

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI
Un peuple - Un But - Une Foi**

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE
BAMAKO**



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire 2024-2025

N°.....

THEME

**ETUDE COMPARATIVE DE L'ALLOIMMUNISATION
ERYTHROCYTAIRE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES
RHESUS NEGATIFS ET POSITIFS DANS LES CENTRES DE
SANTE DE REFERENCES DES COMMUNES V ET VI DU
DISTRICT DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 23/12/2024 devant le jury de la Faculté
de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par Mme Salimata COULIBALY

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : M. Boubacar MAIGA, Professeur

Membre : M. Saleck DOUMBIA, Gynécologue obstétricien

Co-directeur : M. Hama DIALLO, Maitre-assistant

Directeur : M. Soumana Oumar TRAORE, Maitre de Conférences

DEDICACE

Dédicace :

Je dédie ce présent travail

A la famille Kolon COULIBALY

A mes parents pour les nombreux efforts qu'ils ont consentis dans mon éducation
et ma formation.

Qu'ALLAH vous accorde encore une très longue vie à nos côtés !

Que la terre soit légère à ceux qui ne sont plus parmi nous ! Amen.

REMERCIEMENTS

Remerciements :

A ALLAH tout puissant :

Louange et gloire à Dieu le tout puissant qui nous a permis de mener à bien ce travail et que la grâce, le salut, les bénédictions et la paix d'ALLAH soient accordés au meilleur de ses créatures, notre prophète et sauveur Mohamed ibn Abdoullah, aux membres de sa famille, ses compagnons ainsi que ceux qui le suivent jusqu'au jour du jugement dernier.

A mon père Dr Youssouf Kolon COULIBALY :

A mon cher papa, au premier amour de ma vie, à l'homme le plus humble que je connaisse, à mon meilleur ami, à mon guide, à mon repère, à mon confident, à mon héros, à mon exemple, à ma moitié, à l'homme qui m'a inculqué la bonté et de vraies valeurs, au chef de famille tendre et respectueux, au grand père dont les petits enfants ne peuvent se passer ni se lasser, je te souhaite une très longue vie afin que tu puisses nous voir grandir à tes côtés, escalader l'échelle que tu nous as tendue, atteindre le sommet que tu nous as souhaité et savourer les fruits de tes sacrifices. Je ne le mentionne pas souvent, mais tes conseils sont les meilleurs atouts de ma vie. Merci papa pour tous les efforts déployés pour la bonne réussite de ce travail, pour avoir été un père aimant, un ami, l'ombre de notre vie et la lumière qui s'allume lorsque notre route est sombre.

A ma défunte mère Feue Mariam MAIGA :

Je m'incline solennellement devant ta mémoire, toi qui es malgré tout restée pour nous une source d'inspiration intarissable. Ta piété, ta modestie, ta douceur, ta générosité, ton amour pour ton prochain sont les quelques souvenirs que nous gardons de toi et à jamais. Qu'ALLAH t'accorde le plus haut degré du paradis. Amen.

A ma maman Dr Mamou Rachel Niakaté :

Je n'oublierai jamais tes sages conseils. Merci maman pour tous tes efforts consentis pour notre réussite. Tu as mis tout ce que tu possédais pour nous apprendre le sens de l'honneur, de la dignité, de la morale, et du travail bien fait. Les mots me manquent pour exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour nous. Maman voici le fruit de tous tes efforts consentis à mon égard. Que Dieu le tout puissant puisse te garde longtemps auprès de nous. Amen.

A mes frères et sœurs Hawa, Yacouba, Aissata, Abdoulaye, Secouba Karamogo :

Il m'est impossible de vous oublier, vous qui m'aviez tant soutenu. Soyez en remerciés pour tous vos soutiens moral et matériel sans lesquels il m'aurait été difficile voire impossible de mener cette étude à terme. En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit, je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A mes tantes Salimata KANTE, Aminata KAMATE, Salimata COULIBALY, Mariam SY, Aminata Kolon : Que cette thèse soit le témoignage de mon affection et de ma profonde gratitude.

A mes amies Dr Djidi SAMAKE, Hafssatou SAMAKE : pour tous ces bons moments passés ensemble ces souvenirs partagés durant le cursus universitaire et qui continuent d'ailleurs d'exister, pour votre soutien et votre amitié sans faille.

A mon ami Djibrilla M MAIGA : comme j'aime affectueusement t'appeler « mon partenaire » pour m'avoir accepté et pour tous les efforts consentis pour ma cause, on dit que la vie nous draine à travers des circonstances vers deux types de personnes, celles qui vont marquer positivement notre vie ou celles qui vont juste passées : tu as été ma plus belle rencontre de mon cursus universitaire.

A mes encadreurs du service Pr Soumana O TRAORE, Dr Oumar M TRAORE, Dr Saoudatou TALL, Dr Niagalé SYLLA, Dr Saleck DOUMBIA, Dr Nouhoum DIAKITE, Dr Mamadou TRAORE ainsi qu'à tous les DES de gynécologie obstétrique : chers maitres vous êtes des modèles pour moi. Votre rigueur scientifique, votre humanisme, votre dévouement pour l'encadrement des étudiants ont fait de la gynécologie obstétrique du centre un pôle d'excellence.

A mes aînés Dr Boulaye DIAWARA, Dr Aliou BAGAYOKO, Dr SISSOKO, Dr SOGODOGO : je n'oublierai pas toute l'assistance dont j'ai bénéficié de votre part durant cette étude. Qu'ALLAH récompense votre gentillesse.

A mes aînés ainsi que mes camarades thésards du service : pour la collaboration et l'apprentissage à vos côtés, je vous souhaite bon courage et bonne carrière médicale à tout un chacun, vous resterez pour moi une seconde famille.

A tous mes camarades de promotion :

En souvenir de toutes ces années ensemble, je vous souhaite brillante carrière professionnelle.

A tout le personnel du Csref CV et VI et du CNTS : Toute ma reconnaissance et mes affectueuses pensées vont particulièrement aux gynécologues, médecins, sages-femmes, infirmières obstétriciennes, laborantins et le service du bloc opératoire pour votre collaboration et votre disponibilité pour la réalisation de ce travail.

A toutes les femmes ayant acceptées de faire partie de l'étude.

Au corps professoral de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie et de la Faculté de Pharmacie (FMOS et FAPH) : La réussite de ce travail est le résultat de votre enseignement de qualité. Je ne cesserai jamais de vous remercier.

A l'Etat Malien : Pour les efforts consentis à ma formation.

A tous ceux, qui de diverses manières ont contribué à l'élaboration de ce travail et qui n'ont pas été mentionnés, qu'ils trouvent l'expression de mes profonds sentiments de gratitude.

Enfin je formule les vœux que les résultats de cette étude puissent apporter aux femmes enceintes des communes V et VI un réel gage d'amélioration dans leur suivi au cours de la grossesse.

HOMMAGES 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 . Qu'ALLAH vous accorde une longue vie et nous permette d'emboîter vos pas un tant soit peu .Veuillez accepter toute notre reconnaissance et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Docteur Saleck Doumbia

- Gynécologue – Obstétricien ;
- Praticien hospitalier au CS Réf CV ;
- Détenteur d'un DIU en VIH obtenu à la FMOS ;
- Détenteur d'un Master en Colposcopie obtenu en Algérie ;
- Détenteur d'un DU (Diplôme Universitaire) en Epidémiologie-Biostatistique
à l'Institut Africain de Santé Publique de OUAGADOUGOU

Cher Maître ;

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant d'être 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. 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 maitre 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 abréviations

% :	Pourcentage
Ac :	Anticorps
ACOG :	Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AFP :	Anasarque Fœto-Placentaire
Ag :	Antigène
AHDFN :	Maladie Allo immune du Fœtus et du Nouveau-né
AIFM	Allo-Immunsation Fœto-Maternelle
ASCP :	Société Américaine des Pathologistes Cliniques
BCSH :	Comité Britannique pour les normes en Hématologie
CHI :	Conseil des Assurances Maladie (Council of Health Insurances)
CMH :	Complexe Majeure d'Histocompatibilité
CNGOF :	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNRGS :	Centre National de Référence des Groupes Sanguins
CNTS :	Centre National de Transfusion Sanguine
CPN :	Consultation Périnatale
CSRef CV :	Centre de Santé de Référence de la Commune V
CSRef 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'Odonto-Stomatologie
FY :	Groupe Duffy
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 Erythrocytaire
Ig :	Immunoglobuline
IM :	Intramusculaire
IMG :	Interruption Médicale de Grossesse
IV :	Intraveineuse
IVG :	Interruption Volontaire de Grossesse
JK :	Groupe Kidd
MVE :	Manceuvre par Version Externe
MFIU :	Mort Fœtale In-Utéro
MHNN :	Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
MoM :	Multiple de la Moyenne
NHMRC :	Conseil national de la santé et de la recherche médicale
NICE :	Institut National d'Excellence Clinique
PCR :	Polymérisation en chaîne
PNP :	Politiques, Normes et Procédures en santé
PSV-ACM :	Pic Systolique de Vélocimétrie de l'Artère Cérébrale Moyenne
RAI :	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RANZCOG :	Collège Royal Australien et Néo-Zélandais des Obstétriciens et Gynécologues
RH :	Groupe Rhésus

Rh + :	Rhésus positif
Rh - :	Rhésus négatif
RIP :	Réponse Immunologique Primaire
RIS :	Réponse Immunologique Secondaire
SA :	Semaine d'Aménorrhée
SEOG :	Société Espagnole d'Obstétrique et de Gynécologie
SETS :	Société Espagnole de Transfusion Sanguine
SIGO :	Société Italienne d'Obstétrique et de Gynécologie
SIMTI :	Société Italienne de Médecine Transfusionnelle et d'Immunohématologie
SOGC :	Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
TDA :	Test Direct à l'Anti globuline
TIA :	Test Indirect à l'Anti globuline
USPSTF :	Groupe de travail américain sur les services préventifs

TABLE DES MATIERES

I.INTRODUCTION :	1
II. OBJECTIFS	5
1. OBJECTIF GENERAL :	5
2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :	5
III. GENERALITES	7
IV METHODOLOGIE	60
1. CONTEXTE ET SITE D'ETUDE :	59
2. TYPE ET PERIODE D'ETUDE :	60
3. POPULATION D'ETUDE :	60
4. ECHANTILLONNAGE :	61
5. COLLECTE ET ANALYSE DES DONNEES :	62
6. ASPECTS ETHIQUES :	64
V RESULTATS	67
ANNEXES	XIX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Différence entre anticorps naturels et anticorps immuns [5].....	15
Tableau II: principales caractéristiques des réponses primaires et secondaires [2]	20
Tableau III: Circonstances pouvant induire une HFM au cours de la grossesse [2]	22
Tableau IV: phénotypes et génétiques possibles du système sérique et leur fréquence en Europe et au Mali [2].....	26
Tableau V: Récapitulatif des phénotypes selon Fisher et Race [2].....	32
Tableau VI: Fréquence des haplotypes RH en fonction de l'origine géographique selon Rosenfield [2].....	32
Tableau VII: Fréquences des phénotypes du système Kell [2].....	34
Tableau VIII: Spécificité des allo-anticorps courants et risque d'anémie fœtale sévère et/ou de maladie hémolytique néonatale (d'après le CNRHP, Paris) [16]	42
Tableau IX: Prophylaxie prénatale anti-D recommandée dans les principales recommandations internationales [3]	57
Tableau X: Répartition des femmes enceintes selon la tranche d'âge.....	69
Tableau XI: Répartition des femmes enceintes selon l'ethnie.....	70
Tableau XII: Répartition des femmes enceintes selon la profession	70
Tableau XIII: Répartition des femmes enceintes selon le statut matrimonial	71
Tableau XIV: Répartition des femmes enceintes selon le mariage consanguin	71
Tableau XV: Répartition des femmes enceintes selon la gestité	71
Tableau XVI: Répartition des femmes enceintes selon l'antécédent d'avortement	72

Tableau XVII: Répartition des femmes enceintes selon la transfusion de culot globulaire.....	74
Tableau XVIII: Répartition des femmes enceintes selon la transfusion de culot globulaire phénotypé	74
Tableau XIX: Répartition des femmes enceintes selon le groupe sanguin ABO	75
Tableau XX: Répartition des femmes enceintes selon le phénotype érythrocytaire	76
Tableau XXI: Répartition des femmes enceintes selon le sous-groupe rhésus kell	77
Tableau XXII: Fréquence de la demande de recherche d'anticorps irrégulier (RAI)	77
Tableau XXIII: Répartition des femmes enceintes selon la période de demande de RAI	78
Tableau XXIV: Répartition des femmes enceintes en fonction de la pathologie associée à la grossesse	78
Tableau XXV: Répartition des femmes enceintes selon la tranche d'âge gestationnel.....	79
Tableau XXVI: Répartition des femmes enceintes selon l'évolution de la grossesse	79
Tableau XXVII: Répartition des femmes enceintes ayant développé des allo anticorps	80
Tableau XXVIII: Fréquence de pan-agglutination	80
Tableau XXIX: Répartition des anticorps irréguliers chez les femmes enceintes	80
Tableau XXX: Antécédent obstétricaux en fonction du rhésus.....	82
Tableau XXXI: Antécédent médicaux en fonction du rhésus.....	83
Tableau XXXII: Antécédent obstétricaux et alloimmunisation.....	83
Tableau XXXIII: Antécédent médicaux et immunologiques	85

Tableau XXXIV: Prise en charge selon la dose reçue de sérum Anti-D 86

LISTE DES FIGURES

Figure 1: structure d'immunoglobine	13
Figure 2: potentiel zêta des hématies [2].....	19
Figure 3: technique de la réalisation du test de Kleihauer-Betke [2].....	45
Figure 4: le diagramme de LILEY [29]	48
Figure 5: corrélation bilirubine dans le liquide amniotique avec le taux d'anticorps	49
Figure 6: Echographie de PSV ACM [2]	51
Figure 7: prophylaxie anti-D chez la femme enceinte Rh(D) négatif : scénario possible suite à l'introduction du génotypage fœtal [3].....	56
Figure 8: la répartition de l'immunisation au CSréf V et VI	68

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME), principalement liée à l'incompatibilité anti-rhésus-D (Rh D ou RH1), se définit par la production d'anticorps maternels dirigés contre les hématies fœtales [1]. Cette pathologie survient lorsqu'une femme de groupe sanguin Rhésus négatif est exposée à des cellules sanguines Rhésus positif, entraînant la formation d'anticorps anti-D [1]. Ces allo-anticorps, de classe IgG, traversent librement le placenta lors des grossesses ultérieures et, en se liant aux érythrocytes fœtaux porteurs de l'antigène D, provoquent leur destruction. Ce mécanisme pathologique peut aboutir à une anémie hémolytique sévère, connue sous le nom d'érythroblastose fœtale, qui, dans ses formes graves, peut entraîner un anasarque fœtoplacentaire et une mort in utero [1].

L'incompatibilité érythrocytaire demeure ainsi la principale cause d'anémie fœtale et néonatale [2]. Le risque d'immunisation varie selon le contexte : il est estimé à 16 % chez une mère Rh(D) négatif portant un fœtus Rh(D) positif ABO-compatible, et à 2 % en cas d'incompatibilité ABO (environ 20 % des cas). Le risque global d'immunisation atteint 13,2 %. Avant l'avènement de traitements spécifiques, près de 50 % des nouveau-nés atteints de maladie hémolytique (MHNN) mouraient d'ictère nucléaire ou d'anasarque fœtale. Cependant, les progrès thérapeutiques et l'introduction de l'immunoprophylaxie anti-D ont permis de réduire drastiquement la mortalité à 2-3 % dans les pays industrialisés [3]. L'incidence de l'AIFME liée au Rh(D), estimée entre 6 et 10 pour 1 000 naissances dans les années 1960, a chuté de manière significative grâce à la généralisation des injections prophylactiques d'immunoglobulines anti-D [4].

Malgré ces avancées, l'allo-immunisation liée à l'antigène D persiste. Au Mali, comme dans la majorité des pays d'Afrique subsaharienne, le suivi immuno-hématologique des femmes enceintes reste insuffisant. Cette situation est

aggravée par un manque de formation des professionnels de santé sur le diagnostic, la prévention et la prise en charge de cette pathologie. Par ailleurs, bien que plus de 600 antigènes érythrocytaires répartis en 23 systèmes soient identifiés [5], le suivi se limite souvent au groupage ABO et Rhésus D.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude, visant à évaluer le risque d'allo-immunisation et à contribuer à l'amélioration du suivi des femmes enceintes, qu'elles soient Rhésus positif ou négatif.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS

1. Objectif général :

Réaliser une étude comparative de la fréquence de l'allo immunisation érythrocytaire chez les femmes enceintes Rhésus négatifs et Rhésus positifs dans les centres de santé de références des communes V et VI du district de Bamako.

2. Objectifs spécifiques :

- ✓ Déterminer les proportions de femmes enceintes Rhésus négatifs et Rhésus positifs dans les deux centres de santé de référence.
- ✓ Identifier les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes dans les deux centres de santé de référence.
- ✓ Évaluer la fréquence et la spécificité des anticorps irréguliers détectés chez ces femmes enceintes dans les deux centres de santé de référence.
- ✓ Identifier les facteurs favorisant la survenue de l'allo immunisation érythrocytaire chez les des deux groupes de femmes (Rhésus négatif et positif).

GENERALITES

III. GENERALITES

1. Immunohématologie :

1.1. Définition :

L'immunohématologie, est la discipline scientifique dédiée à l'étude des propriétés antigéniques du sang, des réactions immunologiques associées, et des pathologies qui en découlent.

Cette spécialité couvre divers domaines, notamment :

- Les groupes sanguins ;
- Le système HLA ;
- Certaines pathologies auto-immunes ;
- Les incompatibilités foëto-maternelles ;
- Les réactions immuno-allergiques affectant les éléments figurés du sang, entre autres.

Les activités d'immunohématologie sont encadrées par l'arrêté du 26 avril 2002, modifiant celui du 26 novembre 1999, relatif aux bonnes pratiques d'exécution des analyses de biologie médicale. Cette discipline s'applique à plusieurs types d'analyses spécifiques, notamment :

- Le groupage ABO-RH1 (RhD) ;
- Le phénotypage RH-KEL 1 (Rh-K) ;
- Le phénotypage étendu ;
- La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) ;
- Le titrage des anticorps anti-érythrocytaires autres qu'anti-A et anti-B, ainsi que le dosage pondéral des anti-RH ;
- L'épreuve directe de compatibilité au laboratoire ;
- Le test direct à l'antiglobuline.

Les analyses d'immunohématologie jouent un rôle essentiel dans la sécurisation des transfusions sanguines.

Ces analyses sont utilisées dans le suivi des femmes enceintes et des nouveau-nés, dans le domaine des transplantations, ainsi que dans certaines pathologies hématologiques, telles que le diagnostic et le suivi des anémies hémolytiques auto-immunes..

Contrairement à d'autres disciplines de la biologie clinique, les analyses d'immunohématologie restent, à ce jour, partiellement automatisées, ce qui confère à cette spécialité des caractéristiques particulières en termes de réalisation et d'interprétation. . [6]

1.2. Historique :

L'histoire de l'immunohématologie est marquée par des découvertes scientifiques majeures qui ont permis de mieux comprendre et prévenir les complications liées aux transfusions sanguines incompatibles et aux maladies hémolytiques.

Premiers constats

De nombreux accidents immunologiques dus à des transfusions sanguines incompatibles ont été observés, provoquant des conséquences graves, parfois mortelles, chez les receveurs. En 1895, Bordet met en évidence les risques d'hémolyse et d'hétéro-agglutination liés à ces incompatibilités transfusionnelles. . [2]

Maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN)

La première description de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) remonte à l'antiquité, attribuée à Hippocrate, bien qu'elle ait été mieux documentée au XVIIe siècle. En 1609, Louise Bourgeois, sage-femme française, décrit des cas typiques dans un traité : un des jumeaux meurt immédiatement d'anasarque, tandis que l'autre succombe à un ictère nucléaire trois jours après la

naissance. En 1932, Diamond identifie l'anasarque fœtale et l'ictère nucléaire comme deux manifestations d'une même pathologie, l'érythroblastose fœtale, bien que la cause reste inconnue. En 1938, Ruth Darrow propose une explication immunologique, attribuant à tort le rôle d'antigène coupable à l'hémoglobine fœtale. [3].

Découvertes majeures

Groupes sanguins :

- En 1900, Karl Landsteiner confirme la théorie de l'iso-agglutination et découvre les trois premiers groupes sanguins humains. Cette découverte, qui révolutionne la médecine transfusionnelle, lui vaut le prix Nobel en 1930.
- En 1940, Landsteiner et Wiener découvrent le système Rhésus (Rh), suivi en 1941 par l'identification de l'antigène Rh(D) par Levine, expliquant l'immunisation fœto-maternelle [2].

Prise en charge de la MHNN :

- En 1946, Wallerstein réalise la première exsanguino-transfusion postnatale.
 - En 1961, Liley développe une méthode pour estimer l'hémolyse fœtale via le dosage de la bilirubinémie.
 - En 1963, la première transfusion in utero par voie intra-péritonéale est réalisée. En 1981, Rodeck innove avec une transfusion intravasculaire guidée par fœtoscopie, suivie par Daffos en 1983 avec une technique échoguidée [3]. .
- En 1997, Lo et son équipe ont mis en évidence la présence d'Acide Désoxyribonucléique (ADN) fœtal libre dans le sang maternel en quantité suffisante pour permettre son analyse. Cette découverte a ouvert de nouvelles perspectives pour le diagnostic prénatal non invasif, notamment pour déterminer le sexe et le groupe Rhésus du fœtus

Le développement du génotype RhD fœtal a permis une immunoprophylaxie plus ciblée, destinée aux patientes RhD négatives portant un fœtus RhD positif. [2]

Au début des années 1960, Stern a démontré expérimentalement que l'administration d'IgG anti-D pouvait prévenir la sensibilisation à l'antigène Rh(D). Parallèlement, d'autres études ont clarifié le mécanisme de l'iso-immunisation Rh pendant la grossesse et introduit la pratique clinique de l'immunisation passive avec des IgG anti-D. Cette approche protège les femmes Rh(D) négatives contre la sensibilisation aux globules rouges Rh(D) positifs.

L'introduction de l'immunoprophylaxie anti-D pour prévenir l'allo-immunisation materno-fœtale a considérablement réduit le taux de mortalité néonatale liée à l'AIFM. Cependant, en 1977, il a été démontré que 1,8 % des femmes Rh(D) négatives continuaient à développer des anticorps anti-D malgré une prophylaxie post-natale, en raison de petites hémorragies transplacentaires survenues pendant la grossesse.

En 1978, une étude canadienne menée par Bowman et ses collaborateurs a montré que l'incidence de l'allo-immunisation Rh(D) pouvait être réduite à 0,1 % grâce à une prophylaxie anténatale par IgG anti-D, combinée à une prophylaxie post-partum. Des preuves suffisantes confirment aujourd'hui que la prophylaxie anténatale anti-D réduit également le risque d'immunisation Rh(D) lors de la grossesse suivante à un niveau inférieur à 0,4 %.

Quarante ans après que Zipursky et Israels ont proposé l'utilisation des IgG anti-D pour réduire l'incidence de l'allo-immunisation Rh, l'immunoprophylaxie a significativement réduit les cas de MHNN induite par le Rhésus. Néanmoins, cette pathologie persiste dans 0,4 naissance sur 1 000 (0,04 %) en raison de plusieurs facteurs :

1. L'immunisation anti-D pendant la grossesse, qui touche environ 1 % des femmes Rh(D) négatives portant un fœtus Rh(D) positif.

2. Une dose insuffisante d'IgG anti-D, inadaptée au volume d'hémorragie fœto-maternelle.
3. L'absence d'immunoprophylaxie.
4. Des erreurs dans le typage sanguin de la femme enceinte, du nouveau-né ou en phase post-partum.
5. Des erreurs lors de la thérapie transfusionnelle chez les femmes en âge de procréer. [3]

Ainsi, en l'espace de 50 ans, cette pathologie périnatale, autrefois létale, est devenue accessible au diagnostic, au traitement et à une prévention quasi complète.

Progrès récents liés à l'IFM

Trois avancées majeures nécessitent une mise à jour dans la gestion de l'allo-immunisation :

- **Identification génétique précoce** : La découverte des gènes codant les groupes sanguins érythrocytaires permet aujourd'hui de déterminer le groupe sanguin fœtal dès la 10^e semaine de gestation à partir du plasma maternel.
- **Évaluation non invasive de l'anémie fœtale** : La mesure de la vélocité du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) par Doppler a remplacé la ponction de liquide amniotique, anciennement utilisée pour évaluer l'indice de Liley.
- **Renforcement de la prévention** : L'injection de gammaglobuline anti-D à la 28^e semaine de grossesse chez les femmes RhD négatives sans anticorps anti-D a permis une meilleure protection contre l'allo-immunisation. [2]

2. Anticorps érythrocytaires :

Fréquences :

Avant les années 1970, l'AIFM était la principale cause de décès périnatal. Aujourd'hui, grâce à un dépistage précoce des grossesses à risque et à un suivi amélioré, cette pathologie est devenue plus rare en Europe.

En France, l'introduction d'une immunoprophylaxie ciblée sur les situations à risque d'HFM a considérablement réduit les allo-immunisations. Cependant, cette prévention reste insuffisante en Afrique, notamment au Mali.

En 2019, une étude menée au Bénin sur 800 femmes enceintes a révélé que 4,75 % avaient développé des anticorps irréguliers. [8]

En 2022, une étude menée à la maternité du CSRéf V à Bamako a révélé une fréquence de 8,9 % d'anticorps irréguliers chez 404 participantes. [2]

Malgré ces avancées, cette pathologie persiste avec une incidence de 0,4 naissance sur 1 000 (0,04 %). [3]

2.1. Structure des anticorps :

2.1. Structure des anticorps

Les anticorps sont des glycoprotéines appartenant à la famille des immunoglobulines. Ils sont constitués de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, reliées entre elles par des ponts disulfures.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE et IgD. Parmi celles-ci, les immunoglobulines impliquées dans la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) sont principalement de type IgG1 et IgG3.

Les anticorps dirigés contre les antigènes des groupes sanguins proviennent généralement d'une hétéro-immunisation (par exemple, anti-A ou anti-B) ou d'une allo-immunisation, qui survient après une exposition à un antigène étranger,

absent des propres globules rouges. Cette exposition peut résulter d'une transfusion sanguine ou d'une hémorragie fœto-maternelle. Les anticorps les plus fréquemment impliqués sont les anti-RH1, anti-RH4, anti-KEL, et d'autres anticorps spécifiques, souvent produits de manière occulte. [2]

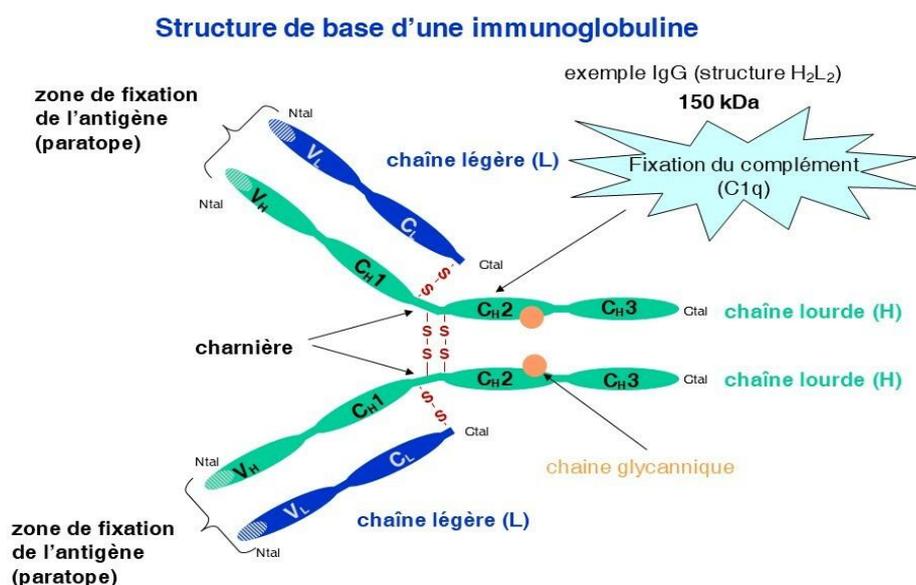


Figure 1: structure d'immunoglobuline [2]

2.2. Types d'anticorps érythrocytaires :

Les anticorps reconnaissant les groupes sanguins sont majoritairement, des allo-anticorps, mais ils peuvent également inclure des hétéro-anticorps ou des auto-anticorps.[5]

2.2.1. Anticorps naturels : Les anticorps naturels se divisent en deux catégories :

❖ Anticorps naturels réguliers

Ces anticorps apparaissent dès les premières heures de vie, sans stimulation immunitaire d'origine l'homme. Ils sont qualifiés des "réguliers " parce qu'ils sont systématiquement présents lorsqu'un antigène spécifique fait défaut. Ils se

forment principalement grâce à la présence de bactéries intestinales et sont en réalité des hétéro-anticorps. Les plus fréquents sont les anticorps anti-A et anti-B du système ABO. [5].

❖ **Anticorps naturels irréguliers**

Ces anticorps se forment de manière inconstante chez des sujets dépourvus de l'antigène spécifique correspondant. Par exemple :

- Les anticorps anti-Lewis chez les sujets Le (a-b-).
- L'anticorps anti-P1 chez les sujets P2. [5]

2.2.2. **Anticorps immuns :**

Les anticorps immuns apparaissent à la suite d'une allo immunisation, principalement due à une transfusion sanguine ou à une grossesse. Ce sont donc des allo-anticorps [5].

Ces anticorps, synthétisés en réponse à une stimulation antigénique, représentent environ 65 % des anticorps dépistés. Ils traversent activement la barrière placentaire pendant la grossesse et peuvent être nocifs pour le fœtus si ce dernier possède l'antigène correspondant. [2]

2.2.3. **Auto-anticorps**

Les auto-anticorps sont dirigés contre les antigènes du soi, souvent dans le contexte de maladies auto-immune. [2]

Ils sont produits par un individu et ciblent des antigènes présent sur ses propres cellules. Ils correspondent généralement à des structures antigéniques de grande fréquence ou antigènes " publiques ", c'est-à-dire présents chez la plupart des sujets. Ces anticorps sont t principalement observés dans les anémies hémolytiques auto-immunes.[5]

2.2.4. **Anticorps Anti-privés :**

Ces anticorps ciblent des antigènes rares, présents chez moins de 1 % de la population, souvent limités à certaines familles.

Chez les individus afro-antillais, ces antigènes spécifiques ne sont souvent pas exprimés sur les globules rouges utilisés dans les tests courants (RAI). Par conséquent, leur détection est difficile. Cependant, leur présence peut être révélée par un test de Coombs direct (TDA) positif chez le nouveau-né, si ses globules rouges hérités de l'antigène paternel ont été sensibilisés par un anticorps maternel.

Exemple d'Ac Anti Privé : anti-RH54, anti-RH23, anti-RH30, Anti-Cw (RH8) [2]

2.2.5. Anticorps Anti-publics

Les anticorps anti-publics ciblent des antigènes de grande fréquence, présents chez plus de 99 % de la population générale. Ils peuvent se développer après une transfusion ou une grossesse incompatible, ou se former naturellement sans exposition antigénique étrangère.

Les antigènes publics sont souvent immunogènes, mais les anticorps correspondants ne présentent pas tous un risque pour la MHNN, leur impact dépendant de leur spécificité.

Exemples d'anticorps anti-publics: anti-RH18 anti-RH34, anti-RH46, anti-MNS5. Ces anticorps sont fréquemment observés dans la population d'Afrique subsaharienne [2]

Tableau I: Différence entre anticorps naturels et anticorps immuns [5]

Agglutinines naturelles	Agglutinines immunes
Apparaissent dès la première semaine de la vie sans qu'il y ait sensibilisation	Apparaissent seulement sous l'impulsion d'un contact avec l'antigène correspondant
Sont des agglutinines complètes capables de provoquer directement l'agglutination des hématies correspondantes en milieu salin	Sont le plus souvent des agglutinines incomplètes incapables de provoquer l'agglutination en milieu salin des hématies correspondantes

Agglutinines froides agissant mieux à 4 °C mais peuvent garder leur activité à 37 °C	Agglutinines chaudes agissant mieux à 37 °C, ne sont pas actives à 4 °C
Agissent aussi bien en milieu salin qu'en milieu albumineux	Provoquent l'agglutination des hématies correspondantes seulement en milieu albumineux
Provoquent la sensibilisation et l'agglutination directe des hématies en milieu salin	Ne provoquent pas l'agglutination en milieu salin, la sensibilisation des hématies est révélée par le test de Coombs indirect
N'agissant pas mieux sur les hématies traitées par une enzyme	Provoquent en milieu salin l'agglutination des hématies traitées par une enzyme (papaine, trypsine)
Sont neutralisées totalement par les substances solubles	Ne sont pas neutralisées par les substances A et B
Sont détruites par chauffage de 10mn à 70°C	Résistent au chauffage de 10mn à 70°C

2.3. Allo immunisation fœto-maternelle érythrocytaire :

2.3.1. Physiopathologie :

L'incompatibilité fœto-maternelle (IFM) est due à la présence d'allo-anticorps maternels transmis in utero, qui ciblent les antigènes érythrocytaires d'origine paternelle sur les globules rouges fœtaux. Le conflit antigène-anticorps entraîne la formation de complexes immuns (détectables par le test de Coombs direct, ou TDA), responsables d'un syndrome hémolytique chez l'enfant. La gravité de ce syndrome dépend de la spécificité du couple antigène-anticorps ainsi que du niveau d'immunisation maternelle.

Les antigènes en cause, autres que ceux du système ABO, sont des antigènes membranaires intégraux. Ils sont des produits directs des gènes codant pour les

protéines spécifiques des globules rouges et sont pleinement exprimés dès la vie embryonnaire.

Pour provoquer une IFM, les anticorps maternels doivent :

- Être de type **IgG** (IgG1 ou IgG3), les seuls anticorps capables de traverser la barrière placentaire via les récepteurs FcγRn ;
- Être présents en concentration circulante suffisamment élevée chez la mère ;
- Avoir une affinité suffisante pour l'antigène ;
- Être capables d'activer les récepteurs des macrophages via leur région Fc.

2.3.2. 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 grâce à leur capture par les récepteurs Fcγ du syncytiotrophoblaste, suivie d'une transcytose. Ces anticorps se fixent alors sur les globules rouges fœtaux incompatibles. Ce mécanisme peut être observé dès 10 à 12 semaines d'aménorrhée dans les cas d'IFM de spécificité RH1.

Les complexes immuns formés entre les anticorps et les hématies fœtales se lient ensuite aux récepteurs FcγRn des macrophages spléniques fœtaux, provoquant leur activation. Cette interaction conduit à la destruction des globules rouges par phagocytose ou lyse de contact.

L'hémolyse qui en résulte dépend :

- De la densité des complexes immuns ;
- Des propriétés de la région Fc des anticorps ;
- De la réceptivité des macrophages fœtaux.

Ces phénomènes sont responsables de troubles organiques d'intensité variable, pouvant aller jusqu'à une encéphalopathie par hyperbilirubinémie ou une mort fœtale in utero. La sévérité des symptômes et le risque pour le fœtus dépendent de la spécificité des anticorps en cause.

2.3.3. Réactions Antigènes-Anticorps :

Dans le contexte de l'IFM, les anticorps résultent de l'activation du système immunitaire maternel après une première sensibilisation par des hématies fœtales porteuses d'antigènes d'origine paternelle ayant traversé la circulation maternelle. Ces immunoglobulines (Ig) sont produites par les lymphocytes B et T et entraînent deux étapes clés :

1. **Fixation de l'antigène sur son anticorps spécifique ;**
2. **Agglutination des hématies sensibilisées par les anticorps**, processus influencé par plusieurs facteurs, notamment :
 - La classe des Ig ;
 - La concentration en anticorps ;
 - Le nombre et la localisation des sites antigéniques sur les hématies ;
 - Le pH ;
 - La température ;
 - Le potentiel Zêta.

Le potentiel Zêta :

Le potentiel Zêta mesure l'intensité de la répulsion ou de l'attraction électrostatique entre particules. Il influence la capacité des anticorps à interagir avec les antigènes.

- **Augmentation du potentiel Zêta** : Les globules rouges s'éloignent les uns des autres, ce qui favorise la fixation rapide des anticorps sur les antigènes.
- **Diminution du potentiel Zêta** : La réduction des charges rapproche les globules rouges, facilitant leur agglutination.

In vitro, le potentiel Zêta peut être modulé par :

- Des solutions de faibles forces ioniques, qui augmentent le potentiel ;
- Des traitements enzymatiques (broméline, papaine), qui le réduisent.

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

ζ = potentiel delta

σ = charge négative des GR (σ)

D = constante diélectrique du milieu

μ = force ionique du milieu

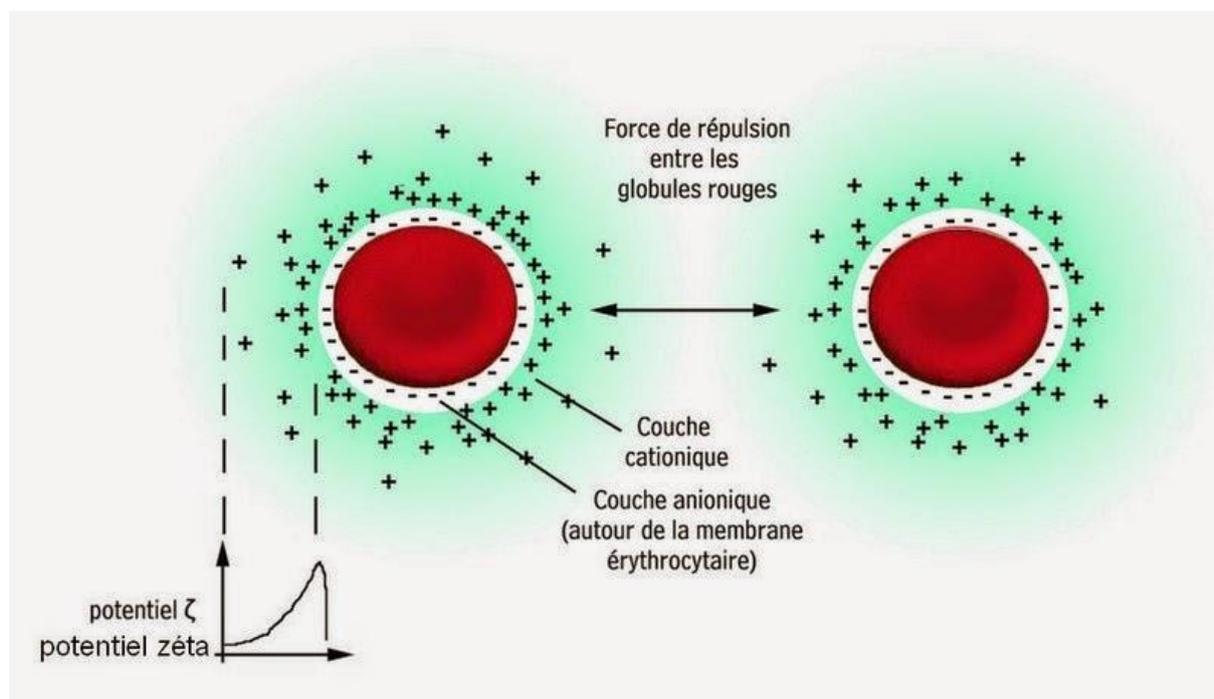


Figure 2: potentiel zêta des hématies [2]

➤ La réponse immunitaire primaire

La réponse immunitaire primaire résulte du passage des hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle lors d'une première grossesse incompatible. Ce processus se déroule en plusieurs étapes impliquant divers acteurs du système immunitaire.

Dans un premier temps, une cellule présentatrice d'antigène (comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B ou les macrophages) présente l'antigène fœtal aux lymphocytes T CD4 Helper via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Cette présentation déclenche une réponse immunitaire de type TH2, accompagnée d'une interaction entre les lymphocytes T CD4 et les

lymphocytes B. Cette interaction entraîne la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes capables de produire des anticorps spécifiques.

Ces mécanismes d'activation peuvent cependant être modulés ou inhibés par l'intervention de lymphocytes T régulateurs. La réponse immunitaire primaire reste généralement faible et tardive, conduisant principalement à la production de lymphocytes B mémoires. Les anticorps produits au cours de cette première réponse sont majoritairement de type IgM.

➤ **La réponse immunitaire secondaire :**

La réponse immunitaire secondaire se déclenche lors d'une nouvelle exposition antigénique, en lien avec une réponse immunitaire primaire antérieure. Cette réaction repose essentiellement sur l'activation des lymphocytes B mémoires.

À ce stade, la réponse devient plus intense et rapide, caractérisée par la production d'anticorps de type IgG, capables de traverser la barrière fœto-placentaire grâce à la structure particulière du fragment Fc de leur chaîne lourde. Cette réponse secondaire est principalement responsable de l'apparition de l'incompatibilité fœto-maternelle.

Il est également important de noter que des hémorragies fœto-maternelles répétées au cours d'une première grossesse incompatible peuvent déclencher une réponse secondaire. Cela peut ainsi entraîner une allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) dès une première grossesse chez les femmes primigeste [2].

Tableau II: principales caractéristiques des réponses primaires et secondaires [2]

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

2.3.4. Circonstances d'immunisation

★ Hémorragie fœto-maternelle au cours de la grossesse :

Le passage des hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle est un phénomène bien documenté. La présence de ces cellules fœtales dans le sang maternel peut être détectée par des techniques telles que le test de Kleihauer ou la cytométrie en flux [2].

L'antigène Rh(D) fœtal est déjà bien développé entre 30 et 40 jours de gestation. Le risque d'hémorragie fœto-maternelle prénatale, qui peut survenir dès la 6^e semaine de grossesse, augmente de manière exponentielle à mesure que la grossesse progresse. Toutefois, bien que ce risque soit significatif, le volume moyen de sang fœtal transféré dans la circulation maternelle reste très faible : environ 0,07 mL au premier trimestre, 0,08 mL au deuxième trimestre et 0,13 mL au troisième trimestre [3].

En conditions normales, la fréquence des hémorragies fœto-maternelles varie en fonction de l'âge gestationnel : elle est estimée à 12 % au deuxième trimestre, 45 % au troisième trimestre, et atteint jusqu'à 60 % au moment de l'accouchement. Le volume de sang fœtal nécessaire pour provoquer une immunisation est très variable d'une femme à l'autre. Chez certaines, un volume de 0,5 mL peut suffire, tandis que chez d'autres, ce même volume ne déclenchera aucune immunisation. En moyenne, un volume de 0,1 mL de sang fœtal est considéré suffisant pour entraîner une réponse immunitaire chez la mère [2].

Une femme Rh(D) négative non immunisée, et ne bénéficiant pas d'une prophylaxie, présente un risque de 16 % de développer une immunisation contre un fœtus Rh(D) positif au cours de chaque grossesse【3】.

Tableau III: Circonstances pouvant induire une HFM au cours de la grossesse [2]

Risque modéré	Fausse couche ou menace de fausse couche spontanée (FCS) du 1 ^{er} trimestre, IVG, IMG, Grossesse molaire, GEU, Métrorragies, Choriocentèse, Amniocentèse, Menace d'Accouchement Prématuro (MAP), Cerclage du col utérin, Traumatisme Abdominal
Risque élevé	IMG, Mort Fœtal <i>in utero</i> (MFIU), Version par manœuvres externes (VME), Traumatisme Abdominal ou pelvien, FCS tardive, Cordocentèse, Accouchement par Voie Basse, Césarienne

3. Groupe sanguin :

3.1. Définition :

Les groupes sanguins érythrocytaires peuvent être définis comme l'ensemble des variations allo typiques, génétiquement transmises, détectées par des anticorps à la surface de la membrane érythrocytaire [5].

Le groupe sanguin ou phénotype des globules rouges correspond aux antigènes membranaires trouvés à la surface des globules rouges. Leur expression est déterminée par une série de systèmes génétiques polymorphes. Un groupe érythrocytaire comprend tous les antigènes régulés par un même locus génique ou par un ensemble de gènes hautement liés qui ne présentent pas ou peu de recombinaison entre eux. Ces antigènes peuvent être des protéines, des

glycoprotéines ou des glycolipides exerçant des fonctions diverses à la surface des globules rouges. La majorité de ces antigènes est synthétisée et ancrée dans la membrane de la cellule au cours de la maturation de la lignée érythroïde, les autres sont produits et sécrétés par d'autres cellules puis adsorbés à la surface des hématies. Tout antigène érythrocytaire est défini par rapport à sa reconnaissance par un anticorps polyclonal spécifique d'origine humaine. Ces antigènes érythrocytaires localisés à la membrane des hématies sont aussi, dans de nombreux cas, retrouvés dans d'autres cellules et tissus. Ils sont majoritairement faits de protéines ou de glycoprotéines codées par les gènes de groupes sanguins correspondants [6]

4. Les différents systèmes du groupe sanguin

4.1.1. Système ABO :

C'est le premier groupe érythrocytaire qui a été découvert grâce aux travaux de **Landsteiner** en 1900. C'est aussi le principal système puisque sa découverte a permis l'utilisation thérapeutique transfusionnelle.

Historique

En 1900 Karl **Landsteiner** réalise toutes les combinaisons possibles entre les hématies et les sérums de 22 donneurs de son laboratoire. Il constate le phénomène d'agglutination réalisé par certains sérums sur les hématies d'autres individus. Les résultats donnent trois groupes qu'il nomme A, B, O.

Decastello et **Sturdlien** répétant les expériences de **Landsteiner** en 1902 découvrent l'existence d'hématies possédant à la fois les agglutinogènes (antigènes) A et B ce groupe sera AB, la suite de toutes ces expériences aboutit aux combinaisons suivantes :

- l'existence de deux antigènes A et B, les hématies d'un sujet donné portent soit l'un soit l'autre, soit aucun des deux ou les deux à la fois ;
- la présence d'allo anticorps anti-A et anti-B chez les sujets qui n'ont pas l'antigène correspondant.

Récemment des sous-groupes comme A1, A2, Am....etc. ont été décrits. En 1924 **Bersteiner** montre que les groupes du système ABO constituent des caractères héréditaires transmis suivant les lois Mendéliennes. Le système de groupe sanguin ABO constitue l'un des premiers exemples connus d'iso antigènes dans l'espèce humaine. Le système ABH est actuellement le mieux connu de tous les systèmes de groupe sanguin érythrocytaire. Il est le plus important sur le plan transfusionnel d'où la nécessité de le caractériser chez le donneur et le receveur avant toute transfusion. Cette recherche d'identification concerne les antigènes érythrocytaires ou les anticorps.[5]

Ce système, est un groupe tissulaire, d'où une importance particulière en transfusion et en transplantation. Les antigènes de ce système sont des sucres (hydrates de carbone) qui sont fixés sur des glycoprotéines ou des glycolipides.[7] Les gènes ou allèles qui conditionnent les antigènes du système ABO sont portés par la neuvième paire de chromosome humain [9].

Le locus ABO se trouve sur le Chr 9 et comprend trois gènes principaux : A, B et H codants pour des enzymes :

- Gène A : 3N-acétyl-D-galactosaminyltransférase
- Gène B : 3D-galactosyltransférase
- Gène H : 2-L-fucosyltransférase

La substance de base est la substance H sur laquelle viennent se greffer selon les enzymes présentes, un GalNac pour créer l'Ag A ou un Galactose pour créer l'Ag B. Le point fondamental dans ce groupe est la présence d'Ac dits « naturels », de type IgM, spontanément agglutinants. C'est ce qui rend ce groupe essentiel à respecter en transfusion sanguine et en transplantation d'organe [7]

Le système ABO comprend quatre types d'allèle : deux allèles codant pour le groupe A (A1 et A2), un allèle codant pour le groupe B et un allèle silencieux codant pour le groupe O [9]. Les gènes A et B sont codominants et le gène O est

amorphe. Le gène silencieux O doit être en double dose pour s'exprimer. Il est possible de déduire du phénotype d'un sujet ou les génotype(s) possibles.[9]

Il existe d'autres sous-groupes A beaucoup plus rares dénommés A faibles (A₃, A_m, A_x). Il existe également des B faibles. [5]

Antigènes du système ABO

Le système ABO permet de déterminer quatre groupes sanguins selon la présence ou non de deux antigènes, A et B, à la surface des globules rouges. Les humains, selon qu'ils possèdent l'antigène A, l'antigène B, les deux ou aucun des deux, sont ainsi classés dans le groupe sanguin respectif A, B, AB ou O[1]

Anticorps du système ABO

Les anticorps anti-A ou anti-B sont des anticorps naturels de type IgM, acquis dès les premiers jours de vie, en dehors des épisodes transfusionnels ou de la grossesse. Lorsque les globules rouges n'expriment pas les antigènes A ou B, des anticorps contre ces antigènes sont produits par l'individu [1]

On définit ainsi le groupe sanguin ABO d'un individu, par deux épreuves complémentaires :

- L'épreuve Globulaire dite de « **Beth-Vincent** », à la recherche des Ag présents à la surface des GR de l'individu, grâce à des antisérums (anti-A, anti-B, et anti-AB).

- L'épreuve Sérique dite de « **Simonin** » à la recherche des Ac présents dans le sérum de l'individu (à l'aide d'hématies tests de groupe A1 et B). Ces deux épreuves doivent être concordantes chez un individu mature immunologiquement, pour que l'on puisse attribuer un groupe sanguin à un patient. Ce n'est pas le cas chez les enfants de moins de six mois, pour lesquels l'épreuve sérique n'est pas réalisée (absence de synthèse propre des Ac). En cas de discordance entre ces deux épreuves, aucun groupe ne pourra être rendu au sens biologique du terme, mais une consigne transfusionnelle sera donnée au clinicien [7]

L'allo-immunisation survient souvent chez des mères avec un groupe sanguin O, mais des mères avec un groupe A peuvent également avoir un titre élevés d'anticorps anti-B [10]. L'incompatibilité ABO entre la mère du groupe sanguin O et le nouveau-né du groupe sanguin non-O est courante. Il provoque rarement une anémie et une hyper bilirubinémie chez le nouveau-né, nécessitant une prise en charge invasive. Le test direct à l'anti globuline peut être positif dans ces cas avec une spécificité des anticorps immunoglobulines G (IgG). Il existe peu de cas de maladie hémolytique du nouveau-né due à une incompatibilité ABO entre la mère et le nouveau-né avec une mère de groupe sanguin non O [11].

Les sujets Bombay :

Le gène H codant pour une fucosyl transférase produit la substance de base H. Ce gène est présent chez la quasi-totalité des individus sauf chez de rares sujets appelé Bombay (le premier cas ayant été décrit dans cette ville). Ces individus possèdent en double dose l'allèle h, un allèle rare de H qui est récessif. L'allèle h est incapable de produire l'enzyme H donc le précurseur H. Ce précurseur étant absent, les enzymes A ou B présents sont dans l'impossibilité d'agir, ces sujets sembleront donc n'être ni n'A, ni B et sont considérés à tort comme O mais ils auront la capacité de transmettre leur gène A ou B à leurs enfants. Des arbres généalogiques surprenant ont permis de bien comprendre le système (enfant de groupe A « H/h ; A/O » issu d'une mère Bombay « h/h gène A non exprimable » et d'un père de groupe O « H/H »).

Cependant il existe des sujets dits Bombay intermédiaire. C'est une variante génétique de H correspondant à H faible. Le peu de substance H produit est immédiatement substituée en A ou en B. Ces globules ont donc une réaction faible avec les anti-A et les anti-B mais n'ont pas de substance H. [7]

Tableau IV: phénotypes et génétiques possibles du système sérique et leur fréquence en Europe et au Mali [2]

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%

4.1.2. Le système LEWIS :

N'est pas proprement dit un système de groupe érythrocytaire, mais un système de sécrétion (cellules muqueuse) dont les antigènes Lewis sont présents dans le plasma ce qui explique leur présence éventuelle par absorption sur la membrane des hématies. D'où l'intérêt transfusionnel que peut présenter le système.

La conception génétique du système Lewis, désormais bien connue, est relativement complexe. Son fonctionnement fait intervenir des gènes appartenant à des systèmes différents.

Le système Lewis est un système à deux allèles :

- Le = gène actif
- le = gène amorphe

Ces antigènes sont identifiables à la surface des hématies à l'aide de sérums-tests correspondants selon des techniques plus ou moins élaborées (enzymatiques ou anti globulines).

Les anticorps sont naturels et irréguliers il y a donc danger dès la première transfusion. L'anti-Lea relativement fréquent et présent surtout chez les sujets A, B, A1. Cet anticorps est parfois dangereux en transfusion du fait de son activité hémolysante à 37°C. Il peut être lymphotoxique.

L'anti-Leb peut se présenter de deux manières : anti-Leb1 qui est agglutinant pour les hématies Leb+ et pouvant être dangereux en cas de transfusion non identique. Le second dénommé anti-LebH est plus fréquent sans action sur les hématies A1, ou B Le (a+b-). Il présente peu d'intérêt en transfusion.

L'anti-Lex est actif sur les hématies Le (a+b-) et Le (a-b+), et peut être dangereux lorsque son activité est maximale à 37°C. Lorsqu'un anticorps de cette spécificité et de ce type est présent dans le plasma d'un receveur la transfusion est délicate parce que seules des hématies Le (a-b-), sont tolérées par le malade.

Les données biochimiques et génétiques permettent actuellement de considérer la substance H comme la substance de base sur laquelle s'expriment les antigènes A et B. Il a été montré que 80% de la population secrète des antigènes ABH dans la salive. Les non sécréteurs de substance ABH dans la salive ont des antigènes ABH normalement présents sur leur globule rouge.

En 1946, Mourant mit évidence un anticorps qui agglutinait les globules rouges d'environ 20% des donneurs de sang dénommé par la suite anti Lea. Deux ans plus tard, un anticorps humain réagissant avec la majorité des donneurs Lea négatif fut mis en évidence par **Andersan** et appelé anti Leb. Des travaux ont montré que tous les donneurs dont les globules rouges sont Lea positif sont non sécréteurs de substance ABH dans la salive. [5]

4.1.3. Système Rhésus RH

Définition du système immunogène

Le système Rhésus (Rh) représente un système de groupes sanguins constitué par des antigènes, il tire son appellation du singe « Maccacus Rhésus » sur lequel des recherches sanguines ont été effectuées dans le courant des années 1930. [9]

Le système de groupe sanguin Rh (C, c, E, e, D et plus de 50 autres antigènes) est le deuxième en importance clinique après ABO parce que les antigènes Rh, en particulier D, sont très immunogène et les anticorps peuvent entraîner des

réactions transfusionnelles hémolytiques retardées (HTR) et une maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (HDFN). Le locus RH est constitué de deux gènes homologues, RHD et RHCE, situés à proximité immédiate sur chromosome 1 et codant pour des protéines constituées de 417 acides aminés. Le D-négatif [12].

C'est l'un des systèmes de groupes sanguins érythrocytaires dont les Ag sont transmis génétiquement à travers les générations des familles selon les lois de Mendel [7].

En plus du système ABO, le système Rhésus permet de catégoriser les individus en fonction de leur groupe sanguin (Rh+ ou Rh-) afin d'éviter les incompatibilités lors des transfusions sanguines [7]

Les antigènes du système Rhésus

Il existe un très grand polymorphisme du système Rhésus. En effet, on trouve 49 Ag pour les gènes Rh D et Rh CE. Ce polymorphisme s'explique par des délétions, des recombinaisons et des mutations ponctuelles avec le même gène ou entre les deux gènes [7].

L'antigène D et ses variantes

L'Ag Rh D est portée par 85% de la population originaire d'Europe occidentale. Cette fréquence est fortement augmentée dans les populations originaires d'Afrique noire avec près de 95% de porteurs du gène Rhésus D et du sud-est Asiatique avec plus de 99% de personnes Rhésus positif. L'Ag Rh D comprend un grand nombre d'épitopes ce qui est responsable de sa très grande immunogénicité. Cette protéine Rh D est absente à la surface des GR des individus Rh D négatif et présente sur les globules rouges des individus Rh D positif.

Par ailleurs, il existe des variantes du gène Rh D :

Les antigènes D faible et D partiel [7].

- **L'antigène D faible** ; il est peu fréquent dans les populations de race blanche (3 à 4/1000) mais plus fréquent dans les populations de race noire. Il correspond à

une diminution de la réactivité avec un Ac anti-D. Cet Ag dit faible n'est pas toujours détecté par les techniques utilisées en routine. Cependant, les individus porteurs de l'Ag D faible doivent être absolument considérés comme Rhésus positif [7].

- **L'antigène D partiel** ; il correspond à un déficit qualitatif, l'Ag D ayant perdu une de ses sous-unités. Cette modification d'expression peut être due à : – une mutation nucléotidique ponctuelle ; – une substitution de séquence du gène Rh D par des séquences du gène Rh CE ; – une insertion de nucléotides supplémentaires. Une personne ayant un tel Ag pourra en fin de transfusion ou de grossesse s'immuniser contre la sous-unité qui lui manque. Son sérum aura la propriété de s'agglutiner en présence de tous GR dit « normaux », c'est à dire possédant la sous-unité manquante [7].

L'antigène CE :

Les gènes Rh C, Rh c et Rh E, Rh e codent pour la protéine érythrocytaire Rh CE unique qui exprime à sa surface les antigènes Rh C ou Rh c et Rh E ou Rh e. Ces Ag sont présents chez tous les sujets qu'ils soient RH:1 ou RH: -1. Cependant, des haplo types silencieux exceptionnels ont été décrits. Il existe également des variantes de l'Ag Rh CE [7].

Les anticorps du système Rhésus :

Dans le système Rhésus, en situation normale, il n'y a pas d'Ac sérique. Ces Ac apparaissent lors d'une immunisation soit par transfusion, soit lors d'une grossesse incompatible. Ils sont irréguliers et immuns, c'est-à-dire présents uniquement chez les individus RH: -1 après immunisation, en opposition aux Ac du groupement ABO qui sont naturels et réguliers et présents en situation normale chez un sujet ne présentant pas l'Ag dit correspondant.

Pour qu'il y ait des conséquences, ces Ac doivent être de nature Immunoglobuline G (IgG), de concentration élevée, avoir une affinité suffisante pour l'Ag et être capable d'activer les récepteurs Fc des macrophages.

Les Ac en cause sont par ordre de fréquence décroissante : anti- Rh D (anti-RH1), anti-Rh c (anti-RH4), anti-Rh E (anti-RH3), anti-Rh C (anti-RH2), anti-Rh e (anti-RH5). Le risque est majeur avec l'anti-RH1 et l'anti-RH4. L'anti-RH1 représente 35% des Ac immuns et l'anti-RH4 37%. L'anti-RH1 est présent dans 88% et l'antiRH4 dans 8% des immunisations fœto-maternelles graves qui nécessitent une transfusion in utero ou à la naissance.

Il existe deux types d'Ac [11].

▪ **Les anticorps complets :**

Ils apparaissent en début d'allo-immunisation et ont une faible durabilité. Ils sont actifs à 37°C et sont thermolabiles. Ces Ac sont de type IgM et c'est à cause de cette structure très dense qu'ils ne peuvent franchir la barrière placentaire. Ils ne sont donc pas dangereux directement pour le fœtus [11].

▪ **Les anticorps incomplets :**

On peut les observer après l'apparition des Ac complets, mais ils persistent dans le temps. Contrairement aux Ac complets, ils sont de nature IgG et sont capables de franchir la barrière placentaire. Ils sont actifs à 37°C et thermostables. Ils sont responsables des symptômes de la MHNN [13].

A ce jour, les seuls anticorps monoclonaux anti-Rh capables de reconnaître spécifiquement les antigènes D, C, c, E, e sont d'origine humaine. En dehors de leur intérêt comme réactif diagnostique, l'une des applications les plus attendues de ces anticorps concerne leur utilisation thérapeutique en particulier pour la prévention de la maladie hémolytique Rh du nouveau-né par les immunoglobulines spécifiques anti-D. [9]

Contrairement aux anticorps anti-A ou anti-B dits naturels, la grande majorité des anticorps dans le système Rhésus résulte d'une réponse immunitaire induite par une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible. Cependant, pour une raison inconnue, il n'est pas rare de détecter des anticorps naturels anti-E par exemple, chez les E négatifs qui n'ont jamais été en contact avec l'antigène E La

fréquence et l'importance transfusionnelle des anticorps anti-D justifient le respect systématique et obligatoire de la compatibilité Rh D en transfusion sanguine. Ces anticorps sont également les plus fréquemment impliqués dans les problèmes d'incompatibilité foëto-maternelle. [9]

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 : [2]

R0= Dce r = dce

R1= DCe r' =dCe

R2= DcE r''=dcE

Rz= DCE ry =dCE

Tableau V: Récapitulatif des phénotypes selon Fisher et Race [2]

Phénotypes érythrocytaires		Haplotypes	
Nomenclature usuelle	ISBT	Nomenclature usuelle	ISBT
D-C-E-c+e+	RH : -1,-2,-3, 4,5	D-C-E-c+e+	RH : -1,-2,-3, 4,5
D-C+E-c+e+	RH : -1, 2,-3, 4,5	D-C+E-c+e+	RH : -1, 2,-3, 4,5
D-C-E+c+e+	RH : -1,-2, 3, 4,5	D-C-E+c+e+	RH : -1,-2, 3, 4,5
D-C+E-c-e+	RH : -1, 2,-3,-4,5	D-C+E-c-e+	RH : -1, 2,-3,-4,5
D-C-E+c+e+	RH : -1,-2, 3, 4,5	D-C-E+c+e+	RH : -1,-2, 3, 4,5
D+C+E-c-e+	RH : 1, 2,-3,-4,5	D+C+E-c-e+	RH : 1, 2,-3,-4,5
D+C+E+c+e+	RH : 1, 2, 3, 4,5	D+C+E+c+e+	RH : 1, 2, 3, 4,5
D+C-E+c+e-	RH : 1,-2, 3, 4,-5	D+C-E+c+e-	RH : 1,-2, 3, 4,-5

Tableau VI: Fréquence des haplotypes RH en fonction de l'origine géographique selon Rosenfield [2]

Haplotypes	Symbole haplotypes	Gène et allèle	Antigènes produits	Symbole phénotype	Europe	Afrique	Asie

Dce	R1	<i>RHD</i> <i>RHCe</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>RHCE</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>RHCe</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>RHCE</i>	CE	Ry	<0.01	<0.01	<0.01

4.1.4. Système Kell

Historique

C'est un système important en raison du pouvoir immunogène de l'antigène kell d'où la fréquence de l'allo-immunisation transfusionnelle et des maladies hémolytiques du nouveau-né liées à son intervention.

Les sujets qui possèdent l'antigène kell (K) sont dits K positifs (9%) ; les autres sont dits K négatifs (91%). Le kell et le cellano (k) sont antithétiques.

L'antigène K est très immunogène (moins que D mais plus que E).

Anticorps du système Kell

C'est en 1906 que **Coombs**, **Mourant** et **Race** découvrent un anticorps dans le sérum de madame **Kell**. Dans ce système 24 antigènes sont connus. Les allèles antithétiques les plus fréquents sont : Kell (K) et Cellano (k), Kpa et Kpb, Jsa et Jsb. Ce système est très important en raison du pouvoir immunogène de l'antigène Kell, qui vient aussitôt après l'antigène D. Il est généralement à la base des accidents transfusionnels quand il n'existe aucune incompatibilité pour les deux

systèmes (ABO et Rh). On le rencontre également dans le cas d'allo immunisation mixte associant par exemple un antigène rhésus et Kell.

Les anticorps du système Kell résultent très généralement d'une allo-immunisation interhumaine, ce sont des IgG. L'anti-K est le plus fréquent et aussi le plus dangereux. L'anti-Cellano est rare mais dangereux lui aussi. [5]

Tableau VII: Fréquences des phénotypes du système Kell [2]

Phénotype	Caucasiens	Africains
K-k+	91%	98%
K+k-	0,2%	Rare
K+k+	8,8%	2%
Kp(a-b+)	97,7%	100%
Kp(a+b-)	Rare	0%
Kp(a+b+)	2,3%	Rare
Js(a-b+)	100%	80%
Js(a+b-)	0%	1%
Js(a+b+)	Rare	19%

4.1.5. Système Duffy

Historique

Les antigènes sont propres à l'hématie. Il s'agit d'un système diallélique comprenant deux antigènes principaux antithétiques : Fya et Fyb.

Fya est très immunogène, il est donc recherché s'il y a une demande de sang phénotypé surtout chez les polytransfusés. Il est localisé sur le chromosome 1. Il existe un phénotype silencieux Fy (a-b-) exceptionnel chez les blancs, mais très fréquent chez les noirs. Les antigènes Fy sont détruits par les enzymes (papaïne, broméline...). Les techniques utilisant les enzymes ne sont donc pas utilisables

pour mettre en évidence des anticorps anti-Duffy, ou pour déterminer le phénotype des globules rouges [5].

Anticorps du système Duffy

En 1950 Cutbusht découvre chez un hémophile polytransfusé un anticorps irrégulier responsable d'une forte réaction hémolytique. Ils appellent cet anticorps anti-Duffy et facteur Duffy l'antigène correspondant. C'est un système à deux allèles Fya, Fyb. Divers antigènes ont été décrits, Fy3, Fy4, Fy5 et Fy6 en plus des principaux antigènes (Fya, Fyb).

Les Duffy a et b représentent les récepteurs membranaires du plasmodium vivax. L'anticorps anti Fya (IgG) est de nature immune d'origine transfusionnelle mais il peut apparaître lors d'une allo-immunisation fœto-maternelle.

Les anti-Fya peuvent être responsables d'accidents hémolytiques ou de maladies hémolytiques du nouveau-né. Quant à l'anti-Fyb il est rare [5].

4.1.6. **Système Kidd :**

Historique :

C'est un système à deux allèles Jka et Jkb. Les antigènes se transmettent comme des caractères dominants et s'expriment en simple dose. L'antigène Jka positif est le plus immunogène, il est donc recherché s'il y a une demande de sang phénotypé. [5]

Anticorps du système Kidd :

C'est en 1957 que Allen et collaborateurs découvrent dans le sang d'une femme ayant accouché d'un enfant atteint de maladie hémolytique néonatale un mélange fait d'anti-Kell et d'un autre antigène qui fut baptisé anti-Kidd ou anti-Jka. L'anticorps anti-Jka est assez fréquent chez les polytransfusés. Il est presque toujours de nature IgG. Il est responsable d'accident hémolytique, il a été tenu également comme responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né. La détection et l'identification des anti-Jk sont très délicates et difficiles. En effet, il n'est pas rare que ces anticorps ne reconnaissent pas toutes les hématies

d'expression homozygotes Jka, Jkb et sont parfaitement incapables d'agglutiner toutes les hématies hétérozygotes. [5]

4.1.7. Système MNSs :

Historique :

Le système MNSs est le deuxième système de groupe sanguin découvert par **Landsteiner** et **Levine**. Il comporte de très nombreux antigènes dont les plus importants sont : M, N, S, s. Les antigènes M et N sont mis en évidence par des hétéro anticorps de lapin. Ils présentent souvent des effets de dose et sont détruits par les enzymes protéolytiques. Les antigènes S et s sont mis en évidence par des anticorps d'origine humaine. Ils peuvent être détruits par certaines enzymes. Dans la race noire, on observe de rares sujets S-s-.

Anticorps du système MNSs :

Les anticorps anti-M et anti-N sont presque toujours des anticorps naturels irréguliers IgM actifs seulement à basse température et n'ont donc pas d'incidence transfusionnelle sauf en cas de diminution importante de la température corporelle. Les anti-M sont plus fréquents que les anti-N. Les anti-S et anti-s sont généralement d'origine immune actifs à 37°C. Ils sont responsables de maladies hémolytiques du nouveau-né et d'accidents transfusionnels graves. Les anti-S sont plus fréquents que les anti-s. [5]

4.1.8. Système Lutheran :

Historique :

Il comprend deux antigènes principaux antithétiques Lua et Lub, définissant trois phénotypes courants : Lu (a+b-), Lu (a+b+) et Lu (a-b+). Il existe cependant de très rares sujets Lu (a-b-).

Anticorps du système Lutheran :

Décrit en 1945 grâce à un anticorps présent dans le plasma d'un malade, il est lié au système de sécrétion SeSe. Les antigènes de ce système apparaissent très tôt

pendant la vie intra-utérine mais ne s'expriment que vers la quinzième année. Les anticorps anti-Luthéran sont très rares. Ils peuvent être naturels ou immuns. [5]

4.1.9. Système P :

Système dont la génétique est aussi très complexe. Il faut cependant connaître les phénotypes érythrocytaires classiques. Il s'agit de : P1 : antigènes P1, P(Pk), P2 : antigène P(Pk). Les phénotypes P1k et P2k et p sont rares. Les anticorps anti-P1 sont fréquents chez les individus P. Ce sont des anticorps naturels irréguliers, actifs à froid sans intérêt en transfusion. Par contre un allo anticorps anti-P1 peut s'observer chez des personnes P2 porteuses de distomatose hépatique ou kyste hydatique, voire chez les éleveurs de pigeon. L'anti-P1, anti-P2 et anti-Pk est souvent de titre élevé, actif (hémolysant) à 37°C, ce qui en fait un anticorps redoutable en transfusion sanguine. La rareté des sujets P1k, P2k ne doit pas en faire oublier leur existence. Les anti-P1, anti-P et anti-P1k (anti-Tja) trouvés chez les exceptionnels sujets p, sont des anticorps actifs à 37°C, naturels et dangereux en cas de transfusion non identique dans le système P. [5]

5. La maladie hémolytique allo immune du fœtus et du nouveau-né :

5.1. Physiopathologie :

La physiopathologie de l'AHDfN est similaire quel que soit l'antigène impliqué. Il s'agit de la production d'anticorps IgG maternels contre les antigènes érythrocytaires fœtaux, qui traversent la barrière placentaire et provoquent une hémolyse et une réduction de la durée de vie des érythrocytes. La gravité de la maladie est très variable et peut aller d'une hémolyse légère et subclinique à des cas graves nécessitant une transfusion sanguine ou provoquant une hydrops fœtale. Après les anticorps anti-RhD, les anti-Rhc et les anti-K (groupe sanguin Kell) sont les plus souvent impliqués dans les maladies hémolytiques sévères, nécessitant parfois une intervention prénatale. De plus, la combinaison de plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes non RhD peut avoir un effet synergique et provoquer une maladie grave.[15]

La maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHNN) peut survenir lorsqu'une femme enceinte possède des anticorps dirigés contre un antigène de surface érythrocytaire exprimé par son fœtus. Cette maladie allo-immune est limitée aux situations dans lesquelles un transfert transplacentaire d'anticorps maternels vers le fœtus se produit, se lie aux érythrocytes fœtaux et raccourcit considérablement la durée de vie des globules rouges. La pathogenèse de la MHNN implique une sensibilisation maternelle aux antigènes érythrocytaires du « non-soi » (ceux qu'elle n'exprime pas). L'exposition d'une femme à un antigène non-érythrocytaire se produit principalement par une transfusion sanguine ou une grossesse au cours de laquelle des antigènes érythrocytaires d'origine paternelle, exprimés par son fœtus, pénètrent dans sa circulation et sont immunologiquement reconnus comme étrangers [14].

5.2. Diagnostic clinique et biologique :

5.2.1. Clinique :

La jaunisse est l'une des situations les plus courantes pendant la période néonatale, touchant environ les deux tiers des nouveau-nés au cours de la première semaine de vie. C'est la conséquence visible d'un taux de bilirubine circulante supérieur à 5 mg/dL. Bien qu'habituellement bénins et physiologiques, il est cependant essentiel d'être surveillé et de connaître les causes pathologiques, pouvant conduire à une hyperbilirubinémie sévère, une encéphalopathie bilirubinique aiguë et un ictère nucléaire.

La maladie hémolytique allo-immune du fœtus et du nouveau-né (AHDFN) est une cause pathologique importante d'ictère néonatal. Ceci est dû à la destruction des érythrocytes du fœtus ou du nouveau-né par les anticorps IgG maternels, produits lors de l'exposition maternelle à des érythrocytes fœtaux qui expriment des antigènes de surface différents de ceux de la mère. Seuls les anticorps IgG sont capables de traverser la barrière placentaire. Ainsi, lors de la première gestation, où la réponse est généralement IgM, la maladie n'est pas

attendue. L'AHDNFN concerne principalement les principaux groupes sanguins Rhésus (Rh) (antigènes les plus courants D, C, c, E, e) et ABO (A, B, AB, O). Cependant, des incompatibilités mineures entre groupes sanguins peuvent également être en cause. La prophylaxie prénatale par immunoglobuline anti-D vise à neutraliser tout antigène RhD et à prévenir l'iso-immunisation maternelle et plus tard l'AHDNFN. Son utilisation généralisée a permis une diminution marquée de l'incidence des AHDNFN dus à RhD, mais a conduit à une augmentation de l'importance relative des autres antigènes Rh (par ordre décroissant d'immunogénicité : Rhc, RhE, RhC et Rhe) et des groupes mineurs (Kell, Duffy, Kidd et autres) comme cause de la maladie [15].

L'hyperbilirubinémie observée dans les 24 heures suivant la naissance est considérée comme pathologique ou non physiologique et nécessite une évaluation urgente. L'AHDNFN est une cause majeure d'hyperbilirubinémie néonatale non physiologique.

5.2.2. Diagnostic Biologique :

★ Dépistage d'une incompatibilité fœto-maternelle :

○ Surveillance de la femme enceinte :

Le dépistage des anticorps anti-érythrocytaires maternels est d'une grande importance, à la fois pour surveiller la grossesse et pour prédire le risque d'AHDNFN. Le transfert réussi des informations tout au long de la période périnatale est essentiel pour garantir l'évaluation et la prise en charge rapide du nouveau-né

Pendant la grossesse, le dépistage des anticorps anti-érythrocytaires est effectué pour détecter les anticorps cliniquement significatifs pouvant affecter le fœtus ou le nouveau-né. En cas de résultat positif, des tests supplémentaires doivent être effectués pour déterminer quels anticorps sont impliqués. Selon le type d'anticorps identifié, une évaluation paternelle ou un génotypage fœtal peuvent être

envisagés. Cette investigation a des implications pour la surveillance obstétricale de la grossesse, mais elle est également essentielle pour le pédiatre qui prodiguera des soins au nouveau-né. La positivité du test direct à l'antiglobuline est généralement plus faible avec les groupes sanguins non RhD ou mineurs qu'avec les antigènes RhD, et la force du test a une faible corrélation clinique avec la gravité de la maladie. De même, les titres d'anticorps maternels peuvent être trompeurs, et par conséquent, un dépistage positif des anticorps anti-érythrocytaires maternels, quels que soient les titres, ne doit pas être écarté comme ayant peu de conséquences cliniques. [15]

Au cours de la grossesse, toute femme enceinte RH : -1 (rhésus D négatif) doit recevoir une information sur le dépistage, le suivi et la prévention de l'immunisation anti-RH :1 (anti D). Il est également important de rechercher le statut RH de son conjoint.[7]

○ **Moyens biologiques :**

 **La recherche des anticorps irréguliers (RAI) :**

La recherche d'anticorps irréguliers ou recherche d'agglutinines irrégulières est un examen d'immuno-hématologie permettant de mettre en évidence et d'identifier la spécificité d'anticorps anti-érythrocytaires présents dans le sérum d'un malade pour prévenir un choc transfusionnel et ou chez une femme enceinte en vue de détecter une incompatibilité fœtomaternelle. Chez une femme enceinte, la présence de ce type d'anticorps peut provoquer, en cas d'incompatibilité fœto-maternelle, une maladie hémolytique du nouveau-né. La recherche d'agglutinines irrégulières fait partie des examens de surveillance de la grossesse qui permet de dépister une éventuelle incompatibilité fœto-maternelle. Le respect du calendrier des RAI au cours de la grossesse est primordial, quel que soit le statut immunologique de la patiente. Lorsque la RAI est positive, l'identification et le titrage des allo anticorps sont obligatoires pour apprécier le niveau de sévérité

potentielle. Lorsqu'il s'agit d'anticorps anti rhésus le dosage pondéral sera effectué selon le titre de l'anticorps. Les RAI réalisées durant la grossesse ont un intérêt purement fœtal et seul la RAI réalisée en fin de grossesse à un intérêt transfusionnel chez la mère avec une durée de validité de 3 jours.

La recherche sera faite systématiquement chez les femmes enceintes Rhésus négatif. Une RAI doit être demandée dès le premier trimestre de la grossesse (au 2^{èm} mois) chez toutes les femmes. Chez la femme Rhésus négatif Une information éclairée doit être délivrée sur l'immunisation anti-D (dépistage, suivi, prévention). Si la femme n'est pas immunisée contre l'antigène D, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6^{èm} mois de grossesse (idéalement entre 26 et 28 SA), 8^{èm}e et 9^{èm}e mois Chez la femme Rhésus positif La Recherche d'Agglutinines Irrégulières ne s'effectue qu'une fois au 2^{èm}e mois de la grossesse. Cependant, si la patiente a bénéficié antérieurement d'une transfusion sanguine, la surveillance doit être régulière, chez elle, identique à celle des patientes Rhésus négatif du fait des possibles immunisations avec d'autres antigènes du système Rhésus .Chez la femme immunisée, une programmation particulière des examens est nécessaire. Les dosages doivent être effectués à intervalles rapprochés en fonction du type d'anticorps, de leur concentration, du terme de la grossesse. Ce rythme sera fixé par les hémobiologistes [7]

Tableau VIII: Spécificité des allo-anticorps courants et risque d'anémie fœtale sévère et/ou de maladie hémolytique néonatale (d'après le CNRHP, Paris) [16]

Spécificité de l'anticorps	Risque d'anémie fœtale sévère	Maladie hémolytique néonatale
Anti-RH1 (anti-D)	Oui après 15 SA (fréquent)	OUI
Anti-KEL1 (anti-kell)	Oui après 15 SA (fréquent)	OUI
Anti-RH4 (anti-c)	Oui après 20 SA	OUI
Anti-RH3 (anti-E)	RARE (3 ^e trimestre)	OUI
Anti-MNS1 (anti-M)	RARE	OUI
Anti-RH5 (anti-e)	Exceptionnel	OUI
Anti-KEL3 (anti-Kpa)	Exceptionnel	OUI
Anti-FY1 (anti-Fya)	Exceptionnel	OUI

Anti-JK1 (anti-Jka)	Exceptionnel	OUI
Anti-ABO2 (anti-B)	Exceptionnel	OUI
Anti-RH12 (anti-G)	Exceptionnel	OUI
Anti-MNS3 (anti-S)	Exceptionnel	OUI
Anti-RH12 (anti-G)	Exceptionnel	OUI
Anti-ABO1 (anti-A)	NON	OUI
Anti-RH2 (anti-C)	NON	OUI
Anti-FY2 (anti-Fyb)	NON	OUI
Anti-JK2 (anti-Jkb)	NON	OUI

L'anti-KEL1 est un anticorps qui inhibe spécifiquement la croissance des progéniteurs érythroblastiques, d'où un risque d'anémie fœtale particulièrement

précoce. D'autre part, un titre faible ne préjuge pas du risque d'atteinte fœtale, d'où l'importance d'une surveillance échographique rapprochée. [16]

Phénotype Rh D du conjoint :

Il est recommandé de le documenter dès le début de la grossesse chez une femme Rhésus négatif (recommandations professionnelles). Sa connaissance permet d'envisager une éventuelle abstention d'immunoprophylaxie anténatale, lorsque le phénotype Rh D est négatif (deux déterminations). Une décision d'abstention s'appuie d'une part sur la présentation d'un document de laboratoire valide du conjoint et d'autre part sur un entretien singulier entre la patiente et le professionnel chargé du suivi de grossesse, abordant la certitude de la paternité. Cet entretien doit être tracé dans le dossier [7].

Test de Kleihauer-Betke : C'est un test cytochimique permettant de détecter et de quantifier une hémorragie fœto-maternelle (HFM) [2]

Il s'agit d'un test cytochimique permettant la recherche et la quantification d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle. Son principe repose sur la résistance de l'hémoglobine fœtale en milieu acide, contrairement à l'hémoglobine adulte qui est soluble dans ce milieu. Ce test est réalisé à partir d'un échantillon de sang maternel prélevé sur un tube avec anticoagulant à partir de 10-11 semaines de grossesse. Les frottis sanguins sont ensuite séchés puis dénaturés par immersion dans une solution acide. Cette étape de dénaturation permet de dissoudre l'hémoglobine adulte tandis que l'hémoglobine fœtale se maintient. Une coloration à l'éosine permet ensuite de mettre en évidence les hématies fœtales qui apparaissent en rouge foncé tandis que les hématies maternelles sont décolorées [7].

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 rouge vif et réfringents [2].

La lecture des frottis est ensuite réalisée au microscope. Puis, le nombre d'hématies fœtales est rapporté à 10 000 hématies maternelles. Il est admis qu'une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond à un passage de 0,25 ml d'hématies fœtales soit 0,5 ml de sang total. La quantité d'immunoglobulines injectées sera fonction du volume de l'HFM quantifié par le TK. Le ci-dessous résume l'adaptation des doses au volume de l'HFM [7]

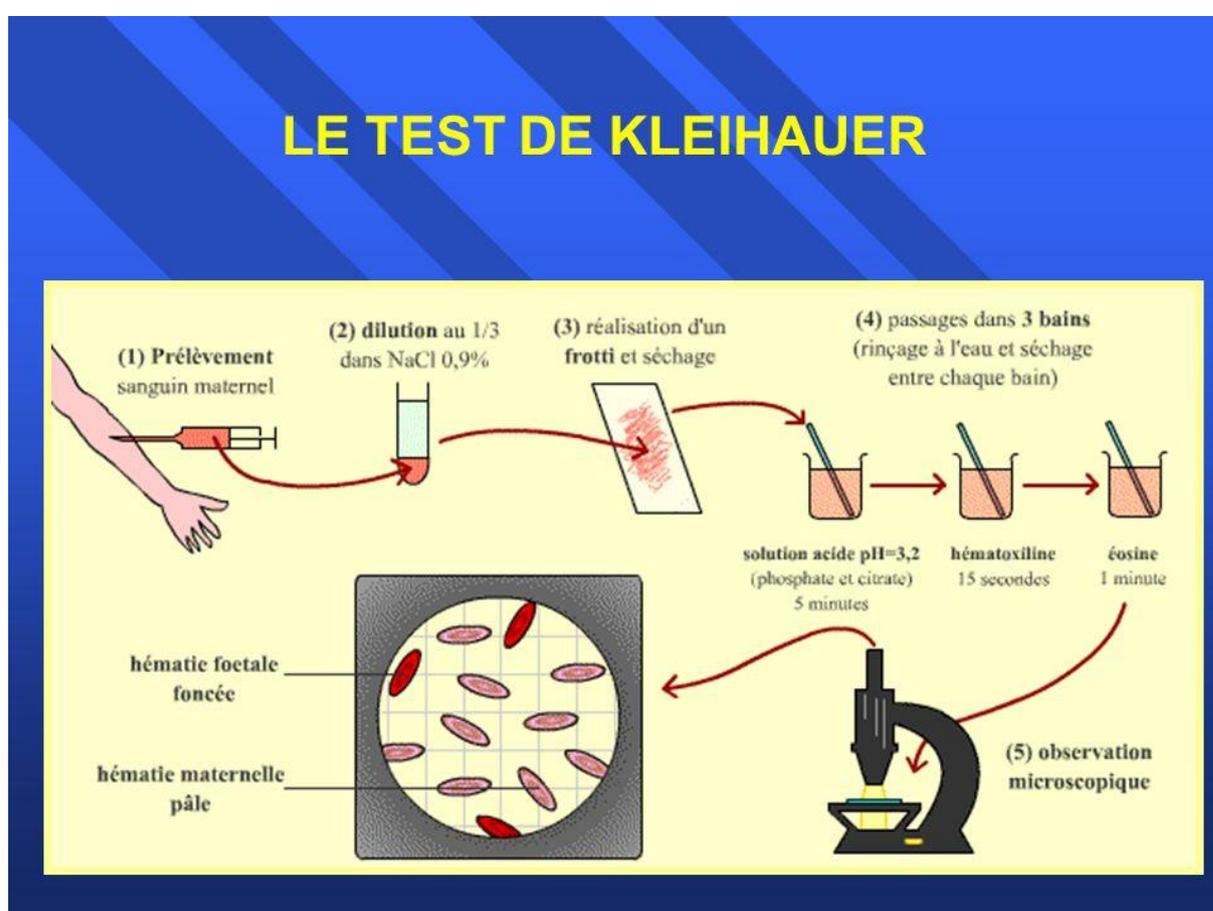


Figure 3: technique de la réalisation du test de Kleihauer-Betke [2]

✚ Génotypage rhésus D fœtal sur sang maternel :

En 1997, Lo et al. ont mis en évidence la présence d'ADN fœtal dans la circulation maternelle. Cette découverte a permis le développement du génotypage RH1 fœtal

par PCR sur sang maternel. Sa concentration augmente à mesure que le terme de la grossesse progresse passant de 3,4% au 1^{er} trimestre à 6,2% au dernier trimestre. Par ailleurs, l'ADN fœtal libre est totalement éliminé de la circulation maternelle en moins de 24h après l'accouchement. Son analyse n'est donc pas faussée par des grossesses antérieures [7]

Titration des anticorps :

La technique de titration peut être réalisée pour les anticorps du système rhésus et également les autres anticorps. Cette méthode est pratiquée sur des dilutions de sérum de type géométrique à raison 2 à température de 37 °c en tube dans un milieu salin, par test indirect à l'antiglobuline (TIA ou test de Coombs indirect), et un suivi de ces anticorps par recherches répétées mensuellement puis tous les 15 jours, au-delà de 20 – 24 SA avec titration comparative par le même laboratoire qui doit conserver le sérum antérieur à cet effet . Le titre en anticorps correspond à l'inverse de la plus grande dilution géométrique du sérum pour laquelle on observe une agglutination visible à l'œil nu.

Le seuil dangereux a été fixé au 1/16^{ème}. Il est à noter que ce titre dépend de nombreux paramètres : concentration en Ac, concentration en Ag, constante d'affinité de l'Ac, réactifs utilisés (antiglobuline), qualité de centrifugation, méthode de lecture [21]. Le titration ne mesure que la quantité d'Ac capable de se fixer in vitro sur des hématies test et non pas la quantité totale d'Ac, il est de ce fait une méthode peu performante. De plus, cet examen est peu reproductible d'un laboratoire à un autre ; c'est pourquoi, l'évolution du titre doit être estimée dans un même laboratoire au décours de la grossesse dans les conditions techniques rigoureuses, par rapport à un standard Ac de titre et concentration connus, chaque sérum étant testé en parallèle avec l'échantillon de sérum précédent [7].

Dosage pondéral :

Le dosage pondéral permet quant à lui, d'exprimer la concentration en $\mu\text{g}/\text{ml}$ des IgG et une approche de la concentration réelle en IgG anti D dans le sérum maternel. Cette méthode consiste en un dosage comparatif par rapport à un étalon anti D de concentration connue. Il s'agit d'une technique d'agglutination automatisée et donc reproductible et peu dépendante de la constante d'affinité. Le dosage d'anticorps doit être répéter tous les mois puis dans la seconde moitié de la grossesse tous les 15 jours. On évalue le seuil dangereux à $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ de sang ou 250 UCHP. (Unité du Centre d'Hémobiologie Périnatale) [7]

Association dosage pondéral et titrage :

L'association titrage et dosage pondéral est indispensable pour une meilleure appréciation du risque anténatal : le potentiel hémolytique d'un Ac dépend de sa concentration et de son affinité : à concentration égale, un Ac ayant un titre puissant (forte affinité) entraîne un risque hémolytique majeur in utero, alors qu'un Ac ayant un titre faible (faible affinité) n'entraîne pas le risque anténatal grave. Ces examens doivent être alors mis en place dès la 12^{ème} semaine de grossesse et reprogrammés régulièrement selon le terrain immunologique de la patiente [7].

Amniocentèse :

Dans les contextes d'immunisation fœto-maternelle, l'analyse du liquide amniotique permet d'évaluer le degré d'anémie fœtale, par mesure de la densité optique à 450 nm, qui est augmenté par la présence de bilirubine libre résultant de l'hémolyse fœtale. L'indice de Liley correspond à la différence entre le taux mesuré et le taux théorique. Le résultat est reporté sur le diagramme de Liley, qui comporte trois zones de risque en fonction du terme. Les fœtus dont l'indice se situe en zone 3 sont à risque élevé d'anémie sévère justifiant un contrôle sanguin fœtal [7].

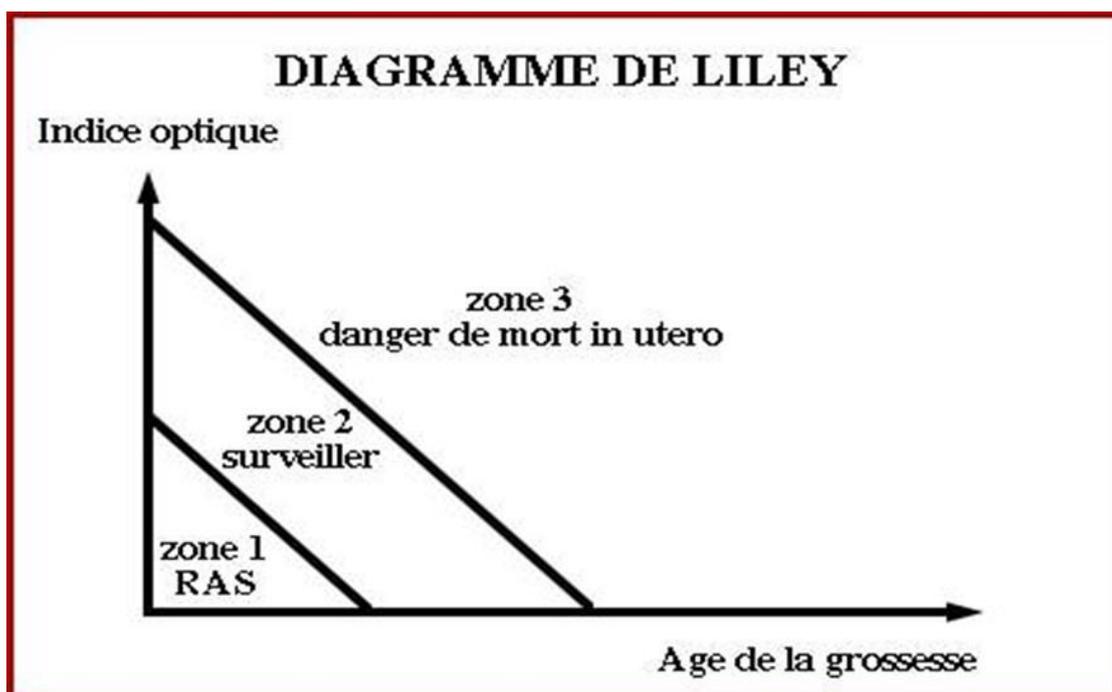


Figure 4: le diagramme de LILEY [29]

Interprétation :

– indice au-dessus de la ligne supérieure : zone III : anémie fœtale sévère très probable : naissance ou transfusion selon le risque lié à la prématurité (si abstention, décès possible dans la semaine)

– indice au-dessous de la ligne inférieure : zone I : absence d'anémie fœtale : répéter l'amniocentèse après trois à quatre semaines.

– indice dans la zone intermédiaire :

La moitié basse : zone IIa : absence d'anémie sévère : répéter l'amniocentèse après deux semaines.

La moitié haute : zone IIb : une anémie fœtale, rarement sévère, est probablement présente : répéter l'amniocentèse après une semaine .

la corrélation de la bilirubine dans le liquide amniotique avec le taux d'anticorps est également très instructive :

Taux d'anticorps	Bilirubine	Conclusions
> 1 microgramme/ml	indice optique élevé	risque foetal +++
> 1 microgramme/ml	indice optique bas	présence d'anticorps anciens; risque faible

le rapport lécithine/sphingomyéline du liquide amniotique permet d'évaluer la maturité pulmonaire foetale.
un prélèvement de sang foetal (> 20^e semaine) permet de pratiquer :

- un groupe sanguin
- un dosage de l'hémoglobine
- un test de coombs direct

Figure 5: corrélation bilirubine dans le liquide amniotique avec le taux d'anticorps

Surveillance échographique :

L'échographie peut être un moyen de prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle surtout dans notre contexte où l'immunoprophylaxie Anti-D n'est pas systématique et les moyens de diagnostics avancés non disponibles. [2]

Réalisée au minimum tous les 15 jours dans le but de rechercher des signes indirects d'anémie fœtale, réalisant un tableau d'anasarque [7]

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 [2]
- Une augmentation du diamètre de la veine ombilicale dans son trajet intra ou extra hépatique [2]
- Une image en double contour cutané au niveau du crâne [2]
- Un hydramnios
- Un épanchement des séreuses (ascite, épanchement péricardique, pleural) œdème cutané.

- Une hépato splénomégalie.
- Une augmentation de l'épaisseur du placenta.
- Une diminution de la vitalité fœtale.
- Une anasarque fœtale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané.

Le fœtus a une bonne tolérance à l'anémie : les signes échographiques apparaissent quand l'anémie est déjà sévère [7]

Enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF) :

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 sinusoidal pathognomonique d'une anémie sévère. C'est un examen indispensable mais pas nécessaire dans la prise en charge de l'anémie fœtale puisque toutes les anémies sévères ne sont pas dues à l'allo immunisation fœto-maternelle.

Doppler Cérébral :

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

Cependant, la 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. [2]

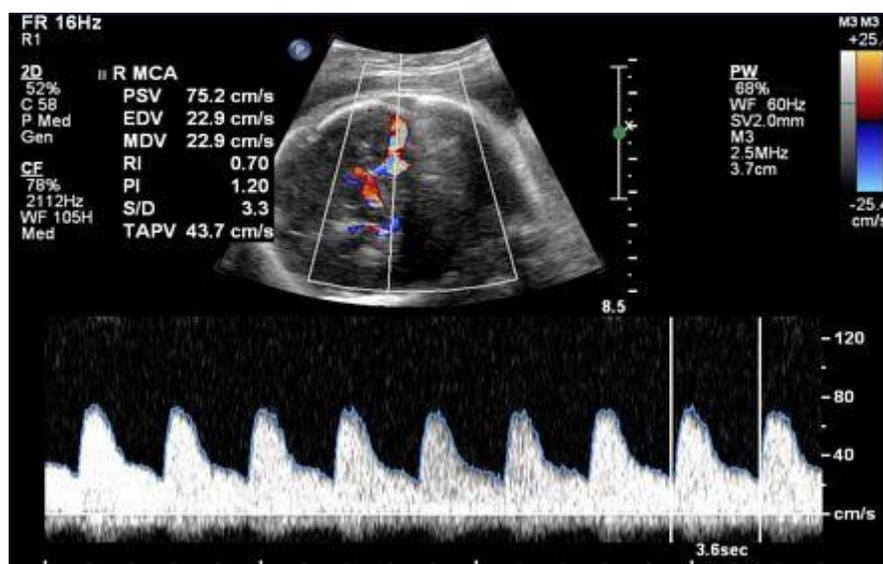


Figure 6: Echographie de PSV ACM [2]

5.3. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement de l'AHDNF repose sur la photothérapie intensive, l'immunoglobuline intraveineuse, l'exsanguino transfusion et les transfusions sanguines. Si une transfusion ou une exsanguino transfusion est nécessaire, il convient de veiller à utiliser du sang négatif pour l'antigène concerné. [15]

5.3.1. Traitement anténatal :

5.3.1.1. Thérapeutique in utéro :

Les traitements in utéro sont exclusivement transfusionnels. Les transfusions ont pour but de corriger les effets de la maladie hémolytique en apportant au fœtus in utéro des GR compatibles. Elles sont réalisées grâce à une ponction de la veine ombilicale sous contrôle échographique et elles sont habituellement réalisables après 17 – 20 SA et avant 34 SA [26]. Le sang transfusé devra satisfaire à un

nombre de conditions, à savoir : être de groupe O sans hémolysines et Kell négatif choisi en respectant le phénotype sanguin maternel, le CGR (déleucocyté) doit être qualifié CMV négatif, irradié (prévention de réaction greffon contre l'hôte) et frais (si possible moins de 5 jours et au maximum prélevé de 8 jours). Il est préparé pour avoir un hématocrite dépassant 70 afin de limiter au minimum le volume à transfuser et la surcharge volumique avec correction de l'anémie. Il a été décrit des transfusions directes de fœtus par abord intra vasculaire ou par voie intra péritonéale si l'abord veineux était difficile. Cependant ces méthodes comportent des risques vasculaires (hémorragie cordonale, thrombose), obstétricaux (contraction utérine, rupture prématurée des membranes), infectieux et d'immunisations chez la mère. [7]

- **Exsanguino transfusion :**

L'EST a pour but de changer le sang fœtal après ponction au niveau du cordon ombilical. Il s'agit d'un acte hyperspécialisé dont la mise en œuvre est longue (30-45 minutes) mais qui présente l'avantage d'une épuration des GR fœtaux, un risque de surcharge transfusionnelle moindre et une meilleure hémodynamique fœtale. Cet acte est répété toutes les 3 semaines environ jusqu'à un terme où l'extraction fœtale est possible [7].

- **Accouchement prématuré :**

Il se fait par déclenchement du travail ou par césarienne en fonction des conditions obstétricales. Il permet de soustraire le fœtus aux effets des anticorps. Cette attitude est préconisée en cas d'aggravation de l'immunisation après 35 SA, ou après 39 SA si le fœtus est atteint, même si une aggravation n'est pas apparue. Avant 35 SA, les traitements in utero sont préconisés dans les cas graves [7]

5.3.2. Traitement postnatal :

- **La photothérapie :**

Les progrès de la photothérapie ont révolutionné la prise en charge de l'ictère d'origine hémolytique. Son principe est la dégradation de la bilirubine au niveau

cutané par interaction avec une lumière incidente de longueur d'onde optimale (420- 490 nm : bleue), les dérivés étant éliminés directement dans les selles et les urines, court-circuitant l'étape limitante d'élimination de la bilirubine qu'est le métabolisme hépatique. L'efficacité thérapeutique des dispositifs de photothérapie « intensive » (énergie lumineuse importante et dispensée sur la presque totalité de la surface cutanée) a réduit considérablement les indications d'exsanguinotransfusion. Dans la mesure où elle réduit la bilirubinémie non conjuguée (ou libre) mais ne bloque pas le processus hémolytique, la photothérapie doit être prescrite sans délai dès le diagnostic de MHNN avec ictère, de façon continue et sous contrôle d'efficacité (par le dosage de la bilirubine toutes les 6 à 12 heures) [7].

- **Exsanguino transfusion :**

Consiste en un échange de 1 ,5 à 2 masses sanguines, afin d'épurer le sang de la bilirubine en excès, des GR en voie de lyse mais aussi de réduire le taux d'anticorps maternelles circulants, cette thérapeutique est actuellement indiquée exclusivement en cas de : – Ictère résistant à une thérapeutique maximale bien conduite, avec une évolution du taux d'hémoglobine à plus de 30 à 40 $\mu\text{mol /l/h}$. – Hyper bilirubinémie majeure dépassant 350 à 400 $\mu\text{mol/l}$ au diagnostic. – Signes neurologiques de toxicité de la bilirubine – Anémie sévère associée à l'hyper bilirubinémie [7].

- **Immunoglobulines polyvalentes :**

Les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse (Ig IV) à la dose de 1 g/kg sont recommandées comme adjuvant à une transfusion intra péritonéale bien conduite dans les hyper- bilirubinémies par immuno-hémolyse documentée, donc les IFME rhésus ou ABO. Les indications doivent être restreintes aux cas où la bilirubine totale sanguine progresse de 8 à 10 mmol/L/h

sous transfusion intra péritonéale dans le seul but d'éviter le recours à une exsanguino-transfusion [7]

- **Perfusion d'albumine à 1,5 g/kg :**

La toxicité cérébrale de la bilirubine est liée à la bilirubine libre, non liée à l'albumine. Or, cette fraction de la bilirubine est en large excès dans les hémolyses brutales ou chroniques, même si le nouveau-né a une quantité d'albumine circulante normale. De plus, les capacités fonctionnelles de l'albumine chez le nouveau-né (en particulier à fixer la bilirubine) mûres avec l'âge gestationnel et postnatal et la barrière hémato-encéphalique même intacte laisse passer la bilirubine non conjuguée et non liée l'albumine vers le cerveau. On comprend alors l'intérêt d'une perfusion d'albumine à 1,5 g/kg, sur 4 heures, dans l'attente de l'efficacité d'une photothérapie, d'une exsanguino-transfusion, ou pour un taux de bilirubine élevé chez un nouveau-né prématuré [7]

5.4. Prévention de l'allo-immunisation à l'antigène Rh1 :

La MHNN est devenue une maladie rare depuis l'introduction de la prophylaxie anti-D. [3]

Avant la pratique généralisée de l'administration prophylactique d'immunoglobulines anti-D pour prévenir la sensibilisation des femmes enceintes RhD-négatives, l'AHDFN était courante et était principalement causée par les incompatibilités de cet antigène. Après une large diffusion de la prophylaxie anti-D, la prévalence de l'AHDFN a chuté de manière significative. Malgré cette réduction, l'incompatibilité RhD et ABO reste la principale cause d'AHDFN. Cependant, la réduction de la maladie due à l'incompatibilité RhD a accru l'importance des autres antigènes Rh et des groupes sanguins mineurs. [15] Actuellement la prophylaxie n'est possible que contre l'allo-immunisation anti-D. Elle consiste à l'injection d'immunoglobuline 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. Au Mali, une

prévention anténatale et postnatale devrait être recommandée par le PNP pour un meilleur suivi des femmes enceintes rhésus négatifs. [2]

5.4.1. Immunoprophylaxie prénatale :

Ailleurs la prophylaxie Rh est systématiquement appliquée chez toute femme enceinte Rhésus négatif non immunisée anti-D après tout évènement potentiellement immunisant [2].

Etant donné que la prophylaxie anti-D est efficace pendant environ 12 semaines, comme l'indiquent les études pharmacocinétiques des IgG anti-D , et compte tenu du risque relativement faible d'hémorragie fœto-maternelle importante avant la 28^{ème} SA, une prophylaxie prénatale est réalisée à partir de la 28^{ème} SA. La prophylaxie prénatale anti-D, en plus d'être une stratégie rentable, est capable de réduire davantage l'incidence de la sensibilisation à l'antigène D jusqu'à environ 0,2 % ;

Divers schémas prophylactiques sont utilisés dans différents pays, bien que 300 µg d'IgG anti-D au cours de la 28^e semaine soit la dose la plus couramment indiquée dans les recommandations internationales. Il n'est cependant pas possible d'éliminer complètement le risque de sensibilisation car, malgré une observance accrue de l'immunoprophylaxie prénatale , et bien que la plupart des hémorragies fœto-maternelles pouvant provoquer une sensibilisation surviennent au cours du dernier trimestre de la grossesse, la sensibilisation survient avant le 28e SA chez un petit pourcentage de femmes ; Alternativement, il peut y avoir des cas dans lesquels l'administration intramusculaire de l'IgG anti-D est insuffisante pour fournir une prophylaxie passive.

La prophylaxie prénatale par IgG anti-D n'entraîne pas d'effets secondaires sur le fœtus et peut être considérée comme complémentaire à la prophylaxie post-partum.

Les méthodes de génotypage fœtal sur le plasma maternel sont capables de détecter des séquences d'ADN fœtal dans le plasma maternel ; utilisées à grande

échelle, ces méthodes pourraient permettre d'éliminer la prophylaxie prénatale inutile par IgG anti-D chez les mères Rh(D)-négatif de fœtus Rh(D)-négatif, qui représentent environ 40% de tous les cas, épargnant ainsi ce sang dérivé et en réservant son utilisation appropriée exclusivement aux femmes présentant un risque d'allo-immunisation materno-fœtale. En plus de cet avantage, un autre avantage du génotypage fœtal serait de savoir si, chez une femme déjà immunisée à un stade précoce de la grossesse, le fœtus de la grossesse en cours est Rh(D) négatif ou positif, fournissant ainsi des informations importantes sur le génotypage fœtal et pour la gestion de la grossesse. [3]

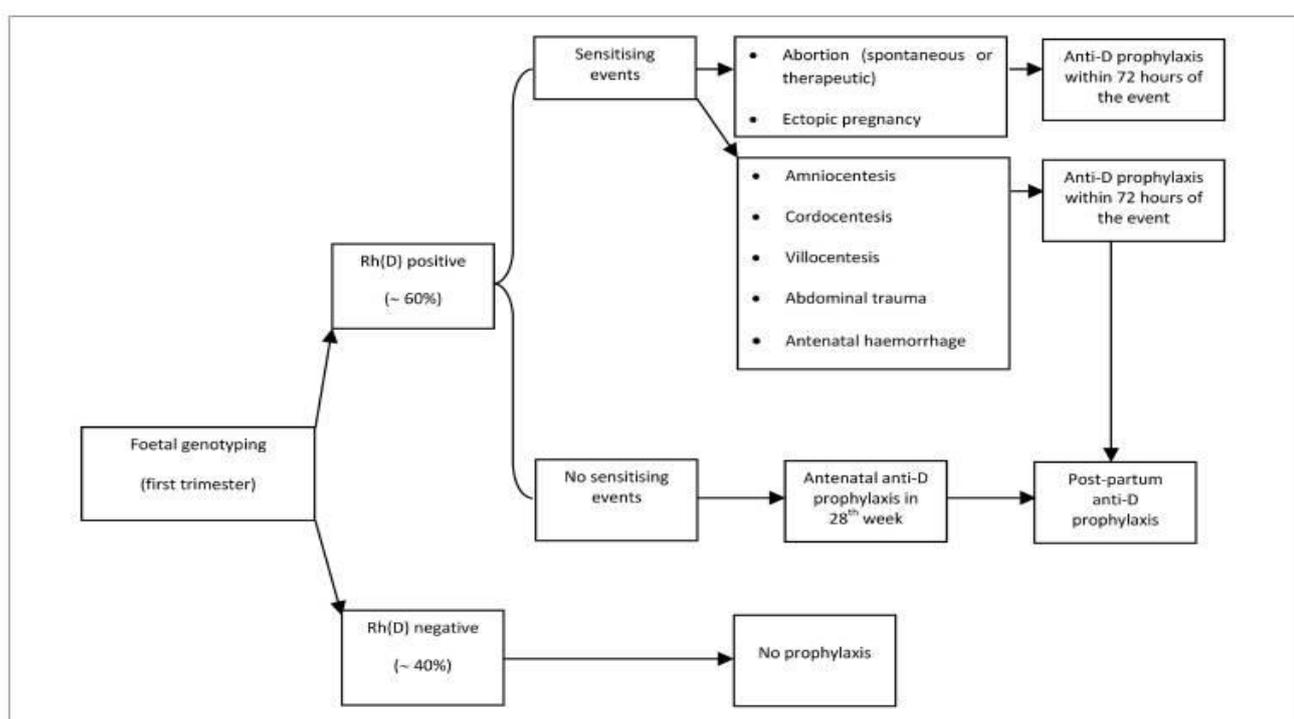


Figure 7: prophylaxie anti-D chez la femme enceinte Rh(D) négatif : scénario possible suite à l'introduction du génotypage fœtal [3]

5.4.2. Immunoprophylaxie postnatale :

L'injection de l'immunoglobuline anti-D après l'accouchement est beaucoup pratiquée par les médecins accoucheurs à Bamako. Il sera nécessaire de former

des prescripteurs sur la prise en charge des femmes rhésus négatif notamment dans le cadre de suivi des grossesses. La prophylaxie anti-D doit impérativement être appliquée après tout accouchement d'enfant RhD positif chez une femme rhésus D négatif non immunisée anti-D. Ceci nécessite au préalable la double détermination des groupes sanguins ABO-RH1 du nouveau-né, le test de Coombs direct du bébé, la RAI sur le sang maternel au moment de l'accouchement et le test de Kleihauer sur le sang maternel prélevé au moins 1 heure après la délivrance. L'injection d'immunoglobuline anti-D sera effectuée dans les 72 heures au plus tard suivant l'accouchement. La dose sera calculée en fonction du résultat du test de Kleihauer. Lorsque le test de Kleihauer est supérieur à 20 hématies fœtales ; la quantité d'immunoglobuline anti D est revue à la hausse. [2] Cependant, le taux de réussite mondial de l'immunoprophylaxie postnatale contre le Rhésus atteint désormais 98,4 à 99 % [3].

Tableau IX: Prophylaxie prénatale anti-D recommandée dans les principales recommandations internationales [3]

	Dose recommandée	Semaine
Canada (SOGC) 20	300 (ou 100-120)	28 (ou 28 et 34)
Italie (SIMTI-SIGO) 21	250-300	28
États-Unis (ASCP) 16	300	28-30
États-Unis (ACOG) 51	Non spécifié	28
États-Unis (USPSTF) 52	300	24-28
Royaume-Uni (NICE) 53	100	28 et 34
Royaume-Uni (BCSH) 54	100	28 et 34
Australie (NHMRC) 56	125	28 et 34
Australie (RANZCOG) 57	125	28 et 34
France (CNGOF) 58	300	28

Pays-Bas (CHI) 59	200	30
Espagne (SETS-SEOG) 60	300	28

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE

1. Contexte et site d'étude :

Cette étude a été réalisée au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Bamako et dans les Centres de Santé de référence (CSRéf) des communes V et VI du district de Bamako. Le choix du CNTS s'explique par sa position unique en tant que Centre de Transfusion Sanguine de Bamako, disposant d'un laboratoire d'immunohématologie capable de réaliser des analyses spécifiques (phénotypage Rh, recherche d'anticorps irréguliers, test direct à l'anti globuline) dans le cadre du suivi des femmes enceintes.

Afin de juger de la pertinence de notre étude, nous avons effectué en 2016 une enquête préliminaire dans les laboratoires et services de maternité des 6 CSRef de Bamako. Nous avons consulté les registres de groupe sanguin Rh des laboratoires et registres d'accouchement des services de maternité de ces CSRef. L'analyse des registres d'accouchement avait montré en moyenne qu'il y avait 300 accouchements par mois par CSRéf. 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 gynécologiques des CSRef des communes V et VI. Cela explique le choix de ces deux CSRef. 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 fœto-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 immunohématologiques (phénotypage Rh, Kell, Recherche d'Anticorps Irréguliers (RAI), et test direct à l'anti globuline). Le recrutement et le suivi clinique des femmes enceintes se sont réalisés dans les CSRef des communes V et IV du district de Bamako.

2. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude comparative, multicentrique, descriptive et analytique avec une collecte prospective des données sur une période de 12 mois (mars 2021 à février 2022).

3. Population d'étude :

La population était constituée des femmes enceintes consultant dans les CSRéf des communes V et VI.

- **Critères d'inclusion** : Femmes enceintes avec groupe rhésus déterminés ayant consulté dans les CSRéf des communes V et VI, indépendamment de leur parité ou histoire transfusionnel, et ayant accepté de participer à cette étude.

- **Critères de non-inclusion** : Femmes enceintes refusant de participer ou femmes non enceintes quel que soit leur motif de consultation.

4. Echantillonnage :

L'échantillonnage non exhaustif a concerné les femmes fréquentant les consultations prénatales. (CPN)

Aucune distinction n'a été faite selon la parité, l'ethnie, ou le statut socio-économique. Les femmes ayant des antécédents transfusionnels feront partie de l'étude.

Les participantes ont été encouragées à inclure le père de leur enfant pour des tests immuno-hématologie, avec consentement éclairé. . Elles ont été également informées que les tests de conjoint aussi seront pris en charge dans l'étude. Enfin, elles ont été fortement exhortées à convaincre le père du bébé à participer à l'étude. Les conjoints qui ont participé à l'étude ont donné leur consentement libre et éclairé avant leur inclusion dans l'étude.

Constituée de 2 groupes de femmes enceintes de rhésus positif et de rhésus négatif que ça soit des primipares mais également des multipares car en plus du rhésus, le nombre de grossesse aussi peut être un facteur secondaire.

Calcul de la taille de l'échantillon

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).

En résumé, la taille minimale de l'échantillon était 613 composé à moitié de femmes de tout groupe sans distinction de rhésus et à moitié de femmes de rhésus négatif et/ou de rhésus positif.

5. Collecte et analyse des données :

Les données ont été recueillies à partir d'interviews structurés basés sur un questionnaire standardisé.

L'analyse statistique a été réalisée avec IBM SPSS (version 25) et Epi info (version 7.0).

La rédaction du texte les tableaux et les figures ont été réalisées sur les logiciels Word et Excel.

Les variables quantitatives (âge gestationnel, nombre de transfusions, etc.) et qualitatives (groupe sanguin, statut matrimonial, etc.) ont été analysées en fonction des objectifs de l'étude.

Les tests statistiques utilisés ont été :

Pvalue ; odds ratio ; intervalle de confiance.

Variables quantitatives	Variables qualitatives
Discrète (Gestité, parité, nombre de poches transfusées, le nombre de demande de RAI, anticorps irrégulier, nombre de sérum anti D reçu, ATCD d'avortement, ATCD de GEU)	Nominale (Ethnie, profession, statut matrimonial, mariage consanguin, groupe sanguin ABO, phénotypage érythrocytaire, pathologie associée à la grossesse, évolution de la

Continue (Tranche d'âge, la tranche d'âge gestationnel)	grossesse, groupe sanguin rhésus, voie d'accouchement.)
---	---

Procédure expérimentale: Des prélèvements sanguins sur tubes (EDTA) ont été effectués pour chaque participantes et, dans certains cas, pour le nouveau-né. dans les laboratoires des CSRéf. Ces échantillons ont été transportés dans des conteneurs isothermes au Laboratoire du CNTS pour des analyses approfondies, notamment :

- **Recherche d'Anticorps Irréguliers (RAI) :** Réalisée sur un panel d'hématies tests phénotypées pour détecter les anticorps spécifiques.
- **Test direct à l'antiglobuline :** Employé pour confirmer la présence d'anticorps de type IgG sur les globules rouges en cas de RAI positif.
- **Phénotypage RH et Kell :** Réalisé manuellement selon les recommandations du fabricant.

Détail expérimental et manipulations :

La RAI (Recherche d'Anticorps Irrégulier) a été effectuée chez toutes les femmes faisant partie de l'échantillon. Le dépistage et l'identification des anticorps (IgG, IgM), ont reposé sur l'agglutination avec l'antigène correspondant. Le dépistage a été réalisé sur un panel d'hématies tests contenant au moins 3 cellules différentes phénotypées (panel de dépistage).

Ces antigènes provenaient de donneurs de groupe sanguin O commercialisés. Ils se trouvaient soit à l'état hétérozygote, soit à l'état homozygote et réagissaient alors plus fortement avec l'anticorps correspondant. Des variétés d'hématies tests

O, phénotypés dans un nombre important de systèmes de groupes sanguins, constituaient le panel d'identification. La détermination des spécificités anticorps a été effectuée sur différents supports d'antigènes constitués de 11 hématies. Les techniques pratiquées ont été des techniques en gel d'immunohématologie à la température de laboratoire en eau physiologique, en broméline et en Coombs Liss. Le test direct à l'antiglobuline a été réalisé sur carte gel/filtration poly – spécifique (anti IgG/c3d) et spécifique anti – IgG. Le test direct à l'antiglobuline a été réalisé à chaque fois que la RAI était positive chez la mère. Sa positivité avec une anti – globuline spécifique anti – IgG démontrait la fixation d'anticorps de type IgG sur les globules rouges de l'enfant et témoignait du conflit immunologique fœto-maternel. L'imputabilité des anticorps maternels pouvait être démontrée par une épreuve d'éluion qui permet de décrocher les anticorps fixés et d'en identifier la spécificité.

La double détermination du groupe sanguin RH Kell a été effectuée chez toutes les femmes enceintes sur carte de groupe sanguin. Cette détermination a été effectuée aussi chez le père du bébé. Elle a été réalisée manuellement selon les recommandations du fabricant (gel/filtration ou tube).

La recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) a été réalisée par des techniques en gel filtration en Coombs indirect. La technique en gel présente l'avantage d'une estimation facile des scores des agglutinations.

6. Aspects éthiques :

Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la FMOS-FAPH. Le consentement libre et éclairé des participantes et de leurs conjoints a été recueilli. Aucune donnée nominative n'a été utilisée pour garantir l'anonymat des participantes. Les normes de sécurité biologique ont été respectées pour la manipulation et l'élimination des échantillons.

Définitions opérationnelles :

La grossesse : Période comprise entre la conception et la fin de la gestation, marquée par le développement d'un embryon puis d'un fœtus dans l'utérus.

L'antigène : Substance reconnue comme étrangère par le système immunitaire, qui réagit en produisant des anticorps spécifiques pour l'éliminer.

L'allo anticorps : Anticorps produits par le système immunitaire en réponse à un antigène spécifique provenant d'un autre individu de la même espèce.

L'allo immunisation érythrocytaire : Réaction immunitaire d'un individu contre un antigène érythrocytaire absent de son organisme mais présent chez un autre individu de la même espèce, conduisant à la formation d'anticorps.

L'anticorps irrégulier : Anticorps dirigé contre un antigène spécifique qui n'est pas naturellement présent chez tous les individus dépourvus de cet antigène.

L'incompatibilité fœto-maternelle : Différence entre les antigènes présents sur les éléments figurés du sang de la mère et ceux du fœtus, pouvant provoquer chez la mère une réponse immunitaire avec production d'anticorps.

La recherche des agglutinines irrégulières :

Examen biologique visant à détecter des anticorps dirigés contre des antigènes de groupes sanguins étrangers au patient.

La pan agglutination : c'est lorsque le sérum du patient réagit avec tous les échantillons de globules rouges testés, compliquant l'identification des anticorps spécifiques.

RESULTATS

V. RESULTATS : Prévalence d'immunisation

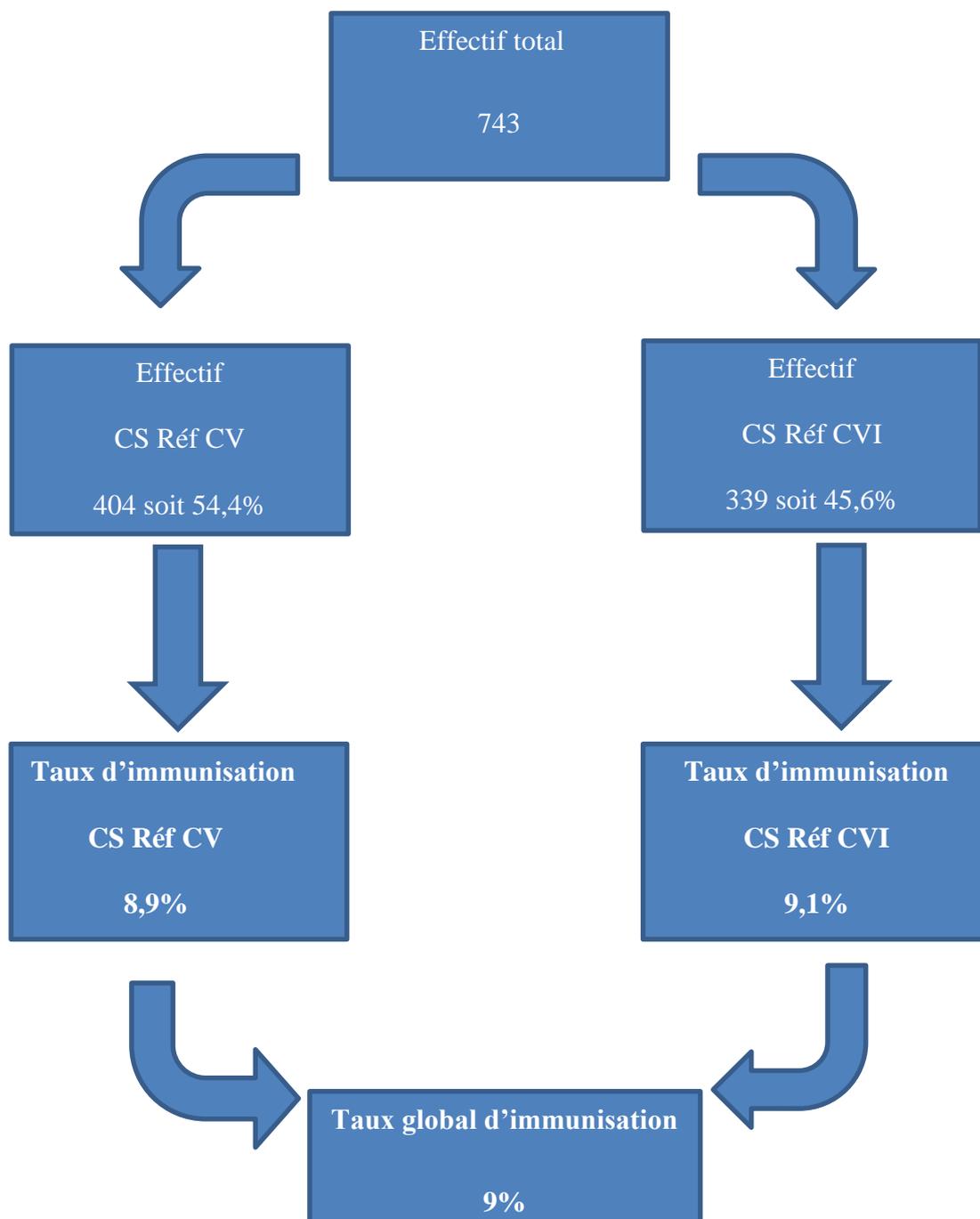


Figure 8: la répartition de l'immunisation au CSréf V et VI

Le taux d'immunisation observé au CSRéf V est de 8,9% contre 9,1% au CSRéf VI pour un taux d'immunisation global de 9%.

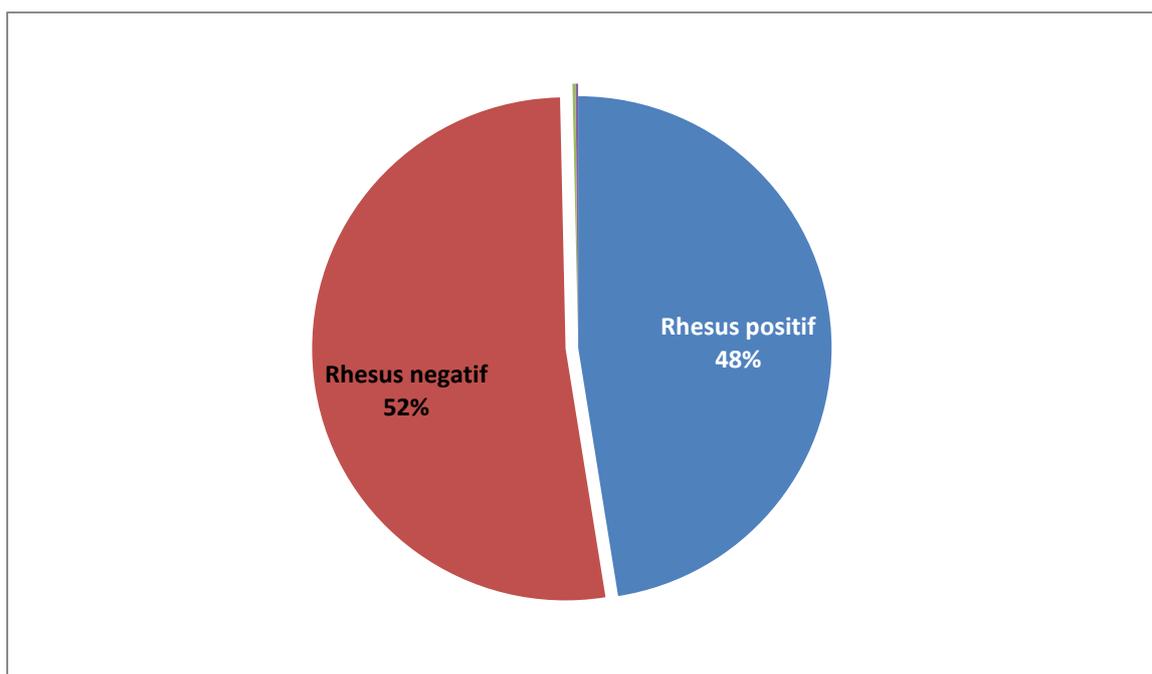


Figure 9 : Répartition des femmes enceintes selon le rhésus (négatif/positif)
Plus de la moitié des femmes enceintes ont un rhésus négatif, représentant 52 % du total.

Tableau X: Répartition des femmes enceintes selon la tranche d'âge

Tranche d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentage
< 20	99	13,3
20-34	454	61,1
> 35	190	25,6
Total	743	100,0

La tranche d'âge de 20 à 34 ans est la plus représentée, avec **61,1 %** des participantes. L'âge moyen est de **26 ans**, avec des extrêmes allant de **15 à 47 ans**.

Tableau XI: Répartition des femmes enceintes selon l'ethnie

Ethnie	Effectifs	Pourcentage
Bambara	286	38,5
Malinké	72	9,7
Peulh	99	13,3
Soninké	93	12,5
Senoufo	33	4,4
Dogon	40	5,4
Sonrhäi	18	2,4
Autres	102	13,7
Total	743	100,0

L'ethnie bambara est la plus représentée, avec 38,5% des participantes.

Tableau XII: Répartition des femmes enceintes selon la profession

Profession	Effectifs	Pourcentage
Ménagère	399	53,7
Commerçante Vendeuse	93	12,5
Fonctionnaire	101	13,6
Elève/Etudiante	103	13,9
Autres	47	6,3
Total	743	100,0

Les ménagères constituent le groupe le plus représenté, avec **53,7 %**.

Tableau XIII: Répartition des femmes enceintes selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage
Marié	726	97,7
Veuve ou divorcé	3	0,4
Célibataire	14	1,9
Total	743	100,0

La majorité est composé des femmes mariées soit 97,7%.

Tableau XIV: Répartition des femmes enceintes selon le mariage consanguin

Mariage consanguin	Effectifs	pourcentage
Oui	163	21,9
Non	580	78,1
Total	743	100,0

Parmi les gestantes, celles ayant un lien de consanguinité avec leurs conjoints représentent 21,9%.

Tableau XV: Répartition des femmes enceintes selon la gestité

Gestité	Effectifs	Pourcentage
Primigeste	165	22,2
Paucigeste	279	37,6
Multigeste	190	25,6
Grande multigeste	109	14,7
Total	743	100,0

Les paucigestes sont majoritaires, représentant un taux de 37,6%.

Tableau XVI: Répartition des femmes enceintes selon la parité

Parité	Effectifs	Pourcentage
Primipare	169	22,7
Paucipare	227	30,6
Multipare	100	13,5
Grande multipare	44	5,9
Nullipare	203	27,3
Total	743	100,0

Les paucipares dominent la répartition, représentant 30,6 % de la population

Tableau XVI: Répartition des femmes enceintes selon l'antécédent d'avortement

ATCD d'avortement	Effectifs	pourcentage
Oui	182	24,5
Non	561	75,5
Total	743	100,0

Les femmes enceintes ayant des antécédents d'avortement représentent 24,5 %.

Tableau XVIII: Répartition des femmes enceintes selon l'antécédent de transfusion

ATCD de transfusion	Effectifs	pourcentage
Oui	79	10,6
Non	664	89,4
Total	743	100,0

Les femmes enceintes ayant des antécédents de transfusion sanguine représentent 10,6 %

Tableau XIX: Répartition des femmes enceintes selon le nombre de poches transfusées

Le nombre de poches transfusées	Effectifs	pourcentage
1	14	1,9
2 à 5	31	4,2
Plus de 5	30	4,0
Pas de transfusion	668	89,9
Total	743	100,0

Les femmes enceintes ayant reçu entre 2 et 4 unités de sang représentent 4,2 %

Tableau XVII: Répartition des femmes enceintes selon la transfusion de culot globulaire

Transfusion de culot globulaire	Effectifs	pourcentage
Pas de Transfusion de culot	679	91,4
Après la grossesse	10	1,3
Avant la grossesse	18	2,4
Pendant la grossesse	36	4,8
Total	743	100,0

Pendant la grossesse, 4,8 % de nos femmes enceintes ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires

Tableau XVIII: Répartition des femmes enceintes selon la transfusion de culot globulaire phénotypé

Culot globulaire phénotypé	Effectifs	pourcentage
Oui	25	3,4
Non	718	96,6
Total	743	100,0

Le culot globulaire phénotypé a été administré à 25 de nos femmes enceintes, soit 3,4 %.

Tableau XIX: Répartition des femmes enceintes selon le groupe sanguin ABO

Groupe sanguin ABO	Effectifs	pourcentage
A	175	23,6
B	206	27,7
AB	39	5,2
O	323	43,5
Total	743	100,0

Le groupe sanguin O est majoritaire avec 43,5 %, suivi des groupes B, A et AB.

Tableau XX: Répartition des femmes enceintes selon le phénotype érythrocytaire

Le phénotype érythrocytaire	Effectifs	pourcentage
Non déterminé	10	1,3
D+	2	0,3
D+ C+c+E+e+K-	2	0,3
D+C-c+E-e+K-	248	33,4
D+C-c+E-e+K+	4	0,5
D+C-c+E+e-K-	1	0,1
D+C-c+E+e+K-	36	4,8
D+C+c+E-e+K-	61	8,2
D+C+c+E+e-K-	1	0,1
D+C+c+E+e+K-	2	0,3
ddC-c+E-e+K-	300	40,4
ddC-c+E-e+K+	3	0,4
ddC-c+E+e+K-	7	0,9
ddC+c+E-e-k-	1	0,1
ddC+c+E-e+K-	63	8,5
ddC+c+E+e-K-	1	0,1
ddC+c+E+e+K-	1	0,1
Total	743	100,0

Le phénotype D+C-c+E-e+K- est le plus représenté parmi les rhésus positifs, avec 33,4 %. En revanche, le phénotype ddC-c+E-e+K- est le plus fréquent chez les rhésus négatifs, représentant 40,4 %

Tableau XXI: Répartition des femmes enceintes selon le sous-groupe rhésus Kell

Sous-groupe rhésus Kell	Effectifs	pourcentage
Non déterminé	11	1,5
C-c+E-e+K-	548	73,8
C-c+E-e+K+	7	0,9
C-c+E+e-K-	1	0,1
C-c+E+e+K-	43	5,8
C+c+E-e-k-	1	0,1
C+c+E-e+K-	125	16,8
C+c+E+e-K-	2	0,3
C+c+E+e+K-	5	0,7
Total	743	100,0

Le phénotype le plus fréquemment observé dans le sous-groupe rhésus Kell est C-c+E-e+K-, représentant 73,8 %.

Tableau XXII: Fréquence de la demande de recherche d'anticorps irrégulier (RAI)

Demande RAI	Effectifs	pourcentage
Oui	691	93,0
Non	52	7,0
Total	743	100,0

La RAI a été réalisée chez 691 de nos femmes enceintes, soit 93 %.

Tableau XXIII: Répartition des femmes enceintes selon la période de demande de RAI

La période de demande de RAI	Effectifs	pourcentage
1 ^{er} trimestre	99	13,3
2 ^{ème} trimestre	184	24,8
3^{ème} trimestre	421	56,7
Autres*	13	1,7
Pas de demande	26	3,5
Total	743	100

Autres* : salle d'accouchement, 2^{ème} trimestre et 3^{ème} trimestre, GEU rompue
La RAI a été demandée au troisième trimestre de la grossesse chez plus de la moitié des femmes enceintes, soit 56,7 %

Tableau XXVII: Répartition des femmes enceintes selon le nombre de demande de RAI

Le nombre de demande de RAI	Effectifs	pourcentage
1 fois	650	87,5
2 fois	16	2,2
3 fois et plus	7	0,9
Pas de demande	70	9,4
Total	743	100,0

La RAI a été demandée au moins une fois chez 87,7 % de nos femmes enceintes.

Tableau XXIV: Répartition des femmes enceintes en fonction de la pathologie associée à la grossesse

Pathologie associée à la grossesse	Effectifs	pourcentage
Anémie	15	2,01
HTA	24	3,23
Diabète	1	0,13
Drépanocytose	57	7,7
Ag HbS	4	0,54
Cardiopathie	1	0,13
VIH	1	0,13
Pas de pathologie	640	86,13
Total	743	100,0

La pathologie la plus fréquente chez nos femmes enceintes est la drépanocytose.

Tableau XXV: Répartition des femmes enceintes selon la tranche d'âge gestationnel

Age gestationnel en SA	Effectifs	pourcentage
<22 SA	147	19,8
22-28 SA	159	21,4
29-36 SA	253	34,1
37 SA et plus	184	24,8
Total	743	100,0

La tranche d'âge gestationnel de 29 à 36 semaines d'aménorrhée (SA) est la plus représentée parmi nos femmes enceintes.

Tableau XXVI: Répartition des femmes enceintes selon l'évolution de la grossesse

L'évolution de la grossesse	Effectifs	pourcentage
Normale	409	55,0
Pathologique	122	16,4
N'a pas accouché	212	28,5
Total	743	100

L'évolution de la grossesse est normale chez 55% de nos femmes enceintes.

Tableau XXVII: Répartition des femmes enceintes ayant développé des allo anticorps

Développement allo anticorps	Effectifs	pourcentage
Oui	67	9,0
Non	676	91,0
Total	743	100,0

Des allo-anticorps sont retrouvés chez 9% de nos femmes enceintes.

Tableau XXVIII: Fréquence de pan-agglutination

Pan-agglutination	Effectifs	pourcentage
Oui	23	3,1
Non	720	96,9
Total	743	100,0

La pan-agglutination est observée chez 3% des femmes.

Tableau XXIX: Répartition des anticorps irréguliers chez les femmes enceintes

Anticorps	Effectifs	pourcentage
Anti D	24	35,8
Anti E	7	10,5
Anti C	1	1,5
Anti M	2	3,0
Anti Kell	1	1,5
Association d'anticorps	9	13,4
Pan agglutination	23	34,3
Total	67	100,0

L'anticorps anti-D est le plus fréquemment retrouvé, représentant 35,8 %, suivi de l'anti-E avec 10,5 %, puis des anticorps anti-C et Kell, chacun à 1,5 %. Une pan-agglutination est observée dans 34,3 % des cas.

Tableau XXX: Antécédent obstétricaux en fonction du rhésus

Variables	Rhésus+	Rhésus-	p-value	OR [IC]
Le nombre de grossesse			0,018	
Primigeste	79(22,3)	86(22,1)		0,786 [0,533-1,16]
Paucigeste	117(33,1)	162(41,6)		/
Multigeste	93(26,3)	97(24,9)		0,753[0,519-1,093]
Grande multigeste	65(18,4)	44(11,3)		0,489[0,310-0,767]
Le nombre d'accouchement			0,120	
Primipare	67(26,6)	102(35,4)		1,455[0,972-2,184]
Paucipare	111(44,0)	116(40,3)		/
Multipare	49(19,4)	51(17,7)		0,996[0,620-1,598]
Grande multipare	25(9,9)	19(6,6)		0,728[0,375-1,399]
Antécédent d'avortement			0,054	
Oui	98(27,7)	84(21,6)		/
Non	256(72,3)	305(78,4)		1,390 [0,994-1,944]
Antécédent de fausse couche			0,042	
Oui	54(15,3)	40(10,3)		/
Non	300(84,7)	349(89,7)		1,571[1,014-2,431]
Antécédent de GEU			0,847	
Oui	4(1,1)	5(1,3)		/
Non	350(98,9)	384(98,7)		0,878[0,234-3,295]
Saignement durant la grossesse			0,255	
Oui	21(5,9)	16(4,1)		/
Non	333(94,1)	373(95,9)		1,470[0,755-2,864]
L'évolution de la grossesse			0,0001	
Normale	141(64,1)	268(86,2)		/
Pathologique	79(35,9)	43(13,8)		0,286[0,187-0,437]
La voie d'accouchement			0,404	
Voie basse	144(75,0)	214(71,6)		/
Césarienne	48(25,0)	85(28,4)		1,192[0,789-1,799]

Nous avons trouvé un lien statistique significatif entre le nombre de grossesses, l'antécédent de fausse couche, l'évolution de la grossesse et le rhésus, avec des p-values respectives de 0,018, 0,042 et 0,0001.

Tableau XXXI: Antécédent médicaux en fonction du rhésus

Variabiles	Rhésus+	Rhésus-	p-value	OR [IC]
Groupe Sanguin ABO			0,180	
A	93(26,3)	82(21,1)		/
B	96(27,1)	110(28,3)		1,299[0,866-1,948]
AB	22(6,2)	17(4,4)		0,876[0,429-1,77]
O	143(40,4)	180(46,3)		1,427[0,985-2,067]
Mariage consanguin			0,516	
Oui	74(20,9)	89(22,9)		/
Non	280(79,1)	300(77,1)		0,891[0,629-1,263]
Administration du sérum anti D			0,0001	
Oui	4(2,4)	139(59,7)		/
Non	161(97,6)	94(40,3)		0,017[0,006-0,047]
Nombre de sérum anti D reçu			0,0001	
Aucune	350(98,9)	269(69,2)		/
Une fois	1(0,3)	75(19,3)		0,728[0,375-1,399]
Deux fois	2(0,6)	28(7,2)		
Trois fois et plus	1(0,3)	17(4,4)		
Antécédent transfusionnel			0,0001	
Oui	56(15,8)	23(5,9)		/
Non	298(84,2)	366(94,1)		2,990[1,798-4,974]
Le nombre de poches transfusées			0,025	
1 poche	8(14,5)	6(30,0)		/
2 à 5 poches	20(36,4)	11(55,0)		0,738[0,197-2,825]
Plus de 5 poches	27(49,1)	3(15,0)		0,156[0,026-0,768]

Nous avons trouvé un lien statistique significatif entre l'administration du sérum anti-D, le nombre de sérums anti-D reçus, l'antécédent de transfusion sanguine, le nombre de poches transfusées et le rhésus, avec des p-values respectives de 0,0001 , 0,0001, 0,0001 et 0,025.

Tableau XXXII: Antécédent obstétricaux et alloimmunisation

Variables	RAI+	RAI-	p-value	OR [IC]
Antécédent d'avortement			0,861	
Oui	17(9,3)	165(90,7)		/
Non	50(8,9)	511(91,1)		1,053[0,591-1,876]
Le nombre de grossesse			0,161	
Primigeste	10(14,9)	155(22,9)		/
Paucigeste	25(37,3)	254(37,6)		0,656[0,293-1,383]
Multigeste	24(35,8)	166(24,6)		0,447[0,198-0,952]
Grande multigeste	8(11,9)	101(14,9)		0,815[0,306-2,226]
Le nombre d'accouchement			0,239	
Primipare	11(21,2)	158(32,4)		/
Paucipare	28(53,8)	199(40,8)		0,495[0,230-1,013]
Multipare	10(19,2)	90(18,4)		0,627[0,251-1,577]
Grande multipare	3(5,8)	41(8,4)		0,951[0,267-4,42]
Saignement durant la grossesse			0,169	
Oui	1(1,5)	36(5,3)		/
Non	66(98,5)	640(94,7)		0,269[0,036-1,996]

Nous n'avons pas trouvé de lien statistique entre l'allo immunisation et les antécédents obstétricaux.

Tableau XXXIII: Antécédent médicaux et immunologiques

Variables	RAI+	RAI-	p-value	OR [IC]
Rhésus n(%)			0,622	
Positif	30(44,8)	324(47,9)		/
Négatif	37(55,2)	352(52,1)		0,881[0,532-1,459]
Mariage consanguin			0,078	
Oui	9(5,5)	154(94,5)		/
Non	58(10,0)	522(90,0)		0,526[0,255-1,086]
Antécédent transfusionnel			0,0001	
Oui	17(25,4)	62(9,2)		/
Non	50(74,6)	614(90,8)		3,367[1,831-6,191]
Le nombre de poches transfusées			0,604	
1 poche	3(21,4)	11(78,6)		/
2 à 5 poches	5(16,1)	26(83,9)		1,407[0,239-7,213]
Plus de 5 poches	8(26,7)	22(73,3)		0,754[0,137-3,396]
Administration du sérum anti D			0,371	
Oui	15(10,5)	128(89,5)		/
Non	20(7,8)	235(92,2)		1,377[0,682-2,782]
Nombre de sérum anti-D reçu			0,708	
Aucune	54(80,6)	565(83,6)		/
Une fois	7(10,4)	69(10,2)		0,942[0,428-2,324]
Deux fois	3(4,5)	27(4,0)		0,860[0,277-3,674]
Trois fois et plus	3(4,5)	15(2,2)		0,478[0,144-2,126]
Groupe Sanguin ABO			0,345	
A	12(17,9)	163(24,1)		/
B	21(31,3)	185(27,4)		0,649[0,300-1,355]
AB	6(9,0)	33(4,9)		0,407[0,143-1,25]
O	28(41,8)	295(43,6)		0,776[0,371-1,55]

Nous avons trouvé un lien statistique significatif entre l'antécédent de transfusion et l'allo-immunisation, avec une p-value de 0,0001.

Tableau XXXIV: Prise en charge selon la dose reçue de sérum Anti-D

Variables	Effectifs	Pourcentage
Déjà reçu une dose de sérum Anti D		
Oui	126	17,0
Non	589	79,3
Je ne sais pas	28	3,8
Total	743	100,0
Administration du sérum anti D		
Oui	143	19,2
Non	255	80,8
Total	743	100,0
Nombre de sérum anti D reçu		
1	76	10,2
2	30	4,0
3	8	1,1
4	6	0,8
5	4	0,5
Rien	619	83,4
Total	743	100,0

L'administration du sérum anti-D est effectuée chez 143 de nos femmes enceintes, soit 19,2 %, et au moins une dose est reçue par 10,2 % d'entre elles.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Nous avons inclus 743 femmes ayant donné leur consentement libre et éclairé. En plus de la recherche d'anticorps irréguliers (RAI), un phénotypage érythrocytaire des systèmes ABO, Rh et Kell a été effectué.

Prévalence d'immunisation érythrocytaire :

Parmi les participantes, 54,4% provenaient du CSRéf commune V et 45,6% du CSRéf commune VI. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ces deux centres de santé constituent les plus grands en matière de prise en charge des urgences obstétricales dans le district de Bamako. Nous avons trouvé un taux d'immunisation global de 9% dont 8,9% au CSRéf V et 9,1% au CSRéf VI.

Le rhésus négatif était le plus représenté dans notre étude avec un taux de 52 %, contre 48 % de rhésus positif. Cette prédominance pourrait s'expliquer par les critères de recrutement et la fréquentation des centres de santé. En effet, le recrutement était sélectif, priorisant les femmes de rhésus négatif. Toutes les femmes adressées au CNTS par les gynécologues étaient de rhésus négatif et ont été directement intégrées dans l'étude. Les femmes de rhésus négatif sont davantage exposées au risque d'allo-immunisation

Dans une étude menée par Konaré M [17], seulement 4 % des femmes étaient de rhésus négatif parmi un effectif de 6238. De leur côté, Elisa A et al. [18] ont trouvé une prédominance de rhésus D positif à hauteur de 96,6 %

Caractéristiques sociodémographiques :

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée était celle de 20 à 34 ans, avec 61,1 % des participantes, l'âge moyen étant de 26 ans (extrêmes de 15 à 47 ans). Sangaré F [19] avait trouvé 55,1 % de femmes dans la tranche d'âge 18-25 ans, tandis que Konaré M [17] rapportait 37,3 % de femmes âgées de 15 à 20 ans. Ces résultats pourraient refléter une meilleure prise de conscience des enjeux liés à la maternité précoce et coïncident avec la période de fertilité optimale chez la femme.

La majorité des participantes étaient mariées (97,7 %), un chiffre similaire à celui rapporté par Traoré A [20], qui trouvait 96 % de femmes mariées. Ce résultat s'explique par le poids des normes sociales et religieuses qui jugent sévèrement la maternité hors mariage dans notre contexte.

Les ménagères représentaient 53,7 % des participantes. Sangaré F [19] et Konaré M [17] avaient respectivement rapporté des proportions de 64,9 % et 77 %. Ce résultat est cohérent avec les données de l'EDS 2018, qui montrent que la population féminine malienne est majoritairement composée de ménagères.

Parité et gestité

Les paucigestes (femmes ayant eu 2 ou 3 grossesses) étaient les plus nombreuses, représentant 37,6 % des participantes. Les paucipares (femmes ayant accouché 2 ou 3 fois) dominaient également, avec un taux de 30,6 %. Ces proportions peuvent s'expliquer par le fait que les femmes se marient relativement tard dans notre échantillon (tranche d'âge majoritaire : 20-34 ans) et qu'une grande partie sont des ménagères. Enfin, 21,9 % des participantes rapportaient une notion de mariage consanguin.

Caractéristiques cliniques et biologiques :

Dans notre étude, 25 cas positifs au test des agglutinines irrégulières (RAI) ont été identifiés parmi les paucigestes, représentant 37,3 % des femmes allo-immunisées. NAIMI S et M F [21] avaient rapporté 3 cas d'allo-immunisation chez des paucigestes dans leur étude. Les stimulations antigéniques apparaissent plus fréquentes avec l'augmentation du nombre de grossesses, ce qui fait de la parité un facteur de risque important d'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

Répartition selon le groupe sanguin

Dans notre échantillon, la répartition des groupes sanguins était la suivante :

- **O** : 43,5 %
- **B** : 27,7 %
- **A** : 23,6 %
- **AB** : 5,2 %.

Ces proportions sont cohérentes avec d'autres études locales, notamment celles de Konaré M avec le O (43,3%) ; B (28,6%) ; A (22 ,2) ; AB (6%) [17], Sissoko M [22], et O. Traoré [30], qui ont toutes observé une prédominance du groupe respectivement le O avec 43,13% et 47,5% suivi des groupes B, A, et AB. En comparaison, les populations européennes présentent des différences marquées, notamment une fréquence plus faible de l'antigène B : 9 % en France, 11 % en Allemagne, 8 % en Belgique et au Royaume-Uni [32].

Taux de RAI positive

Sur un total de 743 participantes, nous avons trouvés 67 cas de RAI positive, soit une fréquence de 9% parmi elles :

- **37 cas** de RAI positive sur 389 femmes de rhésus négatif (9,5 %).
- **30 cas** de RAI positive sur 354 femmes de rhésus positif (8,5 %).

CHEMALA et KATIA [23] avait trouvé 13,80% chez les polytransfusées atteintes de bêta thalassémie homozygote, et COULIBALY Y [5] et Konaré M [17] qui ont respectivement trouvé 3,3% et 6%.

Phénotypes les plus fréquents

- Chez les femmes de **rhésus positif** : **D+C-c+E-e+K-** était prédominant (33,4 %).
- Chez les femmes de **rhésus négatif** : **ddC-c+E-e+K-** était le plus représenté (40,4 %).

Des proportions similaires ont été rapportées par Sissoko M [22], M Baby et al. [25], et Tisseran P. Paca Corse [24], avec des fréquences de 66,25 %, 67,9 %, et 43,3 % pour le phénotype D+C-c+E-e+K-.

Antécédents transfusionnels et allo-immunisation

Parmi les 79 participantes ayant des antécédents transfusionnels, 17 cas étaient RAI positifs (25,4 %). Tatiana B et al. [26], M Baby et al. [25], et Diarra AB et al. [27] avaient rapporté respectivement des fréquences de 13,73 %, 10,3 %, et 4,4 %.

Distribution des anticorps identifiés

- **Ac anti-D** : 35,8 %. Tisseran P [24] avait trouvé 1,1 % chez les drépanocytaires suivis en 2020 en région Paca-Corse, et Rekik et al. [28] 5,17 % chez les femmes enceintes en Tunisie.
- **Ac anti-E** : 10,5 %. Rekik et al. avaient rapporté 1,01 % [28].
- **Ac anti-C et anti-Kell** : 1,5 % chacun.
- **Anti-M** : 3 %.
- Associations d'anticorps : 13,4 % (9 cas).

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 [36]. Les pan-agglutinations représentaient 23 cas (34,3 %). Rekik et al. [28] avaient trouvé une fréquence de 10,62 %. Ces cas se produisent lorsque le sérum du patient réagit avec tous les échantillons de globules rouges testés, compliquant l'identification des anticorps spécifiques.

Relations entre variables cliniques et biologiques

- **Grossesse et rhésus** : Les paucigestes et paucipares dominaient, indépendamment du rhésus. Une relation significative a été observée entre le nombre de grossesses et le rhésus.
- **Avortements** : Sur 182 femmes ayant des antécédents d'avortement, 98 étaient RH+ et 84 RH-. Aucune relation significative n'a été trouvée.

- **Transfusions** : Parmi les 79 femmes transfusées, 56 étaient RH+ et 23 RH-, indiquant une relation significative entre le rhésus et les antécédents transfusionnels.
- **Évolution de la grossesse** : Sur 409 grossesses normales, 141 étaient RH+ et 268 RH-. Parmi les 122 grossesses pathologiques, 79 étaient RH+ et 43 RH-. Une relation significative a été observée entre le rhésus et l'évolution de la grossesse.
- **Voie d'accouchement et rhésus** : Aucune relation significative n'a été trouvée.

Prise en charge thérapeutique :

Traitement prophylactique

La prise en charge des mères rhésus négatif non immunisées repose sur un traitement prophylactique par l'administration de sérum anti-D dans les 72 heures suivant un facteur de risque tel qu'une fausse couche, un accouchement, une IVG, ou d'autres événements similaires [33].

Résultats de l'étude

Dans notre étude portant sur 743 participantes, 126 femmes (17 %) avaient déjà reçu au moins une dose de sérum anti-D, soit pendant leur grossesse, soit en post-partum. Ces résultats sont inférieurs à ceux rapportés par NIAMI S, M F [21] et Konaré M [17], qui avaient respectivement trouvé 40 % et 65,1 %.

Répartition des doses reçues :

- 1 dose : 10 %
- 2 doses : 4 %
- 3 doses : 1,1 %
- 4 doses : 0,8 %
- 5 doses : 0,5 %

Administration après l'accouchement

Seules 19,9 % des femmes de l'échantillon avaient reçu du sérum anti-D après l'accouchement, un taux inférieur à celui rapporté par A. SANOU [10], qui avait trouvé 36,8 %.

Freins à l'administration

L'absence d'administration de sérum anti-D après l'accouchement pour 80,1 % des femmes cibles peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Coût élevé du sérum anti-D, rendant son accès difficile pour une partie de la population.
- Compatibilité du rhésus entre la mère et le nouveau-né, éliminant la nécessité du traitement.
- Contraception définitive : certaines femmes ayant opté pour une méthode contraceptive définitive n'ont pas reçu le sérum, car il ne serait plus nécessaire.

Situations où le traitement est non indiqué

Le traitement prophylactique par sérum anti-D n'est pas requis dans les situations suivantes [34], [35] :

- Lorsque la mère a opté pour la **stérilisation** après l'accouchement.
- Si le père de l'enfant est confirmé rhésus D négatif dans une relation stable.
- Lorsque le génotype rhésus D négatif du fœtus est connu.
- Si la mère est certaine de ne plus vouloir d'enfant.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

CONCLUSION :

L'allo-immunisation érythrocytaire constitue une problématique fréquente chez les femmes enceintes dans les communes V et VI de Bamako.

Notre étude a mis en évidence :

- Une fréquence élevée des agglutinines irrégulières chez les femmes, qu'elles soient rhésus négatif ou positif.
- Une prédominance de l'anticorps anti-D, bien que d'autres anticorps, issus de différents systèmes, aient également été identifiés.
- Le facteur de risque principal inclut les antécédents de transfusions sanguines.

Cette étude a révélé que le risque d'incompatibilité fœto-maternelle existe non seulement chez les femmes rhésus négatif mais également chez celles de rhésus positif, soulignant l'importance d'une prise en charge préventive élargie.

RECOMMANDATIONS

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

À la direction du Centre National de Transfusion Sanguine :

- Assurer une formation continue du personnel sur le dépistage et l'identification des allo-anticorps.
- Effectuer un test de compatibilité systématique sur toutes les poches de sang et leurs dérivés avant transfusion.
- Étendre les tests de compatibilité à tous les donateurs de sang au Mali.

Aux autorités de la Santé universitaire :

- Renforcer le **plateau technique** du laboratoire d'immunohématologie au Centre National de Transfusion Sanguine (matériel et réactifs).
- Créer des **centres de recherche et des laboratoires spécialisés** dotés d'un équipement moderne et adapté.
- Équiper les laboratoires d'analyse des CSRéf avec des matériels pour le dépistage des allo-anticorps.
- Établir des directives nationales de surveillance immunohématologie pour les femmes enceintes, incluant un calendrier précis des recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) selon le statut rhésus.
- Étudier la possibilité de recourir au génotypage rhésus fœtal sur sang maternel afin de cibler la prophylaxie et limiter l'utilisation inutile de sérum anti-D.
- Subventionner le coût du sérum anti-D pour en améliorer l'accessibilité.

Intégrer des cours approfondis en immunohématologie dans les programmes de formation des professionnels de santé.

Au personnel soignant :

- Se tenir à jour sur les protocoles de prise en charge et les risques liés à l'incompatibilité fœto-maternelle (IFM).

- Sensibiliser les femmes enceintes et leurs conjoints sur l'allo-immunisation et ses conséquences potentielles.
- Prescrire systématiquement les analyses recommandées pour le dépistage et le suivi de l'allo-immunisation.
- Documenter avec précision le carnet de suivi prénatal.
- Développer le réflexe de dépister l'incompatibilité fœto-maternelle, notamment chez les femmes rhésus positif ayant un antécédent de transfusion.
- Utiliser des concentrés de globules rouges phénotypés avant toute transfusion chez les jeunes filles et femmes en âge de procréer.

Aux femmes enceintes :

- Suivre les recommandations médicales données par le personnel soignant.
- Commencer les consultations prénatales (CPN) dès les trois premiers mois de grossesse.

Aux écoles de formation en science de la santé :

- Intégrer une formation sur l'incompatibilité fœto-maternelle dans les programmes d'enseignement.

REFERENCES

- [1] Djamaa S , Djamaa H , Benamor M « Suivi biologique de l'incompatibilité fœto maternelle érythrocytaire dans le rhésus » Algérie , Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie .
- [2] Bagayoko A. « Etude de l'incompatibilité fœto – maternelle chez les femmes enceintes au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako. »Thèse de médecine USTTB, 2023.N°23M703
- [3] Giancarlo Maria Liunbruno « The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation »
- [4]McBain, Rosemary D., Caroline A. Crowther, et Philippa Middleton. « Anti-D Administration in Pregnancy for Preventing Rhesus Alloimmunisation ».
- [5]Coulibaly, Yacouba Alpha. « Recherche d'agglutinines froides chez les malades drépanocytaires à Bamako. » Thesis, USTTB, 2021.N°21P49 <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4607>.
- [6]Faraj, Abdelmalek, Abdellatif B, Bachir Lazrak, Taieb Chkili, Mohamed Tahar Alaoui, Abdelmajid Belmahi, Najia Hajjaj Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie Rabat
- [7]Diabate Y « connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé sur l'incompatibilité fœto-maternelle rhésus D » Thèse de Médecine N°21M89
- [8] « Recherche d'anticorps irréguliers dans une population de femmes enceinte à Cotonou : fréquence et nature ». *Médecine d'Afrique Noire*, 1994.
- [9]Chentouf H, (2018). les allo-immunisations fœto-maternelles érythrocytaires, Thèse de doctorat en Pharmacie, Maroco : Université Mohammed V de rabat

[10]Sanou A, « Grossesse et accouchement chez les femmes Rhésus négatif aux CS^{réf} commune III » Thèse de médecine USTTB N°20M362

[11] Routray : « Maladie hémolytique du nouveau-né due à ABO ».

[12]Vege et Westhoff, « Chapter 26 - Rh and RhAG Blood Group Systems ».

[13]Hamani F. Mosbahi Z. « Enquête connaissance-attitudes auprès des Professionnels de santé sur la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 », Thèse pharmacie USTTB 2017

[14]Christensen et al., « Alloimmune Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn ».

[15]« Serra de Almeida et al., « Haemolytic disease of the fetus and newborn ».

[16] Suivi immunohématologie de la femme enceinte

[17]. Konaré M. « Qualité de prise en charge des femmes enceintes rhésus négatif suivies au CS^{Ref} CI Bamako-Mali ».USTTB, 2021 N°21M405

[18] Élissa A Lydia Y Dalila S Leila Z. « Étude de l'allo-immunisation fœto-maternelle dans le système ABO au service de Néonatalogie du CHU de Tizi-Ouzou ». Mémoire de fin d'étude, Université Mouloud MAMMERI, 2022.

[19] Sangaré F. « Connaissance, attitudes et pratique des femmes en âge de procréer sur l'incompatibilité fœto-maternelle rhésus-D dans la commune rurale de Moribabougou cercle de Kati ». USTTB , 2020 N° 20M36

[20] Traoré A. « Connaissances et pratiques des étudiants sur le groupe sanguin ABO et Rhésus à la FMOS/FAPH et à la FST de Bamako ». USTTB 2018 N°18M132

[21] Naimi S, Medjahdi F. La surveillance-immunohématologique des femmes enceintes [Memoire]. [Algérie]: Faculté de Medecine Dr. B. Benzerdjeb-Tlemcen; 2006.

[22] Sissoko M. « Apport des tests de compatibilité ABO /rhésus dans l'amélioration de la sécurité transfusionnelle au CNTS DE Bamako ». Thèse de pharmacie, 2020

[23] Katia C. Kenza D. « L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie homozygote aux deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa en 2017. » mémoire de fin d'étude, 2017.

[24] Tissérand P. « Étude des variants du système Rh chez les patients drépanocytaires suivi en Paca-cors », 2020. HAL Id:dumas-03035176 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03035176>

[25]. Cissé M. « Fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les malades polytransfusés au centre hospitalo-universitaire du Point G, Bamako, Mali » USTTB, 2010 N°10M41

[26] Tatiana B et al. « Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les polytransfusés au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou : à propos de 51 cas » Pan African Medical Journal. 2021 ;38(304). 10.11604/pamj.2021.38.304.28202

[27] Diarra AB, et al. Sécurité transfusionnelle et drépanocytose à Bamako, Mali. Séroprévalence des infections à VIH, VHB, VHC et allo-immunisation anti-Rh et Kell chez les drépanocytaires. Transfusion Clinique et Biologique (2013),

[28] Rekik T. Recherche des agglutinines irrégulières en milieu obstétrical en Tunisie : étude à propos de 5369 femmes. *Transfus Clin Biol.* avr 2012;19(2):64-73.

[29] Lucille Lafontaine « Allo-immunisation foëto-maternelle rhésus (AIFM) »

[30] Traore .O « Le phénotype érythrocytaire chez les donneurs de sang à Bamako », Thèse de pharmacie, 2002. N°02P43

[31] Guindo . S « Antigènes érythrocytaires appartenant à quatre systèmes de groupes sanguins chez les donneurs de sang à Bamako. », Thèse pharmacie, Université de FMPOS Thèse, Bamako, 2005.

[32] Gualde.N et Lafon J B, *Immunologie : Dossier Médicochirurgicaux de l'infirmière.* Fascicule 20. 1981.

[33] Lamy. B, « Incompatibilité foëto-maternelle. 2008; 09(72): 4p.

[34] CSL Behring UK Ltd., « Prophylaxie par sérum anti D. Informations patients 2007. ».

[35] Aly A. L'immunoglobuline humaine anti D(Rh).

<http://www.aly-abbara.Com> .

[36] Diallo S « Etude de l'incompatibilité foëto – maternelle chez les femmes enceintes au centre de santé de référence de la commune VI du district de Bamako. »Thèse de médecine USTTB, 2024 N°24M128

ANNEXES

ANNEXES

FICHE SIGNALETIQUE

Titre de la thèse : Etude comparative de l'alloimmunisation érythrocytaire chez les femmes enceintes rhésus positifs et négatifs dans les CSRef CV et CVI du district de Bamako.

Auteur : Salimata COULIBALY

Nationalité : Malienne

Date de naissance : 24 mars 1999

Tél : +223 75726935

Année de soutenance : 2024

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et la Faculté de Pharmacie de Bamako : Mali

Secteur d'intérêt : Immunohématologie - Obstétrique

Adresse e-mail : salimatacoulibaly248@gmail.com

RESUME : L'alloimmunisation érythrocytaire désigne la production d'anticorps IgG maternels dirigés contre des antigènes érythrocytaires fœtaux, ces anticorps traversant la barrière placentaire et induisant une hémolyse, réduisant ainsi la durée de vie des érythrocytes fœtaux. Cette étude vise à améliorer le suivi des grossesses par un diagnostic précoce de l'incompatibilité fœto-maternelle (IFM), une prise en charge appropriée, et ainsi réduire les risques de morbi-mortalité néonatale. Il s'agit d'une étude comparative multicentrique, descriptive et analytique, avec collecte de données prospectives, menée au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Bamako et dans les Centres de Santé de Référence (CSRef) des communes V et VI du district de Bamako, sur une période d'un an (mars 2021 à février 2022). Cette étude a concerné des femmes enceintes venues consulter en prénatal dans ces centres de santé.

Un échantillon de 743 femmes enceintes, rhésus négatifs et positifs, a été recensé. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 20-30 ans. La fréquence du rhésus négatif était de 52 %, tandis que celle du rhésus positif était de 48 %. La fréquence des anticorps irréguliers était de 9 % pour les deux groupes, avec 9,5 % chez les femmes rhésus négatifs et 8,5 % chez les femmes rhésus positifs. L'anticorps anti-D était le plus fréquemment détecté, avec une fréquence de 35,8 %, et 34,3 % des cas présentaient des pan-agglutinations. La recherche d'agglutinines irrégulières doit être effectuée chez toutes les femmes enceintes, quel que soit leur rhésus, afin de procéder à un dépistage anténatal de l'alloimmunisation et à l'identification de la spécificité des anticorps.

Mots clés : Allo immunisation ; érythrocyte ; système rhésus ; groupage ; pan-agglutination ; femmes enceintes ; Bamako.

MATERIAL SAFETY DATA SHEET

Thesis title: Comparative study of erythrocyte alloimmunization in rhesus positive and negative pregnant women in the CV and CVI CSRef of the Bamako district.

Author: Salimata COULIBALY

Nationality: Malian

Date of birth: March 24, 1999

Tel: +223 75726935

Year of defense: 2024

City of defense: Bamako

Place of Deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology and the Faculty of Pharmacy of Bamako: Mali

Area of interest: Immunohematology - Obstetrics

Email address: salimatacoulibaly248@gmail.com

SUMMARY : Erythrocyte alloimmunization refers to the production of maternal IgG antibodies directed against fetal erythrocyte antigens, these antibodies crossing the placental barrier and inducing hemolysis, thereby reducing the lifespan of fetal erythrocytes.

This study aims to improve pregnancy monitoring through early diagnosis of fetal-maternal incompatibility (FMI), appropriate management, and thus reduce the risks of neonatal morbidity and mortality. This is a multicenter, descriptive and analytical comparative study, with prospective data collection, conducted at the National Blood Transfusion Center (CNTS) in Bamako and in the Reference Health Centers (CSRef) of communes V and VI of the Bamako district, over a period of one year (March 2021 to February 2022). This study involved pregnant women who came for prenatal consultations in these health centers. A sample of 743 pregnant women, rhesus negative and positive, was identified. The most represented age group was 20-30 years. The frequency of rhesus

negative was 52%, while that of rhesus positive was 48%. The frequency of irregular antibodies was 9% for both groups, with 9.5% in rhesus negative women and 8.5% in rhesus positive women. The anti-D antibody was the most frequently detected, with a frequency of 35.8%, and 34.3% of cases presented pan-agglutinations.

The search for irregular agglutinins should be carried out in all pregnant women, regardless of their rhesus, in order to carry out antenatal screening for alloimmunization and to identify the specificity of the antibodies.

Keywords : Alloimmunization; erythrocyte; rhesus system; grouping; pan-agglutination; pregnant women; Bamako.

Fiche de consentement libre et éclairé

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 anonymisées. 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 est grande 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 (anonymisées) 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 : ___/___/___

Formulaire d'Assentiment Individuel pour participante de 15 à 17 ans (non mariées)

ID de la participante [.....]

Bonjour. Je m'appelle et je fais une enquête sur l'incompatibilité fœto-maternelle à Bamako. Le diagnostic de l'Incompatibilité Fœto-Maternelle (IFM) nécessite une surveillance de la mère afin de prévenir la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né (MHNN). Nous menons une étude pour connaître la fréquence et la cause de l'IFM chez les femmes à Bamako. Une fois que nous connaissons la cause et les circonstances favorisant l'IFM, nous pourrions mener des actions afin de mieux surveiller les grossesses susceptibles d'IFM et d'améliorer la survie des nouveau-nés.

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, vos parents peuvent également refuser que vous participiez à l'étude sans préjudice sur les bénéfices liés à l'étude. Vous pouvez refuser de participer ou interrompre votre participation à tout moment sans conséquence négative pour vous ou pour un membre de votre famille. Si vous choisissiez de participer, nous

vous remercions vivement pour la confiance que vous nous accordez pour aider à l'amélioration de la santé maternelle et infantile au Mali.

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

Oui Non

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

Voulez-vous participer à cette enquête ? Oui Non

Voudriez-vous nous permettre d'utiliser vos réponses de cette manière pour faire le plaidoyer à la recherche de financement mais votre nom ou les noms et prénoms de tes parents ne seront pas divulgués ? Oui Non

Pourrions-nous vous contacter dans le futur ? Oui Non

Si toute fois vous avez des questions concernant votre participation à cette étude s'il vous plaît contacter l'équipe de recherche, Docteur Minkoro FOMBA, Centre National de Transfusion Sanguine, mobile **79 19 84 59**. Mais également, toute fois si vous avez les questions concernant vos droits comme participante, vous pouvez contacter le président du comité d'éthique de la FMOS, Pr au numéro de téléphone ou le secrétaire permanent dudit comité en la personne de Monsieur Numéro téléphone :

Vous et vos parents sont d'accord pour votre participation à cette étude, s'il vous plait signez ou apposez votre empreinte digitale ci-dessous.

Prénom et nom

Signature

Participante

Enquêteur

Lieu et date :

Témoignage de l’assentiment éclairé

A la date de ma signature, je témoigne de l’entrevue pour l’assentiment et le consentement des parents à l’étude de recherche sur l’Incompatibilité Fœto-Maternelle (IFM). J’atteste que les informations contenues dans le formulaire de l’assentiment et du consentement éclairé parental ont été expliquées à la participante et que les questions ont été adressées de façon adéquate.

Prénom et Nom du Témoin

Signature / empreinte digitale du Témoin :

Lieu et date :

Fiches d'enquête

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

Étude comparative de l'Alloimmunisation Fœto-Maternelle

**Erythrocytaire(AIFME) chez les femmes enceintes au CSRef des commune V
et VI de Bamako**

Prénom et nom :
Fonction Profession :
Service :

Date :

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- Quartier :

Q4- Mariage consanguinité : Oui /____/ Non:/____/

Q5- 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 fois : /_____/

Q5- Groupe sanguin du conjoint

Prénom et nom :
Fonction Profession :

Groupe ABO	Groupe RH	Sous-groupe RH Kell

Q6- Gestité : Nombre de grossesses /_____/

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

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"/> <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"/> <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'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être 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 maîtres, 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 méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !