure à la grossesse actuelle. Ce résultat peut s'expliquer par le coût élevé du sérum anti-D et aussi par sa prescription limitée faute de données suffisantes sur le sujet [23].

La période de réalisation de la RAI

La majorité de la RAI a été réalisée au 3^{eme} trimestre de la grossesse soit 58,5% contre 13,3% au 1^{er} trimestre.

Ce résultat s'explique par le fait que les femmes débutent tardivement les CPN.

Les anticorps irréguliers

L'allo-immunisation représentait 9,4% soit 32 femmes de la population d'étude. Ce taux est supérieur à celui de Tisserand P. qui était de 1,1% chez les drépanocytaires suivis en 2020 en région PACA-Corse en France ; et à celui de Rekik et al qui était de 5,17 chez les femmes enceintes en Tunisie [18] [4].

L'Ac anti-D était de 18,8%, supérieur à celui de Bigot et al (5,3%) au Benin et inférieur à celui de Rekik et al en Tunisie qui était de 73,7% [10] [4].

L'Ac anti E représentait 9,4% de la population des femmes ayant développé des allo anticorps. Ce taux est supérieur à celui de Rezik et al qui avait trouvé 1,01% [4].

L'Ac anti-M représentait 3,1% de la population d'étude, ce taux est supérieur à celui de Bigot et al (2,6%) au Benin en 1988 ; et est inférieur à celui de Coulibaly Y. qui était de 3,3% chez les drépanocytaires à Bamako en 2020 dont 1 cas chez une femme enceinte [10] [22].

L'Ac anti Kell représentait 3,1% des anticorps retrouvés, ce taux est inférieur à celui de Rezik et al [4] qui était de 3,54%. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait cet Ac est essentiellement d'origine transfusionnelle.

Les associations d'Ac représentait 8 cas soit 25,0% de la population d'étude. Ce taux est supérieur à celui de Rezik et al qui avait trouvé 10,62% [4].

Dans la littérature, il est rapporté que dans les cas d'associations avec Ac anti-D ; c'est la sévérité de ce dernier qui conditionne le pronostic de l'affection [30].

La pangglutination était la plus représentée avec 40,6% de la population d'étude. Cette énigme se produit lorsque le sérum du patient réagit avec tous les échantillons de GR réactifs utilisées, à la fois dans le test de dépistage et sur le panel d'identification.

Le facteur de risque associé à l'IFM

Le facteur de risque prédominant et commun au développement d'une IFM était la multigestité avec 12,1% ; Ceci peut s'expliquer par le fait que les grossesses exposent la femme a un nombre important de stimulations antigéniques et donc un risque plus élevé d'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

La voie d'accouchement

L'accouchement fait partie des facteurs de risque de survenue d'une IFM. Dans notre étude, nous avons observés chez les femmes rhésus négatif, 132 cas d'accouchement par voie basse contre 36 cas par césarienne. Dans les deux cas il y a un risque d'IFM mais ce risque est accru en cas de césarienne [27].

Le rhésus du nouveau-né à la naissance

Au cours de notre étude, seul 79 Nnés ont bénéficié du groupage rhésus à la naissance. Ce résultat pourrait s'expliquer l'insuffisance d'informations sur l'IFM et ses risques et le manque de volonté de la famille.

L'immunoprophylaxie au sérum anti-D durant la grossesse actuelle ou après l'accouchement

La majeure partie des femmes rhésus négatif ont reçu l'injection du sérum anti-D après l'accouchement soit 28,6% contre 1,1% au cours de la grossesse. Cette pratique s'explique par la méconnaissance des recommandations sur l'immunoprophylaxie anti-D durant la grossesse et ses avantages par rapport l'injection après l'accouchement.

CONCLUSION

CONCLUSION

Ce travail réalisé à la maternité du centre de santé de référence de la commune VI du District de Bamako est le résultat d'une étude de cohorte prospective conduite sur une période de 12 mois (de mars 2021 à février 2022). Nos résultats fournissent les premières données sur la fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les femmes enceintes au Mali. En effet, les études menées jusque-là ont surtout porté sur l'allo-immunisation chez les polytransfusés et les donneurs de sang à Bamako.

Le taux d'allo-immunisation imputable à l'IFM obtenu dans notre étude était de 9,4% et le facteur de risque commun était la multigestité ; ce taux nous a semblé assez faible au regard de nos pratiques quotidiennes (immunoprophylaxie anti-D absente ou inadaptés...) au Mali. Il est donc probable que l'insuffisance du dépistage contribue à la sous-estimation de cette pathologie dans notre contexte. L'anticorps anti-D seul ou associé était le plus représenté avec 43,8% suivi de l'Ac anti-E (9,4%) et de Kell (3,1%) ; sans atteintes fœtales et/ou néonatales enregistrées durant la période d'étude.

RECOMMENDATIONS

RECOMMANDATIONS

A la lumière de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

A la direction du CNTS :

- ✓ Assurer la formation continue du personnel sur le dépistage et l'identification des allo-anticorps ;
- ✓ Faire un test de compatibilité pour toutes les poches de sang (CGR et dérivés) à transfuser ;
- ✓ Etendre les tests de comptabilité chez tous les donneurs du Mali.

Aux autorités administratives de la Santé et de l'université :

- ✓ Renforcer le plateau technique (matériels et réactifs) du laboratoire d'immunohématologie du CNTS ;
- ✓ Equiper les laboratoires d'analyses des CSRéf et hôpitaux de matériels de dépistage ;
- ✓ Etablir un manuel de recommandations nationales de surveillance immunohématologique de la femme enceinte détaillant le calendrier de la recherche des anticorps irréguliers pendant la grossesse selon le rhésus ;
- ✓ Aider au diagnostic et à la quantification de l'HFM afin d'adapter les doses d'Ac à injecter ;
- ✓ Etudier la possibilité d'un recours au génotypage RH fœtal sur sang maternel afin de cibler la prophylaxie et de réduire la consommation du sérum anti-D ;
- ✓ Réduire ou subventionner le coût du sérum anti-D pour le rendre accessible à toute la population ;
- ✓ Assurer la formation continue des techniciens de laboratoire ;
- ✓ Prévoir des cours plus approfondir en immunohématologie à la FMOS.

Aux personnels soignants :

- ✓ Se former et s'informer sur la prise en charge et les risques liés à l'IFM ;
- ✓ Sensibiliser les femmes et leur conjoint sur l'allo-immunisation et ses risques ;
- ✓ Prescrire les analyses recommandées pour le diagnostic et le suivi de l'allo-immunisation ;
- ✓ Impliquer davantage les conjoints dans le suivi prénatal ;
- ✓ Bien renseigner ces informations dans le carnet de suivi de la femme enceinte.

Aux femmes enceintes :

- ✓ Suivre les recommandations de son médecin traitant ;
- ✓ Débuter plutôt les consultations prénatal (CPN).

REFERENCES

REFERENCES

1. Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte - EM consulte [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/964831/diagnostic-et-suivi-biologiques-des-allo-immunisations>
2. Roubinet F, Mannessier L, Chiaroni J. : recherche c/es anticorps anti-Crythrocytaires WI). :6.
3. Bigot A., Seclonde C., Guerrieri C., Zohoun I., DeBruyere M. Recherche d'anticorps irreguliers dans une populalion de femmes enceinte à Cotonou: Fréquence et nature. Cotonou Benin;
4. carbonne B, Castaigne v, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Allo-immunisations erythrocytaires: suivi et prise en charge. In.
5. Santavy J. Hemolytic disease in the newborn-history and prevention in the world and the Czech republic. Biomed Pap. 1 juin 2010;154(2):147-51.
6. Karl L. Agglutinationerscheimungen noramlen menschlichen blutes. [wien klin Wochenschr]; 1901.
7. Rigal Emmanuel. Maladie Hemolytique du Nouveau né. [GENEVE]; 2012.
8. Pape O. Mise en place preleminaire d'une methode de determination non invasive du rhesus D foetal par analyse de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel au sein du reseau securite naissance des pays de la Loire [These]. Universite de NANTES; 2008.
9. Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités Foetomaternelles Erythrocytaires. 2012.
10. Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine: le point en 2011. Fevrier 2012;135.
11. Joubert Camille. Evaluation du risque immuno-hemolytique d'un anticorps anti-eythrocytaire dans un contexte d'incompatibilité foeto-maternelle [Thèse]. [France]: faculté de pharmacie AIX MARSEILLE; 2021.
12. Naimi S, Medjahdi F. La surveillance immunoheumatologique des femmes enceintes [Memoire]. [ALGERIE]: Faculte de Medecine Dr. B. BENZERDJEB-TLEMCEN; 2006.

13. Bonneville Edouard. validation d'une methode de rechervhe d'anticorps erythrocytaires anti-RH1 en microtitrage à 'etablissement Francais du sang AUVERGNE-RHONE-ALPES [These]. [France]: GRENOBLE ALPES; 2021.
14. Sanou A. Grossesse et accouchement chez les femmes rhesus negatif au centre de sante de référence de la commune III du District de Bamako. [Bamako]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020.
15. Klouloud Mezzat. Les examens immunohematologiques au centre de transfusion sanguine: Experience de l'hopital militaire de AVICENNE DE MARRAKECH [These]. [MARRAKECH]; 2020.
16. la transfusion sanguine (PDFDrive) COURS.pdf.
17. Traore O. Phenotype erythrocytaire dans les systemes erythrocytaires chez les donneurs de sang [Médecine]. [Bamako]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2002.
18. Tisserand Pauline. Etude des variants du systeme RH chez les patients drepanocytaires suivi en PACA-CORSE [These]. [France]: faculté de pharmacie AIX MARSEILLE; 2020.
19. Janot Christian. Immuno-hématologie et groupes sanguins. 2002. 179 p.
20. Huguet-Jacquot et al. - 2022 - recommandations du Centre National de Référence en.pdf.
21. Doghmi W. les techniques en Immunohematologie+.
22. Yacouba Alpha Coulibaly. Recherche des aggluinines froides chez les malades drepanocytaires à Bamako [These]. [MALI]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2021.
23. Dembélé FS. Connaissances, attitudes et pratiques des femmes en age de procreer sur l'incompatibilite foeto-maternelle rhesus D dans la commune rurale de Moribabougou Cercle de Kati [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020 [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4480>
24. Konaré S. Mamadou. Qualité de prise en charge des femmes enceintes de rhesus negatif suivies au CSREF CI de BAMAKO-MALI [These]. [Bamako-

MALI]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2021.

25. Rekik T, I. Ben Amor, N. Louati, H. Rekik, H. Menif, J. Gargouri. Recherche des agglutinines irrégulières en milieu obstétrical en Tunisie : étude à propos de 5369 femmes. *Transfus Clin Biol.* avr 2012;19(2):64-73.
26. Guindo S. Antigenes erythrocytaires appartenant à quatre systemes de groupes sanguins chez lzs donneurs de sang à Bamako [These]. [Bamako-MALI]: Faculté de Medecine, de CULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE DE BAMAKO; 2005.
27. Touré A. Ecra, Horo, Fanny M., Seni K., Konan R. Ble, Koné M. Prise en charge de l'alloimmunisation rhesus par la spectrophotometrie: à propos d'un cas au CHU de Yopuogon, Cote d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot.* 2006;(2862):249.
28. Jean PL. Abrégé d'immunologie. 1972. page 41. (Paris: Masson).
29. Jeremiah ZA, Odumody C. Rh antigens and phenotype frequencies of the Ibibio, Efik and Ibo ethnic nationalities in Calabar, NIGERIA. *Immunoematology [These]. [nigeria]; 2005.*
30. Van Kamp, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman Rh, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. (*Am J Obstet Gynecol* 1969;34:767-71.).
31. Lamy B. Incompatibilite foeto-maternelle [Internet]. 2008. Disponible sur: Flash labd

ANNEXES

ANNEXE I

FICHE SIGNALETIQUE

Titre de la thèse : L'Incompatibilité Fœto-Maternelle chez les femmes enceintes au CS Réf de la Commune VI du District de Bamako

Auteur : Sita Diallo

Nationalité : Malienne

Tél : +223 77 81 20 03

Année de soutenance : 2024

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) et la Faculté de Pharmacie (FAPH) de Bamako : Mali

Secteur d'intérêt : Immunohématologie- Obstétrique

Adresse e-mail : sitadiallo488@gmail.com

RESUME :

Introduction

Les incompatibilités fœto-maternelles sont des situations obstétricales rares mais ses complications fœtales et/ou néonatales peuvent être graves. La maîtrise des complications passe par une connaissance approfondie du sujet. L'objectif de ce travail était d'étudier, l'incompatibilité fœto-maternelle chez les femmes enceintes au centre de santé de référence de la commune VI du district de Bamako, avec comme objectifs spécifiques : Déterminer la fréquence des femmes enceintes en fonction du statut rhésus, la fréquence des anticorps irréguliers et identifier les facteurs liés à la survenue de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

Patientes et méthode : L'étude s'est déroulée dans le district sanitaire du centre de santé de référence de la commune VI de Bamako.

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective avec recrutement direct des femmes enceintes.

Résultats : Les femmes rhésus négatifs représentaient 54,6%. Le taux d'allo-immunisation imputable à l'incompatibilité fœto-maternelle obtenu dans notre étude était de 9,4% soit 5% des femmes rhésus négatifs. L'anticorps anti-D représentait 19% et la fréquence de la pangglutination était de 41%. Le facteur lié à la survenue de l'allo-immunisation le plus représenté était la multigestité.

Conclusion : Le diagnostic de l'incompatibilité fœto-maternelle est purement biologique.

Mots clés : Incompatibilité fœto-maternelle, allo-immunisation, rhésus négatif, pangglutination.

SUMMARY :

Feto-maternal incompatibilities are obstetric situations but its fetal and/or neonatal complications can be serious. Mastering complications requires in-depth knowledge of the subject. The objective of this work was to study fetal-maternal incompatibility among pregnant women at the reference health center of commune VI of the district of Bamako, with the specific objectives : Determine the frequency of pregnant women according to the rhesus statut, the frequency of irregular antibodies and identify factors linked to the occurrence of fetal-maternal alloimmunization.

Patients and method : The study took place in the health district of the reference health center of commune VI of Bamako.

This was a prospective cohort study with direct recruitment of pregnant women.

Etude de l'Incompatibilité fœto-maternelle au CSRéf de la commune VI du District de Bamako

Results : Rh negative women represented 54,6%. The alloimmunization rate attributable to feto-maternal incompatibility obtained in our study was 9,4% or 5% of rhesus negative women. Anti-D antibody accounted for 19%, and the frequency of panagglutination was 41%. The most represented factor linked to the occurrence of alloimmunization was multi-pregnancy.

Conclusion : The diagnosis of fetal-maternal incompatibility is purely biological.

Key word : Fetal-maternal incompatibility, alloimmunization, rhesus negative, panagglutination.

ANNEXE II

Fiche de consentement libre et éclairé

Étude de l'Incompatibilité Fœto-Maternelle (IFM) chez les femmes rhésus positif et négatif dans les Centres de santé de référence des communes V

Bonjour. Je m'appelle _____, et j'enquête sur les risques de développement d'une incompatibilité fœto – maternelle chez les femmes enceintes dans les centres de santé de référence des communes V et VI de Bamako. L'objectif est de pouvoir déceler assez tôt la présence d'une incompatibilité fœto – maternelle pour tenter de réduire les risques de mortalité in utero et d'avortement à répétition chez les femmes.

Votre participation et celle du père de votre enfant est souhaitée dans cette enquête et pour les enquêtes futures. La durée de recrutement des participantes (et leurs époux) est d'environ trois mois. Environ 613 femmes enceintes seront recrutées pour participer à cette étude. Ensuite, nous effectuerons régulièrement des analyses de laboratoires pour déterminer la probabilité du risque de développement une incompatibilité fœto-maternelle. Noter que les analyses seront effectuées lors de chaque consultation pré natale jusqu'à la fin de la grossesse.

Vous (et le père de votre enfant) n'allez rien recevoir comme avantages directs en participant à cette étude. Mais les informations recueillies aideront les chercheurs à contribuer à l'amélioration du système de santé du Mali et de beaucoup d'autres pays pauvres dans la réduction de la mortalité maternelle et infantile. Les questions qui vous seront posées lors de l'interview peuvent être personnelles, même si certaines sont gênantes.

Les risques et inconforts associés à cette étude sont minimes, voire inexistantes bien qu'imprévisibles. Par exemple possibilité de douleurs minime lors du prélèvement veineux. Votre entretien durera environ 45 minutes.

Tous les renseignements que vous donnerez resteront confidentiels. Par ailleurs, les données personnelles vous concernant seront anonymes. Ces données seront accessibles seulement aux investigateurs de recherche. Les résultats de cette étude pourraient être publiés dans des conférences scientifiques, journaux médicaux ou présentés dans débats radio. Sachez que les noms ou images ou toutes autres informations identificatrices des personnes ayant participé à l'étude ne seront pas divulgués.

Cependant, les collaborateurs extérieurs comme, le comité d'éthique et les auditeurs pourront avoir accès à certaines données personnelles de l'étude en cas d'absolue nécessité.

La participation à cette étude est volontaire, et vous pouvez refuser de répondre à chaque question individuelle ou même refuser de répondre à toutes les questions. Vous pouvez refuser de participer ou interrompre votre participation à tout moment sans conséquence négative pour vous. Vous pouvez continuer à participer entièrement à tous les programmes de recherche du CNTS, même si vous refusez de prendre part à cette étude ou si vous décidez d'interrompre votre participation (ou celle du père de votre enfant) à n'importe quel moment. Nous espérons tout de même que vous participiez à cette enquête, parce que vos sens de l'amélioration de la santé humaine sont grandes et importante. Si vous choisissiez de participer, nous vous remercions vivement pour la confiance que vous nous accordée pour aider à l'amélioration de la santé globale dans les pays pauvres.

En ce moment, avez-vous des questions à me poser sur cette enquête ?

Pouvez-vous me rappeler en quelques mots cette étude si vous m'avez bien compris ?

Voulez-vous participer à cette enquête ? OUI \.....\
NON \.....\

Si vous nous permettez, nous voudrions utiliser vos réponses (anonymes) pour sensibiliser les gens et trouver le financement pour le CNTS et les services de gynéco – obstétriques via des présentations, publications, et lors des débats radio.

Voudriez-vous nous permettre d'utiliser vos réponses de cette manière pour faire le plaidoyer à la recherche de financement mais votre nom ne sera pas divulgué ?

OUI \.....\ NON \.....\

Pourrions-nous vous contacter dans le futur ? OUI \.....\
NON \.....\

Si par la suite vous avez des questions concernant votre participation à cette étude, sur l'avancement de l'étude ou sur le CNTS, merci de contacter l'équipe de recherche, le Dr Minkoro FOMBA (79198459) fombababou@yahoo.fr

Par ailleurs, si vous avez des questions concernant vos droits comme participante, vous pouvez contacter le président du comité d'éthique de la FMPOS, Pr Mamadou Marouf Keita au numéro de téléphone 66722022 ou le secrétaire permanent dudit comité en la personne du Pr Mamadou Diakité dont le numéro téléphone est 76231191.

Si vous êtes d'accord pour votre participation (et) celle du père de votre enfant à cette étude, s'il vous plait signez ou apposez votre empreinte digitale ci-dessous.

Nom de Participante _____

(Prénom)

(Nom de famille)

Signature ou empreinte digitale de la Participante

_____ Date: ____/____/____

Nom de l'enquêteur/enquêtrice _____

(Prénom)

(Nom de famille)

Signature de l'enquêteur/enquêtrice _____

Date : ____/____/____

Témoignage du consentement éclairé

A la date de ma signature, je témoigne de l'entrevue pour le consentement à l'étude de recherche citée en haut du document. J'atteste que les informations contenues dans le formulaire de consentement éclairé ont été expliquées au participant et que les questions ont été adressées de façon adéquate.

Nom du Témoin _____

(Prénom)

(Nom de famille)

Signature du Témoin _____ Date

: ____/____/____

ANNEXE III
FICHE D'ENQUETE

(A l'intention des médecins accoucheurs et des sages-femmes)

*Étude de l'Incompatibilité Fœto-Maternelle (IFM) chez les femmes
enceintes au CSRéf de la commune VI de Bamako*

Prénom et nom :
Fonction Profession :
Service :

Csref : Commune V Commune VI Sinon :

.....

Demandé vous une RAI chez la femme enceinte ? Oui Non

Si la RAI est négative à la première CPN demandez-vous une autre RAI ? Oui

Non

Femmes enceintes

Prénom et nom :
Fonction Profession :

Contact (obligatoire) : / _____ /

Q1- Âge : / _____ / année

Q2- Ethnie : / _____ /

Q3- Mariage consanguinité : Oui / ____ / Non: / ____ /

Q4- Groupe sanguin de la gestante ABO, Rh et sous-groupe rhésus, Kell

Groupe ABO	Groupe RH	Sous-groupe RH Kell

- Si Rh négative, avez-vous déjà reçu l'injection de Sérum Anti-D : Oui

Non

- Si Oui combien de foi : / ____ /

Q5- Groupe sanguin du conjoint

Groupe ABO	Groupe RH	Sous-groupe RH Kell

Q6- Gestité : Nombre de grossesses / ____ /

Gestité	Primigeste (1)	Paucigeste (2)	Multigeste (3-4)	Grande multigestes (5+)
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Q7- Parité : Nombre d'accouchement : /_____/

Parité	Primipare (1)	Paucipare (2)	Multipare (3-4)	Grande multipare (5+)
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Q8- Avez-vous un antécédent d'avortement ? Oui Non

Si oui, précisez le nombre : /__/_/

Q9- Avez-vous un antécédent de GEU ? Oui /__/_/ Non/__/_/

Q10- Avez-vous eu des saignements pendant cette grossesse ? Oui Non

Q11- Avez-vous été transfusée avec le culot globulaire ou des concentrés plaquettes ?

Transfusée avant la grossesse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Transfusée pendant la grossesse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Transfusée après la grossesse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Q12- Avez-vous été transfusée avec du sang phénotypé ? Oui Non

Si oui, phénotype :

Q13- Nombre de RAI effectué

Premier trimestre	Deuxième trimestre	Troisième trimestre	Autres

Q14- Consultation prénatale :

Consultation	AG (sa)	Plainte	Résultats autres bilans
CPNr 1		Saignement Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	- RAI : - Test de Coombs indirect : - Echographie :
CPNr 2		Saignement Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	

		MAF : Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Autres : _____	
CPNr 3		Saignement Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> MAF : Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Autres : _____	- RAI : - Test de Coombs indirect : - Echographie :
CPNr 4		Saignement Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> MAF : Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Autres : _____	- RAI : - Test de Coombs indirect : - Echographie

Q15- Evolution de la grossesse : Normale Pathologique

Q16- Accouchement : Voie naturelle Césarienne

Q17- Nouveau-né :

- Prématuré : Oui Non
- A terme : Oui Non
- Sexe : Masculin Féminin
- Groupe sanguin ABO du nouveau-né

Groupe ABO	Groupe RH	Coombs direct

Q18- Prise En Charge de la maman

- Sérum anti-D : Oui Non

SERMENT D'HYPPOCRATE

En présence des Maitres de cette faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la Probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueuse et reconnaissante envers mes maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !