



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 389

IMPASSE TRANSFUSIONNELLE : ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Mohamed Aymane EL MCHARFI

Né le 05 Décembre 1994 à Casablanca Anfa

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés: Anticorps anti-KEL2; Impasse transfusionnelle; Modalités d'alternative

Membres du Jury :

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale

Monsieur Rachid TANZ

Professeur d'Oncologie Médicale

Madame Lamyaa ENNAFAH

Biologiste au Service de Transfusion Sanguine de l'HMIMV

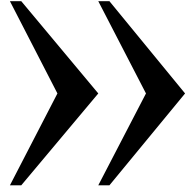
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophthalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophthalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAoui Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohammed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUY Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAIITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



DÉDICACES



A mon très cher père

EL MCHARFI ABDELOUAHED

*Expressions et phrases aussi éloquentes soient-elles ne sauraient décrire ma
gratitude, mon respect intense et mon amour éternel.*

*Grâce à ton soutien, ton encouragement ainsi que ta générosité, j'ai enfin pu
exaucer mon rêve d'exercer le plus noble des métiers.*

Je te serai redevable toute ma vie et je ferai tout pour te rendre fier.

*Puisse Allah tout puissant, veiller sur toi et te procurer longue vie, santé et
prospérité.*

Je t'aime papa

A ma très chère mère

SAADIA GRAR

La meilleure de toutes les mamans.

Tu es pour moi la source de tendresse et le symbole du dévouement et du sacrifice.

Tes prières et ta bénédiction m'ont toujours accompagné.

Aucune dédicace ne saurait être suffisante pour décrire mon grand respect, mon immense gratitude pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire depuis ma naissance en passant par mon enfance jusqu'à l'âge adulte.

Je te dédie cette thèse pour t'exprimer mon amour éternel et toute ma reconnaissance et pour te souhaiter longue vie, santé et prospérité.

Je t'aime maman

A ma très chère Mère

SAADIA HMIDI

La femme en or qui m'a toujours soutenu et encouragé, qui a fait de moi l'homme que je suis, et qui a toujours été présente pour moi :

Je t'aime et je ne peux que te souhaiter longue vie, santé et tout le bonheur du monde.

A mes chers frères jumeaux

El Mcharfi Mohamed Youssef, El Mcharfi Mohamed Yassine

*Je vous dédie ce travail et je vous exprime tout mon amour et mon affection.
Depuis notre naissance, on a grandi ensemble et sans vous, ma vie n'aurait pas
eu le même goût.*

*Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez pu m'apporter durant ma
vie, et je vous souhaite à tous beaucoup de bonheur dans vos vies professionnelles
mais aussi familiales.*

A ma très chère sœur

El Mcharfi Kenza

Merci pour ton amour, ta gentillesse et ta bienveillance.

*Ta présence dans ma vie me procure tout dont j'ai besoin. Je prie Allah tout
puissant de te donner joie et prospérité et plein de réussite.*

A la mémoire de Mon grand-père maternel

A la mémoire de ma grand-mère paternelle

A la mémoire de mon grand-père paternelle

A Ma grand-mère maternelle (Que dieu vous prête santé et longue vie)

*Veillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection la plus sincère.*

Aux familles

ELMCHARFI et GRAR

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et
mon affection la plus sincère.*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A ma future femme

Depuis notre première rencontre, ton soutien inconditionnel et tes conseils m'ont été précieux dans ma vie personnelle ainsi que professionnelle.

Je tiens à t'exprimer ma grande gratitude pour ta disponibilité ainsi que ton écoute et ton encouragement quand les choses vont mal. Je tiens également à te remercier pour ta patience lors des moments difficiles. En témoignage de mon amour et mes sentiments les plus profonds envers toi, je te dédie ce travail.

Je t'aime.

A mes chers amis

Aucuns mots ne pourraient exprimer mon affection et mes pensées.

Vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail en vous souhaitant une vie pleine de santé et de joie.



Remerciements



A notre maître et président de jury
Monsieur le professeur AOMAR AGADR
Professeur de Pédiatrie

Nous exprimons notre gratitude pour l'honneur
en acceptant de présider notre jury.

Nous vous sommes très reconnaissants de l'intérêt
que vous portez à ce travail.

Votre rigueur scientifique, vos compétences professionnelles
et vos qualités humaines, ainsi que votre dévouement à l'enseignement
ont procuré une grande admiration et un profond respect.

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre admiration et notre profonde
reconnaissance.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur ABDELKADER BELMEKKI

Professeur d'hématologie-Biologique

Nous ne saurions exprimer notre gratitude d'avoir accepté de nous confier ce travail tout en nous accompagnant à chaque étape de son élaboration. Malgré votre engagement professionnel, votre patience et vos précieux conseils, nous tenons tout de même à vous remercier pour votre disponibilité. Nous voyons en vous un exemple de dévouement, de rigueur et de compétence. Nous sommes très heureux de vous exprimer nos sincères remerciements pour tous les efforts que vous avez déployés pour mener à bien ce travail.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur DENDANE TAREK

Professeur de réanimation médicale

*Merci d'avoir accepté le jugement sur notre travail. Nous vous exprimons notre
profonde gratitude pour votre gentillesse et votre simplicité.*

*Veuillez agréer, cher Maître, nos sentiments les plus profonds et les plus
respectueux,*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur TANZ RACHID

Professeur en oncologie médicale

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger
parmi notre jury de thèse. Veuillez accepter ce travail, cher Maître, en gage de
notre grand respect et notre profonde gratitude.*

À notre Docteur et Co-rapporteur de thèse

Madame ENNAFAH LAMYAA

Biologiste au service de transfusion sanguine de l'HMIMV

Pour votre patience à diriger ce travail. Vous nous avez fait l'honneur de nous encadrer et vous avez toujours fait preuve d'une grande disponibilité à notre égard. Nous exprimons notre grande gratitude pour vos précieux conseils et votre accueil bienveillant tout en admirant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines ainsi que votre dévouement au travail. Vous êtes un modèle à suivre. Que ce travail soit le témoignage de notre grande estime.



Liste des abréviations



Abréviations

Ag	: Antigènes
AHAI	: Anémie hémolytique auto immune
Ac	: Anticorps
BNSPR	: Banque Nationale du Sang avec Phénotype Rare.
CGR	: Concentrés de globule rouge
CP	: Concentrés de plaquettes
AMM	: Autorisation de mise au marché
CME	: Commission Médicale d'Etablissement.
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CQI	: Contrôle de qualité interne.
CNRGS	: Centre National Référent des Groupes de sang
EFS	: Etablissement Français de Sang.
EDC	: Epreuves directes de compatibilité
EPO	: Erythropoïétines
ES	: Etablissements Sanitaires.
HDNI	: Hémodilutions normo-volémiques intentionnelles.
Hb	: Hémoglobines
HLA	: Human leukocyte antigens
HGNC	: HUGO Genes Nomenclature Committee
IBGRL	: International Blood Group Reference Laboratory.
Ht	: Hématocrite

INTS	: Institut National de transfusion de sang.
IFM	: Incompatibilités fœto maternelle.
IH	: Immuno-hématologie.
IFME	: Incompatibilité fœto maternelle des érythrocytes.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
ISBT	: International Society of Blood Transfusion.
ISPOT	: International Studies Peri-Operative Transfusion.
MAIEA	: Monoclonals antibodies-specific immobilization erythrocyte Ag.
MHNN	: Maladies hémolytiques du nouveau-né
PFC	: Plasma frais congelés
PSL	: Produits de sang labiles.
OMIM	: Online Mendelian Inheritance of Man
RAI	: Recherche d'agglutinines irrégulières.
TCD	: Test de coombs direct.
TAP	: Transfusions autologues programmées
TDA	: Test direct à l'antiglobuline.
TDM	: Tomo-densitométrie.



Liste des illustrations



Liste des Figures

Figure numéro I: compatibilité ABO	12
Figure numéro II: Kell et protéines XK. Kell ne traverse la membrane qu'une seule fois tandis que la protéine XK traverse la membrane 10 fois. Les 2 sont reliées par une liaison disulfure représentée par "-S-". Les acides aminés de l'antigène K sont plus fréquents. "Y" représente le site de "N-glycosylation". . "Cavité Y" montre le site de N-glycosylation qui n'existe pas sur la protéine KEL1 mais existe sur KEL2.....	37
Figure numéro III: support sur les bases de molécules spécifiques de KEL1	39
Figure numéro IV: haplotypes originaux	41
Figure numéro V: « test de Coombs indirect »	48
Figure numéro VI: Dépistage dans la recherche d'agglutinines irrégulières	51
Figure numéro VII: La totalité des hématies ont été agglutinées	54
Figure numéro VIII: Tous les GR sont agglutinés,.....	56
Figure numéro IX: EDC « épreuves de compatibilité directe »	57
Figure numéro X: modèle de fiches à compléter face à un accident de transfusion.	73
Figure numéro XI: Organigramme décisionnel d'ET, suivant le chiffre d'Hémoglobine en salle de naissance.....	78
Figure numéro XII: Diagramme et trajets offerts pour gérer le risque d'impasse transfusionnelle	85
Figure numéro XIII: Arbre décisionnel pour gérer le danger d'impasse transfusionnelle ...	86
Figure numéro XIV: Verso du papier personnel délivré de la part CNRGS aux individus ayant des phénotypes et/ou génotypes érythrocytaires rares.	100
Figure numéro XV: Exemple de courrier délivré de la part CNRGS aux individus ayant des phénotypes et/ou génotypes érythrocytaires rares.....	101

Liste des tableaux

Tableau 1: liste de 35 système avec leurs locus génétiques.	p7
Tableau 2: système « ABO »	p10
Tableau 3: précision des groupes ABO	p11
Tableau 4: phénotype du groupe Rhésus	p15
Tableau 5: nomenclature de Kell	p17
Tableau 6: les spécificités des différents Ac Kell	p19
Tableau 7: phénotype du système Kell	p20
Tableau 8: Illustre des variantes de chaque système sanguin avec sa propre série d'Antigène exprimé.	p22
Tableau 9: fréquence du phénotype Kel 1 et du phénotype Kel 2 chez les marocains	p35
Tableau 10: délai d'apparition des accidents immunologiques	p66
Tableau 11 : Les situations essentielles d'impasse transfusionnelle pour la transfusion de CGR.....	p90
Tableau 12 : Principaux états d'impasses transfusionnelles liées aux culots plaquettaires ..	p95
Tableau 13: technique des transfusions autologues programmées.	p104
Tableau 14: contre indications reliées au patient	p105



Sommaire



I-Introduction	p1
II- Rappel Immunogénétique	p4
A-Polymorphisme et systèmes de groupes sanguins	p5
a- Groupes érythrocytaires ou Groupes sanguins du globule rouge.....	p8
1-Système ABO	p9
1-1) Définition	p9
1-2) Différents groupes sanguins ABO	p9
1-3) Les sous-groupes de A	10
1-4) Génétique	p10
1-5) Détermination	p11
1-6) Compatibilité	p12
1-7) cas spécial : phénotypes Bombay	p12
2- Système Rhésus (Rh).....	p13
2-1) Les antigènes du système rhésus.	p13
2-1-1-Antigène D	p13
2-1-2- les Autres antigènes	p14
2-1-3- Cas spéciaux	p14
2-2) anticorps du système Rhésus	p14
2-3) Génétique du système rhésus	p15
2-4) Le phénotype	p15
2-5) Règles transfusionnelles	p15
3- Système KEL (Kell)	p17
3-1-Les antigènes du système KELL	p17
3-2-Les anticorps du système KELL	p18
3-3-Le phénotype	p20
3-4-Génétique	p20
4- Autres systèmes que ABO et RH	p20
b-Systèmes sanguins apparentés aux granulocytes et aux thrombocytes	p23
B-Immuno-génécité des hématies appliquées à la transfusion	p24
1- Ac naturel	p25
2- Utilité de l'Anticorps naturel hors du système ABO	p26
3- Allo immunisation.....	p26
C-Immuno-génécité des globules blancs et thrombocytes appliqué à la transfusion	p29
1- Risques d'allo-immunisations anti HLA	p29
2- Immunisations face à l'antigène granulocytaire spécifique non HLA.....	p30

3- Immunisations face aux Ag des plaquettes spécifiques	p31
D- Polymorphismes de la protéine appliquée à la transfusion	p32
1- Immunisations face à l'immunoglobuline	p32
a-Allo-immunisations contre les IgG : rare sans conséquences cliniques	p32
b-Allo-immunisations anti Immunoglobulines A et danger de chocs anaphylactiques	p32
2- Immunisations face au facteur coagulant plasmatique.....	p33
III. Ac anti Kel2	p34
A- Histoire	p35
B- leur fréquences	p35
C- Les protéines Kell	p36
D- Les Bases moléculaires des phénotypes Kell	p38
E- Analyses en biologie :	p41
1) Que faut-il prescrire ?	p41
2) Recherches des Ac anti-hématies.....	p43
2-1- Avant-propos.....	p43
2-2- Recherches des Ac anti-hématies	p44
2-3- Quel Anticorps ?	p45
2-4- Mode technique	p46
2-4-1- techniques diverses	p46
a. en tube	p46
b. en plaques	p46
c. filtration	p47
d. Traitement des globules rouges par les protéases	p48
e. Coombs indirect	p48
2-5- Les différentes étapes	p50
3) Epreuve direct de compatibilité	p56
3-1- Les techniques diverses	p58
3-1-1- en tubes	p58
3-1-2- filtration	p58
3-2- TCD à Immunoglobuline G	p59
3-3- au complément C3d	p60
3-4- Mixte	p60
4) La détection des Ac par élution	p61
4-1- Elutions	p61
4-2- Fixations-Elutions	p62
5) Les phénotypes étendus	p62

5-1-Circonstances de réalisation	p62
5-2-méthode de réalisation	p63
IV. Accident Hématologique lié aux Anticorps anti-Kell.....	p64
A- Accident	p65
1) Choc hémolytiques aigus	p66
1-1- clinique :	p66
1-1-1- le Choc initial immédiat	p66
1-1-2-Après quelque heures, apparition de l'ictère	p67
1-1-3-Puis, l'insuffisance rénale s'installe	p67
1-2- Conduites à tenir	p68
1-3- étiologies	p69
1-4- traitements	p69
2) Hémolyses subaiguës	p69
3) Hémolyses tardives	p69
4) Syndrome frisson-hyperthermie post-transfusionnel	p70
5) Inefficacité de transfusion des érythrocytes	p71
B- Déclarations	p72
C-Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire « ifme »	p74
1) anticorps « anti public » et « IFME ».....	p74
2) Prises en charge en anténatal	p75
2 - 1 - examens indispensables en immuno- hématologie	p75
2-1-1 -Détection double du groupe sanguin ABO-RhésusD et des phénotypes érythrocytaires RHésus-KEL1.	p75
2-1-2- Recherches d'agglutinine irrégulière (RAI)	p75
2-1-3-,Détermination des Ac irrégulier anti érythrocytes	p75
2-1-4 Titrages et dosages pondéraux des Ac irrégulier anti érythrocytes	p76
2-2- Les examens non obligatoires en immuno- hématologie	p76
3) prise en charge néo-natale post natale	p77
3-1- Présentations cliniques.....	p77
3-1-1-Anasarques néo natales	p77
3-1-2-les ictères hémolytiques	p77
3-1-3- les anémies hémolytiques	p77
3-2- les examens biologiques	p78
3-2-1-diagnostic des incompatibilités en immunohématologie	p78
3-2-2- les hémogrammes	p78
3-3- la surveillance et les traitements.....	p78

3-3-1-en salles d'accouchement.....	p78
3-3-2- lors des 5 premières 24heures	p79
3-3-3- au-delà de 7 jours.....	p79
V. Impasses transfusionnelles	p80
A- Définitions	p81
B- Etude Physiopathologique	p82
C- Gestion des dangers d'impasses transfusionnelles	p83
1) globalement	p83
2) spécifiquement	p86
D- Impasses transfusionnelles lié aux transfusions de Culots de GR	p87
1) groupes sanguins rares.....	p87
1-1-Protocoles transfusionnels d'un malade en état d'impasse transfusionnelle (Anticorps « anti publique » ...).....	p88
2) immunisations complexes.....	p90
3) Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) : maladie auto-immune	p91
E-Situations d'impasses transfusionnelles liées à la transfusion des culots plaquettaires ..	p93
1) thrombopénies du nouveau-né dues aux allo-immunisations materno-fœtales	p93
2) Immunisations complexes	p96
3) Purpura thrombopéniques auto-immuns (PTAI) idiopathiques (PTI)	p97
F- Méthodes de prises en charge	p98
1) fichier des individu	p98
1-1-Fichiers nationaux des individus avec phénotypes érythrocytaires rares	p101
1-2-Fichiers internationaux de donneurs avec phénotypes érythrocytaires rares	p102
2) Banque de sang rare	p102
2-1-banque locorégionales ;	p102
2-2-banques nationales réglementaires ;	p102
2-3- internationales ;	p102
VI- Alternatives thérapeutiques	p103
A- Chirurgies : Transfusion autologue programmée	p104
1) Définitions	p104
2) Techniques	p104
3) Efficacités	p105
4) Inconvénients	p105
5) Contre-indications	p105
6) EPO et TAP	p106
B- Urgences	p108

1) Transfusions autologues après hémodilutions normovolémiques intentionnelles pré opératoire (HDNI)	p108
1-1-définitions	p108
1-2-techniques	p108
1-3-avantages	p109
1-4-Efficacités	p110
1-5- dangers	p110
1-6-contre-indications	p111
2) Transfusions autologues peri opératoire après récupération du sang épanché	p111
2-1-définitions	p111
2-2-techniques : deux types	p111
2-3- dangers potentiels ;	p112
2-4- efficacité	p113
C- Autotransfusions en post opératoire	p113
1) Avant-propos	p113
2) Techniques	p114
3) Dangers :	p114
3-1- Coagulopathies	p114
3-2- Risques liés à la réinjection de médiateurs pro inflammation	p114
3-3- Infections	p115
3-4- Insuffisance rénale le fait de retransfuser des quantités élevées de sang avec des hématies hémolysées peut altérer la fonction rénale	p115
3-5- Autres	p115
4) Incidents	p115
5) Contre indications	p115
D- Utilité de l'EPO en per opératoire	p115
E- Transporteur de l'oxygène	p115
F- Seuils transfusionnels	p116
VII- Pronostic	p118
VIII- Conclusion	p120
Résumé	p122
Bibliographie	p126



I-Introduction



La transfusion sanguine se définit comme un moyen de traitement médical qui a pour but de substituer la totalité ou bien une fraction de sang qui manque à un patient. (1)

Le sang peut être soit frais soit congelé, partiel ou bien total, provenant d'un autre patient ou du patient lui-même. La transfusion remonte au 20ème siècle après la découverte du système ABO par Landsteiner. (1)

La transfusion vise à restaurer une fonction manquante en fournissant au destinataire l'élément dont il a besoin et seulement celui-ci. Il s'agit d'un traitement qui comporte des risques d'accidents de deux types : infectieux et immunologiques.

Les accidents immunologiques résultent de l'immunité humorale et/ou cellulaire. Le fait d'introduire dans le corps du receveur, des antigènes (et plus rarement des anticorps) allo-incompatibles provoque ces accidents. Il peut s'agir d'antigènes en rapport avec des érythrocytes, leucocytes, plaquettes ou des protéines. Des phénomènes cellulaires sont en rapport avec la maladie du greffon contre l'hôte et avec l'immuno- modulation vues chez certains receveurs d'éléments sanguins. (2)

Plusieurs progrès ont été faits en matière de sécurité immunologique dans la transfusion sanguine alors que les accidents immunologiques représentent toujours un danger important notamment chez les patients avec un phénotype érythrocytaire rare.

Le défi le plus important en matière de transfusion sanguine et auquel tout laboratoire d'immuno- hématologie est confronté consiste dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant un phénotype ou groupe sanguin rare. (3)

L'utilisation de circuits spécifiques est alors nécessaire pour la libération possible des unités sanguines afin de garantir une sécurité optimale de transfusion en cas de phénotypes rares. (3)

Un phénotype érythrocytaire rare est habituellement caractérisé par l'absence de l'expression d'un Ag avec fréquences équilibrées ou élevées ou l'absence de nombreux Ag au niveau du même système de groupes, dès lors que la prévalence du phénotype est inférieure ou égale à 4/1000, puis finalement l'absence de l'expression d'un Ag avec fréquences élevées. (3)

Il s'appelle « phénotype public négatif » donc son Ac respectif est dit anticorps "anti public" qui s'oppose contre les antigènes portés par les érythrocytes de la quasi-totalité (99%) de la population générale.

L'incompatibilité transfusionnelle des sujets qui portent des anticorps anti-publics présente un risque important d'impasse transfusionnelle, engendrant des drames hémolytiques. (4)

La majorité des impasses transfusionnelles sont dues à des accidents immunologiques car les patients porteurs d'un "phénotype public négatif" sont fréquemment inconnus. ; Il est d'autant plus dur de gérer cette situation que ce soit en transfusion urgente ou programmée car les unités de sang sont rarement disponibles, notamment les échantillons sanguins du phénotype érythrocytaire rare.



II- Rappel Immunogénétique (5)



Afin que la transfusion des cellules sanguines ou protéines soit efficace et tolérée, il est indispensable que le produit issu du donneur soit aussi parfaitement que possible compatible avec le receveur. (5)

Ce chapitre comporte quatre parties :

- 1) Polymorphismes et système de groupe sanguin ;
- 2) Immuno génétique des globules rouges ;
- 3) Immuno génétique des globules blancs et des thrombocytes ;
- 4) Immuno génétique des protéines

A-Polymorphismes et système de groupe sanguin

Tous les individus qui composent l'espèce humaine sont génétiquement très proches les uns des autres, mais la présence d'un grand polymorphisme dans l'information génétique crée une biodiversité qui rend chaque être humain unique.

Au-delà de toutes les fonctions physiologiques remplies par le sang dans l'organisme des vertébrés supérieurs et de plusieurs invertébrés,

Le sang a été utilisé comme marqueur génétique pour l'identification des individus bien avant que nous ne connaissions le polymorphisme de l'ADN.

Il a permis sur le plan géographique de suivre la migration des populations sur la terre. En anthropologie l'étude des groupes sanguins a montré chez les primates une structuration qui s'élabore au fur et à mesure de l'évolution des singes avec parfois certains paradoxes (Janot, 2002). Selon Man suet-Lupo et al en 2007, un marqueur génétique est défini par les critères suivants : Une transmission Mendélienne, Un caractère stable au cours de vie d'un individu, Un grand polymorphisme, c'est-à-dire la présence d'un grand nombre d'allèles, Un taux d'hétérozygotie.

Pour caractériser notre population nous avons utilisé les groupes sanguins comme marqueurs :

Les "groupes sanguins" définissent un être humain, et permettent son individualisation et son regroupement à des populations selon des caractéristiques communes.

Un groupe sanguin est une classification reposant sur la présence ou l'absence de substances antigéniques héritées sur la membrane d'un ou de différents genres d'élément figuré de sang : érythrocytes, leucocytes (granulocytes, lymphocytes et monocytes) et thrombocytes.

Tableau I: liste des 35 systèmes avec leur localisation génétique.

Système	Numéro	Symbole	Gène(s)	Localisation du gène
ABO	001	ABO	ABO	9q34.2
MNS	002	MNS	GYPA, GYPB, GYPE	4q31.21
P1PK	003	P1PK	A4GALT	22q13.2
Rh	004	RH	RHD, RHCE	1p36.11
Lutheran	005	LU	LU	19q13.32
Kell	006	KEL	KEL	7q34
Lewis	007	LE	FUT3	19p13.3
Duffy	008	FY	DARC	1q23.2
Kidd	009	JK	SLC14A1	18q12.3
Diego	010	DI	SLC4A1	17q21.31
Yt	011	YT	ACHE	7q22.1
Xg	012	XG	XG (MIC2)	Xp22.33
Scianna	013	SC	ERMAP	1p34.2
Dombrock	014	DO	ART4	12p12.3
Colton	015	CO	AQP1	7p14.3
Landsteiner-Wiener	016	LW	ICAM4	19p13.2
Chido/Rodgers	017	CH/RG	C4A, C4B	6p21.3
H	018	H	FUT1	19q13.33
Kx	019	XK	XK	Xp21.1
Gerbich	020	GE	GYPC	2q14.3
Cromer	021	CROM	CD55	1q32.2
Knops	022	KN	CR1	1q32.2
Indian	023	IN	CD44	11p13
Ok	024	OK	BSG	19p13.3
Raph	025	RAPH	CD151	11p15.5
John Milten Hagen	026	JMH	SEMA7A	15q24.1
I	027	I	GCNT2	6p24.2
Globoside	028	P	B3GALT3	3q26.1
Gill	029	GIL	AQP3	9p13.3
Rh-associated glycoprotein	030	RHAG	RHAG	6p21-qter
Forssman	031	FORS	GBGT1	9q34.2
Jr	032	JR	ABCG2	4q22
Langereis	033	LAN	ABCB6	2q36
Vel	034	VEL	SMIM1	1p36
CD59	035	CD59	CD59	11p13

a- Groupes érythrocytaires ou Groupes sanguins du globule rouge

L'immunogénétique est fondée sur l'importance de la définition des groupes sanguins qui sont :

- Un groupe d'antigènes, reflétant l'existence d'une structure biochimique reconnue par un anticorps spécifique dans une certaine espèce sur une certaine membrane cellulaire
- *Allo typiques* : qui représentent la catégorie spécifique (N) de ces structures, et leurs formes variables sont n 1, n 2, n 3, n 4, Ces aspects sont véhiculés suivant les principes de la génétique mendélienne ;
- *Génétiquement induit et déterminé*, En d'autres termes, ces structures résultent du codage au sein du génome d'un gène donné se trouvant à une position exacte du chromosome (locus).
- *Génétiquement indépendants*, autrement dit, pendant la transmission des traits à la progéniture, ce groupe d'antigènes est réparti au hasard à de nouvelles personnes. Par conséquent, à cause de la recombinaison génétique systématique pendant la méiose, si deux gènes se trouvent loin l'un de l'autre au niveau du même chromosome, ils sont moins susceptibles de se recombiner. Il est utile de rappeler que les gènes situés sur différents chromosomes sont toujours transmis indépendamment.

Il existe un vrai lien entre antigène, génotype, phénotype : Un phénotype est le regroupement d'antigènes dont l'essence est représentée par le génotype.

Cela nécessite toutefois une redéfinition à la lumière des travaux récents, et une individualisation de chaque fonction de l'unité génétique qui, en fin de compte, donne lieu à une protéine, plus précisément un marqueur, reconnaissable spécifiquement au niveau des surfaces membranaires cellulaires. Par conséquent, l'indépendance qui était auparavant basée sur l'écart entre deux gènes se développe en une notion plus pertinente qui reflète le concept que deux unités génétiques, proches ou pas, peuvent produire deux protéines distinctes sans intersection entre les deux.

1-Système ABO (5) (6) (7) (8) :

Les systèmes ABO demeurent les plus anciens des systèmes de groupe sanguin connus ; il a été dévoilé en 1900 par Karle Landsteiner. Il propose 4 possibilités d'expression antigéniques : A, B, AB, ou absence d'antigènes (appelé O conventionnellement). Chaque personne présente un de ces 4 groupes, et uniquement un.

1-1) Définition :

Il s'agit d'antigènes de globules rouges (A + B) et des anticorps naturels réguliers, Anti a et anti b (se trouvant constamment au niveau du sérum sans allo immunisation auparavant) concordant avec les antigènes manquants de l'érythrocyte.

En cas d'incompatibilité ABO entre donneur et son receveur, des accidents hémolytiques dramatiques voire mortels peuvent survenir.

1-2) Différents groupes sanguins ABO :

Les Ag B et A sont très vaguement répartis au niveau de la nature humaine. A chacun des 2 est lié un anticorps au niveau sérique. Un individu a sûrement au niveau du sérum un anticorps sérique qui s'oppose aux antigènes qui manquent dans ses érythrocytes.

Tableau II: systèmes ABO

Groupe sanguin	Antigène érythrocytaire	Anticorps sérique	Fréquence % (chez les Caucasoïdes)
O	aucun	Anti-A et anti-B	45
A	Ag A	anti-B	9
B	Ag B	Anti-A	3
AB	Ag A et Ag B	aucun	43

1-3) Les sous-groupes de A :

Les Globules rouges O comportent une substance H au niveau de leur surface. Sous l'action du gène A, cette substance H est transformée en une substance A pour aboutir à des Globules Rouges de groupe A ; de la même façon sous l'action du gène B, cette substance H est transformée en substance B pour aboutir à des Globules Rouges de groupe B. on trouve alors deux sous-groupes :

- Sous-groupe A1 (qui représente 80%) : substance H a été transformée par A, on va avoir alors une grande agglutination de façon rapide avec AntiA mais sans antiH.
- Sous-groupe A2 (représentant 20%) : la substance H ne s'est pas totalement transformée, on aura alors une grande agglutination sauf qu'elle est de façon plus lente avec Anti- A et Anti- H.

1-4) Génétique :

On a une exclusion d'un allèle A et d'un allèle B pendant la mitose

(toujours à part au niveau des 2 gamètes)

Il existe quatre allèles au sein du locus ABO : A1/A2/B/O :

- A B ont la domination sur O,
- A 1 a la domination sur A 2.

Les deux gènes A + B forment des substances enzymatiques qui engendrent la production des deux Ag A + B.

1-5) Détermination :

- Les groupes sanguins sont déterminés par 2 individus distincts à l'aide de 2 échantillons réactifs distincts.

On dit qu'un groupe est définitif lorsqu'on a 2 déterminations variables faites au niveau de 2 prélèvements distincts par 2 autres individus ou à 2 instants distincts.

Tableau III: détermination ABO

	Beth-Vincent(sérums)			Simonin(globules)			
Sang du patient (globules)	Anti-A	Anti-B	Anti-A et B	A1	A2	B	O
A(AgA)	Agg°	non	Agg°	non	non	Agg°	non
B(AgB)	non	Agg°	Agg°	Agg°	Agg°	Non	non
AB	Agg°	Agg°	Agg°	non	non	non	non
O	non	non	non	Agg°	Agg°	Agg°	non

1-6) Compatibilité :

En raison de l'existence de façon naturelle et constante d'anticorps, il est primordial de prendre en compte le système ABO pendant la transfusion sanguine. **En principe il ne faut jamais administrer un Ag chez un receveur possédant l'anticorps dirigé contre cet antigène.**

La figure courante de la compatibilité du système ABO, concernant la transfusion des cellules érythrocytaires, se présente ainsi :

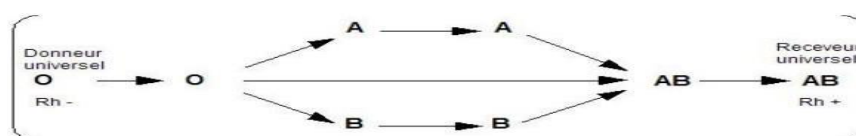


Figure 1: figure de compatibilité ABO

Le fait de méconnaître ou de ne pas respecter la compatibilité du système ABO va aboutir sans doute à des accidents d'hémolyse très graves intravasculaires. Afin de prévenir ces risques très fréquents redoutables en matière de transfusion sanguine, nous avons recours à des vérifications finales avant la transfusion au lit du malade dont la plus importante est le contrôle final, lors de la transfusion des compatibilités ABO.

1-7) cas spécial : phénotypes Bombay :

Le mot Bombay désigne un phénotype avec des globules rouges sans expression d'Ag H et alors sans Antigène A ni antigène B.

Il est très rare et présente un danger extrême en transfusion, découvert initialement en pays d'Inde.

Il s'agit d'un gène H qui ne fonctionne pas au niveau homozygote en cas de consanguinité familiale.

Si on réalise un groupage de sang on aura un groupe de type O, cependant ces personnes ont davantage des antiA en plus des antiB, un Ac naturel antiH et agglomèrent alors tous les GR sauf les GR Bombay elles-mêmes. On ne peut alors les transfuser qu'en utilisant des Globules rouges Bombay.

2- Système Rhésus (Rh) (6) (7) (8) (9)

Son importance succède à celle du système ABO puisque ses Ag donnent des réactions immunitaires c'est-à-dire des antigènes immunogènes.

2-1) Les antigènes du système rhésus.

On trouve environ cinquante antigènes de structure contenant des polypeptides. Uniquement 5 antigènes Rh ont une valeur clinique en transfusion médicale. Ce sont les Ag : RH 1 (**D**), RH 2 (**C**) , RH 3 (**E**) , RH 4 (**c**) et enfin RH 5 (**e**) .

2-1-1-Antigène D :

Une personne est dite Rh positif si elle comporte un antigène D, dans le cas contraire elle est dite Rh négatif.

- Lorsqu'un patient est Rhésus positif, une transfusion avec du sang Rh+ ou du Rh- est possible.
- Lorsqu'il est Rh négatif ; une transfusion de Rh négatif est fortement conseillée.

Sinon on peut transfuser du sang Rh + en l'immunisant contre l'Ag D. En fait, un Rh négatif n'a pas d'antigène D, au cas où on lui transfuse ce sang il va produire des Ac anti- D (50-70 % de cas) avec un danger très important d'hémolyse pendant une transfusion secondaire de sang Rhésus positif.

Par conséquent, L'antigène D provoque des réactions immunitaires ; il est dit très immunogène.

2-1-2- les Autres Ag :

C et E se voient chez les Rh⁺ alors que c et e sont vus chez les sujets Rh⁻.

Les pourcentages en population se présente ainsi : environ 70% C, 30% E, 80% c et enfin 99% de e.

Si les deux antigènes C, c sont présents, automatiquement les antigènes E, e sont absents et vice-versa. Ils sont dits antithétiques (opposés).

2-1-3- Cas spéciaux :

⇒D faibles : c'est à dire l'antigène D se trouve en très faible quantité sur la surface des hématies.

⇒D partiels : c'est-à-dire des antigènes D qui ne sont pas complets. En cas de transfusion de sang Rh positif possédant des antigènes D qui sont complets il vont alors acquérir une immunité dirigée contre la partie antigénique qu'ils n'avaient pas. Pendant une transfusion ultérieure de sang Rh positif, on va avoir une hémolyse du sang qui a été transfusé. On doit donc effectuer des transfusions avec du sang Rhésus négatif-.

2-2) anticorps du système Rhésus :

Il s'agit d'anticorps immuns qui sont irréguliers et dus à une grossesse ou à incompatibilité transfusionnelle. L'immunogénicité des anti-Rh est présentée par décroissance : D, E, c, e, C. ce sont des Immunoglobulines G incriminés dans la maladie hémolytique classique du Nné en plus des accidents transfusionnels d'ordre hémolytique. (9)

- Cas particulier : Les anticorps anti- E peuvent rarement être naturels (ou

irréguliers). Par Exemple : d c e = Rh positif peut avoir des anticorps anti- E.

2-3) Génétiques du système rhésus :

Le chromosome 1 comporte ses gènes. On trouve une partie sur ce chromosome possédant les locus de ses 3 allèles ; elle est transférée en bloc pendant la mitose : haplotype : D, d ; C, c ; E, e.

2-4) phénotypes :

On indique les phénotypes Rhésus de la manière suivante :

- Groupes classiques : Rhésus + / Rhésus -.
- Phénotypes : D +/- C +/- c +/- e +/-

Comme suit Ces phénotypes Rhésus selon leur fréquences et génotypes les plus probables :

Tableau IV: phénotypes du groupe Rhésus

phénotype	Génotype le plus probable	Fréquence
D+C+E-c+e+	DCe/dce 34%	Rhésus positifs est plus fréquents
D+C+E-c-e+	DCe/Dce 20%	
D+C+E+c+e+	DCe/DcE 13%	
D+C-E+c+e+	DcE/dce 12%	
Autre D+	- 6%	
D-C-E-c+e+	dce/dce 15%	Rhésus négatifs est moins fréquents
Autre D-	inferieur à 1%	

2-5) Règles transfusionnelles :

Il est primordial de respecter les principes de compatibilité transfusionnelle Rhésus.

-l'antigène D, qui est extrêmement immunogène, doit obligatoirement être pris en compte ainsi que sa compatibilité avec le receveur pendant la transfusion de Culots de GR, donc il ne faut jamais donner du sang Rhésus + à un sujet Rhésus positif. Ainsi si on fait face à une situation d'urgence transfusionnelle menaçant le pronostic vital chez un patient dont on ignore le groupe sanguin, il faut faire une transfusion de CGR O rhésus -. D'autre part, les érythrocytes Rhésus - sont fréquemment dd,cc,ee, qui sont donc susceptibles d'engendrer au sein des malades privés de l'Ag respectif, la production des Ac anti- c ou bien anti -e.

-le danger d'immunisation dirigée contre les Ag C, c, E, e, sont évités par le fait d'utiliser des concentrés de GR phénotypés correspondant à ces antigènes, en particulier chez les patientes avant leur ménopause et lors des transfusions récurrentes des pathologies chroniques.

-dans le cas des transfusions que ce soit de façon accidentelle ou intentionnelle de thrombocytes incompatibles émanant d'un donneur Rh positif et dirigé à un receveur Rh négatif, il est nécessaire de remédier à l'immunisation primaire par l'injection dans les 72h d'une dose convenable d'Immunoglobuline anti-D (sérum anti D). L'injection de thrombocytes qui sont déleucocytées remet en cause cette attitude puisque ces plaquettes ne présentent pratiquement pas de réponse immunitaire contre les systèmes de globules rouges chez les hommes et les femmes ménopausées.

Actuellement presque la totalité des malades perçoivent du matériel sanguin phénotypé compatible avec leur phénotype suivant les recommandations publiées par AFSSAPS 2002. Il s'agit de globules rouges phénotypés en ABO, D, C, E, c, e, K. Cela pour prévenir ou diminuer tant que possible l'allo immunisation lors des transfusions.

Cette conduite était longtemps dédiée à la transfusion des femmes dès la naissance jusqu'à la ménopause, pour épargner leur désir obstétrical.

3- Système KEL (Kell)

Il vient après le système rhésus en terme d'immunogénicité, il est relié au polymorphisme des protéine trans- membranaires des globules rouges, cette protéine est reliée à travers un pont disulfure à une autre protéine intra membranaire Kx , nécessaire à l'expression du KEL

3-1-Les antigènes du système KELL

En fait il s'agit d'un système réellement complexe, correspondant à vingt-trois antigènes au minimum, tableau 6 (9).

Tableau V: nomenclatures du système Kell

Systèmes antigéniques			antigènes						
			Nomenclature numérique / nomenclature classique						
Nomenclature classique	numéro	symbole	001	002	003	004	005	006	007
Kell	006	KEL	K	k	Kpa	Kpb	Ku	Jsa	Jsb

Les 2 antigènes Kell (KEL 1) ainsi que Cellano (KEL 2) représente un intérêt au niveau clinique, obstétrical ainsi que transfusionnel.

-Le premier antigène « Kell, KEL1» rare chez 9 pour cent des personnes reste extrêmement immunogène, mais moins que l'Ag RH1 et donne les mêmes accidents chez l'individu immunisé : accidents d'incompatibilité transfusionnelle plus la MHNN, d'autant plus grave que la MHNN liée au Rhésus.

-Le deuxième antigène « Cellano, KEL2 » est présent de manière fréquente chez 99,6 pour cent des personnes. Cependant les individus Cellano négatif (KEL :1,-2) immunisés engendrent un grand problème de transfusion, parce qu'ils possèdent « un Ac antiCellano, antiKEL2 » dit « anticorps anti public », ne peuvent être transfusées qu'à travers le sang des donneurs compatibles avec eux, quatre sur milles seulement au niveau de ce système (en France), il ne faut pas oublier de respecter obligatoirement les compatibilités des systèmes ABO et RHésus

La protéine Kell n'est portée que sur les hématies, et n'existe pas sur la surface des globules blancs ou bien des plaquettes, ni dans les cellules du cerveau, rein, poumon ou foie adulte (l'érythropoïèse du fœtus étant au niveau du foie).

3-2- Ac KELL : (7)

-Les Ac antiK «AntiKEL1» nombreux et graves, provoquent des hémolyses post transfusions, et la maladie hémolytique du nouveau né » ainsi que des anémies fœtales graves associées à des pancytopénies.

Donc il est impératif de respecter le phénotype Kell, de même que le phénotype Rh, spécialement chez les femmes en âge de procréer et chez les

individus ayant reçus plusieurs transfusions dits polytransfusés.

Mais, Vu le nombre élevé des donneurs ayant un phénotype K- (91%), il est simple de se procurer du sang immuno- compatible pour les personnes avec un anti- K.

-Les anticorps « anti- k (KEL2) » exceptionnels (0,2 % uniquement des personnes n'expriment pas l'Ag k), d'autant plus graves que les « anti- KEL1 », peuvent entraîner des états « d'impasse transfusionnelle », vu que les donneurs compatibles sont de fréquence très faible.

le tableau qui suit indique le reste des Ac appartenant au système Kell avec leurs particularités (10) :

Tableau VI: Ac KELL avec leurs particularités

Spécificité	Milieu de réaction <i>in vitro</i>				Type d'Ig		Fixation du complément		Hémolyse <i>in vitro</i>		Impliqué dans		% des Caucasiens possédant l'antigène correspondant
	Salin	LISS	AGH	Enz	IgG	IgM	Oui	Non	Oui	Non	Rx transf.	MHNN	
Anti-K	rare	*	X	qqs	hab.	qqs	qqs	qqs		X	Oui	Oui	9,0
Anti-k	rare		X		X					X	Oui	Oui	99,8
Anti-Kp ^a	rare		X		X					X	Oui	Oui	2,0
Anti-Kp ^b			X		X					X	Oui	Oui	> 99,9
Anti-Ku			X		X					X	Oui	Oui	> 99,9
Anti-Js ^a	rare		X		X					X	Oui	Oui	< 0,1
Anti-Js ^b			X	qqs	X					X	Oui	Oui	> 99,9

* Dans certains cas, il a été rapporté que l'anti-Kell et certains autres anticorps du système Kell ne réagissent pas bien en LISS. Par contre, d'autres fois, l'activité de l'anti-Kell peut être rehaussée en LISS.

3-3-Le phénotype (7) :

Tableau VII: les divers phénotypes Kell

Génotype		Phénotype	Fréquence
Allèle1	Allèle2		
k(KEL2)	k(KEL2)	K-k+ (KEL :-1,2)	91%
K(KEL1)	k(KEL2)	K+k+ (KEL :1,2)	8,8%
K(KEL1)	K(KEL1)	K+k- (KEL :1,-2)	0,2%

3-4-Génétique :

Le gène *Kel*, positionné en « 7q32-36 », est étendu sur environ 37 kb d'ADN et compte 19 exons qui vont de 63 bp à 298 bp. Toute la fraction trans membranaire est encodée par l'exon numéro 3, la partie liée aux métallo protéases zinc dépendantes est gardée au niveau de l'exon numéro 16.

4- Autres systèmes que ABO et RH :

- **Système Duffy (Fy)**, qui s'exprime variablement suivant chaque population : Excepté de rares situations, le phénotype Fy (a-, b-) ne se voit que chez les individus africains ou d'origine antillaise ainsi que certaines personnes d'origine malaisienne ;
- **Système JK (Kidd)** : très important en matière de transfusion ; par contre le nombre de ses antigènes varient peu suivant les populations ;

- **Système P1PK** : 80 pour cent des personnes de la France métropolitaine présentent des phénotypes P1 et 20 pour cent sont P2

- **Système MNS** : Le système de groupe sanguin MNS, système 002 de la nomenclature de l'ISBT, se base sur le polymorphisme de 2 protéines dont les gènes GYPA et GYPB sont très liés, chromosome 4 (4q28-q31), la glycophorine A ou GPA, portant les antigènes M (MNS1 dans la nomenclature internationale) ou N (MNS2) d'une part, et la glycophorine B ou GPB portant les antigènes S (MNS3) ou s (MNS4) et U (MNS5) d'autre part.

- **Système DI (Diego)** : L'antigène Dia fait partie du système sanguin Diégo. Les antigènes de ce système sont situés sur la protéine AE1 (encore appelée « bande 3 » ou CD233), une glycoprotéine retrouvée sur la membrane des hématies et essentielle dans l'échange gazeux et l'équilibre anionique à travers la membrane. L'Ag Dia se trouve chez 0,01 % de la population générale. Il est plus fréquent dans des groupes ethniques, tels les autochtones d'Amérique du Sud (2-54%), Japonais (12%), nord-américains des Chippewa (11%), Chinois (5%), Hispaniques (1 %) et les Polonais (0,47 %).

- **Système XG (Xg)** : dont le gène se trouve au niveau du chromosome X

- **Autres systèmes** : système Lewis, Colton , Lutheran, Scianna, le système YT CartWright ; le système DO (Dombrock)...

De nos jours, on connaît 35 systèmes. Chaque système représente un ensemble de variantes exprimés de façon indépendante chez toute personne. Donc, chacun de nous hérite de ses parents sa propre série d'antigènes qu'il exprime, telle que celle de Mr X qui est présentée ainsi (tableau 9).

Tableau VIII: Illustre de l'ensemble des variantes de chaque système sanguin avec sa propre série d'Ag exprimée.

Systèmes érythrocytaires	Antigènes présents chez M. X	Phénotype de M. X*	Appellation alpha-numérique
ABO	A	A	ABO:1,-2,3
Rh	D, C, c, e	D+ C+ E- c+ e+ (R ₁ r)	RH:1,2,-3,4,5
Kell	K, k	K+ k+	KEL:1,2
Duffy	Fy ^b	Fy(a-b+)	FY:-1,2
Kidd	Jk ^a	Jk(a+b-)	JK:1,-2
P1PK	P ₁	P ₁	P1PK:1
Lewis	Le ^b	Le(a-b+)	LE:-1,2
MNS	M, N, s	M+ N+ S- s+	MNS:1,2,-3,4
Lutheran	Lu ^b	Lu(a-b+)	LU:-1,2
Xg	Xg ^a	Xg(a+)	XG:1
Diego	Di ^b	Di(a-b+)	DI:-1,2
Colton	Co ^a	Co(a+b-)	CO:1,-2
Dombrock	Do ^a	Do(a+b-)	DO:1,-2
Scianna	Sc1	Sc:1,-2	SC:1,-2
Cartwright	Yt ^a	Yt(a+b-)	YT:1,-2

* Dénominations usuelles.

Ceci est une carte d'identité biologique basée sur les systèmes érythrocytaires. Cette nomenclature qui est purement alphanumérique a été créée par la Société Internationale de Transfusion Sanguine et est de nos jours davantage utilisée.

En plus de son attribution en transfusion médicale, la définition sérieuse du polymorphisme de certaines composantes de surface membranaires des hématies humaines reste toujours peu connue. La corrélation des répartitions géographiques de ce polymorphisme avec les aires de distribution de quelque agents pathogène infectieux (paludismes et systèmes Dufy)

Donne à croire que la pression de sélection a une grande attribution dans leur création ainsi que leur maintien. Comme exemple, le récepteur du virus « parvovirus B19 » est l'antigène P « GLOB1 »

Il est connu maintenant que le groupe Rhésus est une unité moléculaire qui joue un rôle dans des événements de transport à partir de la surface membranaire du globule rouge et que le groupe FY se situe sur un récepteur hormonal à l'intérieur de la cellule qui est l'interleukine8 Il8.

b- Système de groupe sanguin propre aux granulocytes et thrombocytes (5)

Ils sont découverts grâce au travail de recherche sur l'incompatibilité transfusionnelle ainsi que l'incompatibilité entre mère et fœtus(fœto-maternelles). On distingue 5 systèmes spécifiques aux Polynucléaires : les systèmes NA/NB/NC/NDNE. Ces dernières années, la recherche sur ces systèmes est devenue techniquement abordable.

Le systèmes spécifiques aux thrombocytes le plus connu est le système HPA-1 (anciennement PLA): 1,5 pour cent des Caucasiens ne présentent pas l'antigène HPA- 1a.

De ce fait, l'étude de populations de cellules du sang comme les hématies, les leucocytes et les thrombocytes ou plaquettes, a permis déjà de montrer un polymorphisme conséquent. À ce niveau, l'individualité est chiffrée en centaine de millions : multiple centaine de millions pour moins d'une seule personne.

B-Immunogénétique des hématies appliquée à la transfusion (5)

Le groupe sanguin constitue la support immunologique basique en transfusion sanguine.

La règle d'une transfusion sûre est d'empêcher qu'un antigène se confronte à son anticorps spécifique. En cas de confrontation on parle d'« incompatibilité transfusionnelle »

Au cas où elle se produit, l'anticorps va s'appuyer sur son antigène spécifique localisé sur la surface membranaire de l'érythrocyte, qui va alors soit être détruit rapidement voire instantanément à l'intérieur des vaisseaux sanguins,

Soit subir une phagocytose par les monocytes. Ce sera un accident d'hémolyse. Dans la plupart des cas, il y a un risque que les anticorps appartenant au receveur soient confrontés aux antigènes situés sur les érythrocytes du donneur. Leur sensibilisation peut ainsi engendrer leur destruction soit au niveau des vaisseaux sanguins (hémolyses intravasculaires) soit, plus fréquemment, à l'intérieur des macrophages (hémolyses extravasculaires ou bien intratissulaires). On retrouve plusieurs anticorps incriminés :

- « Anticorps naturels » réguliers appartenant au système ABO ;
- « Anticorps naturels » irréguliers appartenant aux divers systèmes (anti-Lewis spécialement) ;
- « Anticorps immuns » émanant d'une allo-immunisation due à des antigènes injectés soit par d'anciennes transfusions, soit à travers le placenta pendant les grossesses comme les Ac antiD, Antic, AntiK, AntiFYa, AntiJka,

1- Ac naturel

Au niveau du système ABO, on doit considérer l'anticorps du receveur. Généralement, on privilégie la transfusion en « iso groupe » :

A pour A, O pour O, B pour B, AB pour AB.. « phéno- identité »

Sinon, « des hématies compatibles » vont être transfusées :

Groupe sanguin O pour receveur A, B ou bien AB, Groupe sanguin A pour receveurs AB, B pour receveur AB etc... (phéno- compatibilités). Au cas où une erreur se produise, on aura une incompatibilité ABO pendant le geste de transfusion, les anticorps naturels anti-A et les anticorps anti-B des receveurs vont engendrer une hémolyse et destruction des GR transfusées.

En tout cas, un ou plusieurs anticorps appartenant au receveur, en se liant aux globules rouges transfusés exprimant l'antigène respectif, sont susceptibles de donner une hémolyse intravasculaire de façon aigue associé à l'épanchement dans les vaisseaux de la circulation sanguine du contenu des hématies. Ces accidents d'hémolyses peuvent donner des complications rénales et activer les procédures de coagulation.

Généralement, les anticorps ABO appartenant au donneur ne présente pas de danger contre les globules rouges du receveur. En fait, ils subissent vite une dilution au niveau de la circulation du receveur puis une absorption sur les antigènes A et B des tissus la paroi des vaisseaux. Cependant, ce n'est pas toujours le cas, spécialement pendant les transfusions de masse ou dans les anticorps de type anti-A ou anti-B, de classe Immunoglobuline G et de haut titre.

2- Utilité des Ac naturels hors ABO

Souvent, Les Ac Lewis ne présentent pas un réel danger puisqu'ils possèdent un titre bas et sont actifs en cas de basse température. Néanmoins, Parmi ces anticorps (notamment anti-Léa), certains peuvent présenter un risque important en cas d'activité à température ambiante 37°C, pouvoir hémolysant et haut titre (spécialement chez les drépanocytaires).

Les différents systèmes P1PK, MNS, LU ne présentent généralement pas d'anticorps dangereux. L'anti- P1 constitue un « anticorps naturel irrégulier » très répandu. Il est en pratique habituellement inactif à température ambiante 37°C, on ne peut justifier le fait de choisir le phénotype sanguin P2 que dans des conditions spécifiques, tel le refroidissement artificiel du receveur, spécialement pour des opérations au niveau cardiaque. Les anticorps naturels du reste des systèmes sont rarement rencontrés comme les anticorps Anti- M, Anti- N et anti- Lua. Souvent, Ils sont dépourvus de risques à cause de leur inactivité à la température ambiante 37°C.

3- Allo-immunisation

Les recherches sur l'allo-immunisation obstétricale dont le mécanisme peut être comparé à l'allo-immunisation transfusionnelle, ont démontré que les antigènes Rhésus D sont le plus immunogènes parmi les autres antigènes des divers groupes sanguins.

Il demeure impératif de ne pas réaliser une transfusion sur un receveur RHD négatif à partir d'un donneur de sang RHD positif. Selon les données de la littérature, presque 20 à 40 pour cent des individus Rhésus D négatifs fabriquent un anticorps anti- D à la suite d'une transfusion par du sang Rhésus D positif.

L'étude analytique de la spécificité des allo-anticorps de groupes sanguins lors des transfusions multiples donne une idée sur les caractéristiques immunogènes des différents antigènes appartenant à des systèmes divers, sans oublier les Ag du système Rhésus (hormis l'antigène D). Par ordre d'immunogénicité : Voici le classement des antigènes sanguins hormis RHD : K puis E, c, Fya et Jka (cependant les antigènes HLA sont d'autant plus immunogènes).

L'allo-immunisation est caractérisée par :

sa globalité, relative au système HLA ainsi que les groupes sanguins des GR. Ce sont des anticorps « immuns » : leur fréquence augmente de manière proportionnelle au total des unités ayant été transfusées, cependant les anticorps anti-HLA sont les plus fréquents et apparaissent premièrement. Ainsi, on constate chez les individus receveurs ayant présenté auparavant un Ac antiHLA, que le nombre d'Ac dirigé face aux groupes de sang dépasse cinq fois les individus n'ayant pas présenté des Ac antiHLA ;

Ces Ac peuvent apparaître et disparaître : leurs taux de concentrations changent au fil du temps avec le rythme de stimulations. Chez les patients subissant des transfusions successives, la traduction des recherches d'anticorps dépend obligatoirement de l'horaire des contrôles par rapport aux transfusions. En fait, on peut détecter les anticorps immuns avec une probabilité maximale entre le 7ème et le 15ème jour suivant la série transfusionnelle. Ceci est décelé au laboratoire à travers une série d'examens nommés génériquement « Recherche d'agglutinines irrégulières ou RAI ». Sa réalisation est nécessaire avant tout acte transfusionnel. En règle, un RAI demeure valide pendant 3 jours (soit 72h) avant de faire une nouvelle transfusion. Il est nécessaire de joindre les résultats de ce test à la prescription médicale de concentrés érythrocytaires (ordonnance de prescription).

- *L'allo-immunisation peut subir une extension explosive, entraînant ainsi une situation d'impasse transfusionnelle.* Ce danger s'applique aux polytransfusés qui sont concernés par une sensibilisation progressive de plus en plus d'antigènes.

Plus les anticorps sont présents et équivalents à des antigènes de fréquence assez haute, moins sera le pourcentage de donneurs compatibles. Ce qui va provoquer « une situation d'impasse transfusionnelle ».

- *L'allo-immunisation se caractérise par son imprévisibilité :* on ne peut prévoir les personnes immunisées ou non immunisées.
- *L'allo-immunisation se caractérise par son irréversibilité :* directement liée avec la mémoire immunitaire.

Il y a 3 classes d'anticorps anti globules rouges suivant la prévalence de leur antigène cible :

- Anticorps dont l'antigène est de prévalence basse (moins de 1% de la population) : dits « anticorps anti-privé »
- Anticorps dont l'antigène est de prévalence équilibré (de 1 à 99 % de la population) : correspond à la plupart des anticorps ;
- Ceux développés à l'encontre d'un Ag de prévalence haute (plus de 99 % de la population) : dits « anticorps anti-publique ». Concernant les receveurs ayant des phénotypes rarissimes, ils sont exposés à un risque important. Les individus sans un Ag publique comme Rh null, D⁻, Ko, Lu(a-b⁻) de types récessifs, Jk(a-b⁻), Kp(b⁻), Yt(a⁻), vont subir des transfusions qui seront forcément incompatibles et seront immunisés très tôt ; ce qui va compliquer les transfusions ultérieures.

Il s'avère indispensable d'avoir à disposition une réserve de GR de phénotypes rares, émanant soit de la congélation des réserves, soit de la famille du patient, soit du patient lui-même. Ainsi, la transfusion des unités sanguines congelées constitue l'indication type dans ce genre de situations.

L'Institut National de Transfusion Sanguine « INTS » permet de gérer de façon immunologique, scientifique et médicale toutes ces situations compliquées: plus de 12 000 individus avec un « phénotype public négatif » sont de nos jours connus en France. « La Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare » (BNSPR) stocke au niveau de l'Etablissement Français de Sang « EFS » Ile de France de « l'hôpital Henri Mondor ».

C. Immunogénétiques des globules blancs et thrombocytes appliquées à la transfusion (5)

L'évolution de la transfusion des thrombocytes a entraîné des difficultés immunologiques. En fait, il faut rappeler que les Ag HLA de classe I sont les plus immunogènes de l'être humain et sont retrouvés amplement au niveau des plaquettes.

1- Risque d'allo-immunisation anti-HLA

Deux situations difficiles dérangent le prescripteur :

- Réduire tant mieux que possible, à défaut ralentir ou prévenir, l'allo-immunisation anti-HLA ;
- En cas d'apparition, avoir recours à des techniques de prélèvement par aphérèse qui augmenteraient l'efficacité des actes transfusionnels.

Le fait de transfuser 10 unités de concentrés de GR a engendré la production d'anticorps anti- HLA dans environ 20 % des cas, et dans la moitié des cas après la transfusion de 30 unités. Scientifiquement, on ne dispose pas de preuves qui montrent que le fait d'utiliser des concentrés standard de plaquettes de donneurs divers accroît de manière considérable le risque d'immunisation, y compris chez les individus immunodéprimés par chimiothérapie.

Les globules blancs ou leucocytes (en particulier les polynucléaires) ont plus d'immunogénicité que les thrombocytes ou plaquettes. Les deux se trouvent au niveau des concentrés standards de globules rouges ainsi que dans le sang total. Cette situation a mené les organisations de santé en France puis

D'autres pays, à avoir systématiquement recours à la suppression des globules blancs de tous les produits de sang destinés à la transfusion. En effet, les produits des cellules sont déleucocytés de manière systématique depuis 1998 et le plasma est obligatoirement filtré dès 2001 en France.

La détection des anticorps anti-HLA est bien réalisée grâce aux techniques de « lymphocyto toxicité », Ces anticorps sont dotés d'une puissance et d'une poly spécificité chez les malades polytransfusés, dues aux polymorphismes élargis des systèmes HLA.

2. Immunisations face aux Ag granulocytaire spécifique non HLA

Chez les receveurs sans anticorps lymphocytaires cytotoxiques ANTI-HLA, beaucoup de réactions entraînant des états fébriles peuvent être constatées après perfusion de globules rouges concentrés. De la même manière, suite à des injections successives d'unités de concentrés de leucocytes d'un donneur compatible, des réactions similaires peuvent survenir tandis que les transfusions

sont sans efficacité. Par conséquent, ces phénomènes indiquent le développement d'Ac dirigés face aux Ag non HLA. Ces Ac non antiHLA développés face aux granulocytes sont susceptibles de rendre la transfusion de thrombocytes (système HLA-compatibles) inefficace.

Par contre, 96 pour cent des globules blancs sont éliminés de ces concentrés ce qui leur redonne leur efficacité et leur bonne tolérance clinique.

3- Immunisation contre les antigènes des plaquettes spécifiques

Il est possible de faire face à des anticorps actifs dirigés contre des antigènes spécifiquement plaquettaires au niveau sanguin chez les multipares et possiblement chez les individus déjà transfusés. Alors, on a décrit différents systèmes antigéniques plaquettaires, dont le plus connu est « Human Platelet Antigen (HPA)-1a » (auparavant PLA1, rencontré chez la quasi-totalité de population en France). Son immunogénicité est relative et donne des anticorps dits Anti-Human platelet antigen (HPA)-1a responsables de l'inefficacité des concentrés sanguins de plaquettes. En outre, l'acquisition d'une immunité antiplaquettaire(anti-HPA-1a) est susceptible de provoquer des PTI(purpura thrombopénique immunologique) secondaires aux transfusions.

On trouve en plus une incompatibilité mère-fœtus similaire au niveau des systèmes de plaquettes, qui peut produire des complications graves liées au purpura thrombopénique immunologique.

D-Polymorphisme des protéines appliqué à la transfusion (5)

La présence de variants alléliques au niveau des protéines du plasma sanguin et leur immunogénicité (possible mais limitée) explique l'iso-immunisation contre les différentes protéines plasmatiques qui apparaît chez certains individus ayant de multiples transfusions sanguines (polytransfusés). Cependant, ce genre d'iso-immunisation se voit rarement et est en général limité en termes de complications sauf quelques exceptions.

1- Immunisation contre des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont les protéines du sang les plus incriminées dans des états d'allo-immunisation post-transfusionnelle, bien qu'elles demeurent rarement rencontrées et passent quasiment inaperçues.

a. Allo-immunisations antiImmunoglobulineG : rare mais cliniquement inconséquent :

Les études de détection systématique d'anticorps anti- Gm, anti- Km(allo types) chez les individus ayant subi multiples transfusions ont indiqué des résultats positifs de fréquence très proche de celle vue chez les individus n'ayant pas subi de transfusion auparavant — Cependant, les patients victimes de thalassémie développent plus fréquemment ces anticorps d'autant plus que le nombre de transfusions est important. Aucune relation n'a été trouvée entre ces anticorps ou bien leurs spécificités et la présence de manifestations cliniques post-transfusion que ce soit sanguine ou plasmatique.

b-Allo-immunisation anti-IgA et risque de choc anaphylactique

L'allo-immunisation anti-IgA peut engendrer un choc anaphylactique selon 2 façons :

- Très souvent, Ce sont des anticorps « anti-IgA » surgissant chez des patients souffrant d'un déficit isolé en Immunoglobulines A. Ce déficit

se voit chez une personne sur 700 (fréquence 1/700). Il n'est pas nécessaire d'avoir un antécédant de transfusion pour détecter ce type d'anticorps actifs sur les immunoglobulines A, peu importe leur allotype ;

- Très rarement, on voit des anticorps anti- IgA développés contre l'allotype « A2m ». Ils sont particulièrement identifiés chez des polytransfusés avec un taux d'Immunoglobuline A dans les normes. C'est une réelle iso-immunisation similaire à celle en transfusion et dirigée contre des antigènes au niveau des surfaces des globules rouges, des plaquettes ou bien des globules blancs.

2- Immunisation contre des facteurs plasmatiques de coagulation

La naissance des anticorps « anti- facteur VIII » complique la thérapeutique de transfusion des hémophiles A. La présence des « anticoagulants circulants » (ACC) (inhibiteurs de coagulation) chez les patients avec déficit congénital en facteur de coagulation complique leur prise en charge thérapeutique. En fait, ces Anticoagulants circulants (ACC) représentent des anticorps dirigés contre le facteur plasmatique déficitaire qui est procuré par les transfusions multiples.

La manifestation d'un anticorps « anti-facteur VIII » chez les patients souffrant d'hémophilie est une énorme complication puisqu'il est assez puissant pour désactiver le facteur VIII injecté dans le corps du patient par fractions et arrêter donc, de façon quasi-complète, toute éventualité d'hémostase.



III. Les Anticorps anti Kell 2



A- Historique :

La découverte du système sanguin Kell remonte à 1946, juste après l'avènement du test de Coombs.

Au moment où le test de Coombs direct est revenu positif sur les hématies des nouveau-nés qui souffrent de la « maladie hémolytique du nouveau-né » et le sérum maternel a eu une réaction positive par agglutination avec le sérum paternel, de l'enfant plus âgé et avec 9 pour cent des donneurs sélectionnés aléatoirement. Ce groupe sanguin a été nommé sur le scientifique Kelleher et dit le « système KELL » (antigène K1). Après 3 ans, l'antigène Cellano (k, K2), très fréquent, a été découvert grâce à l'examen de nombreux modèles d'érythrocytes associé à un anticorps responsable de la « MHNN » (11). Dès lors, vingt-cinq antigènes Kell ont été découverts et sont désormais exprimés selon des fréquences diverses au niveau de populations diverses (12). Cependant, les deux antigènes Kell et Cellano sont très importants cliniquement, en médecine transfusionnelle et obstétricale.

B- La fréquence :

Tableau 9 : fréquence de phénotype K1 et K2 chez les marocains (13)

PHENOTYPE	KEL1	KEL2
FREQUENCE	7,38%	92,62%

C- La protéine Kell:

La protéine Kell comporte une séquence d'acides aminés (His-Glu-Leu-Leu-His) spécifique aux zinc metalloglycoprotéines avec activité endopeptidase.

C'est une glycoprotéine type II de PM total d'environ 93000 daltons dont la N-glycosylation représente 15000 daltons. L'analyse ADN prévoit une protéine de 732 AA. Elle comporte une grande partie C-terminale (extracellulaire) à 665 AA (acides aminés), une partie transmembranaire à 20 AA simples et une partie N-terminale hydrophile intracytoplasmique à 47 AA (Figure 2). (11)

Le partie C-terminale possède 15 cystéines suggérant 7 ponts disulfures intra chaîne et six sites possibles de N-glycosylation. Cela donne une explication sur l'inactivation des antigènes Kell pendant l'exposition des hématies à agents d'action réductrice perturbant les ponts disulfures à savoir le Dithiothréitol (DTT) et Bromure de 2-Amino-Ethylisothiuronium (AET). A l'exception de deux des antigènes Kell « Jsa » et « Jsb » groupés avant le résidu 550, indiquant fort probablement que la partie extracellulaire a une grande importance fonctionnelle. En fait, la protéine Kell est une zinc metalloglycoprotéine à activité endopeptidase et la partie C-terminale comporte obligatoirement du zinc dans un site catalytique 9, 29, 30. (11)

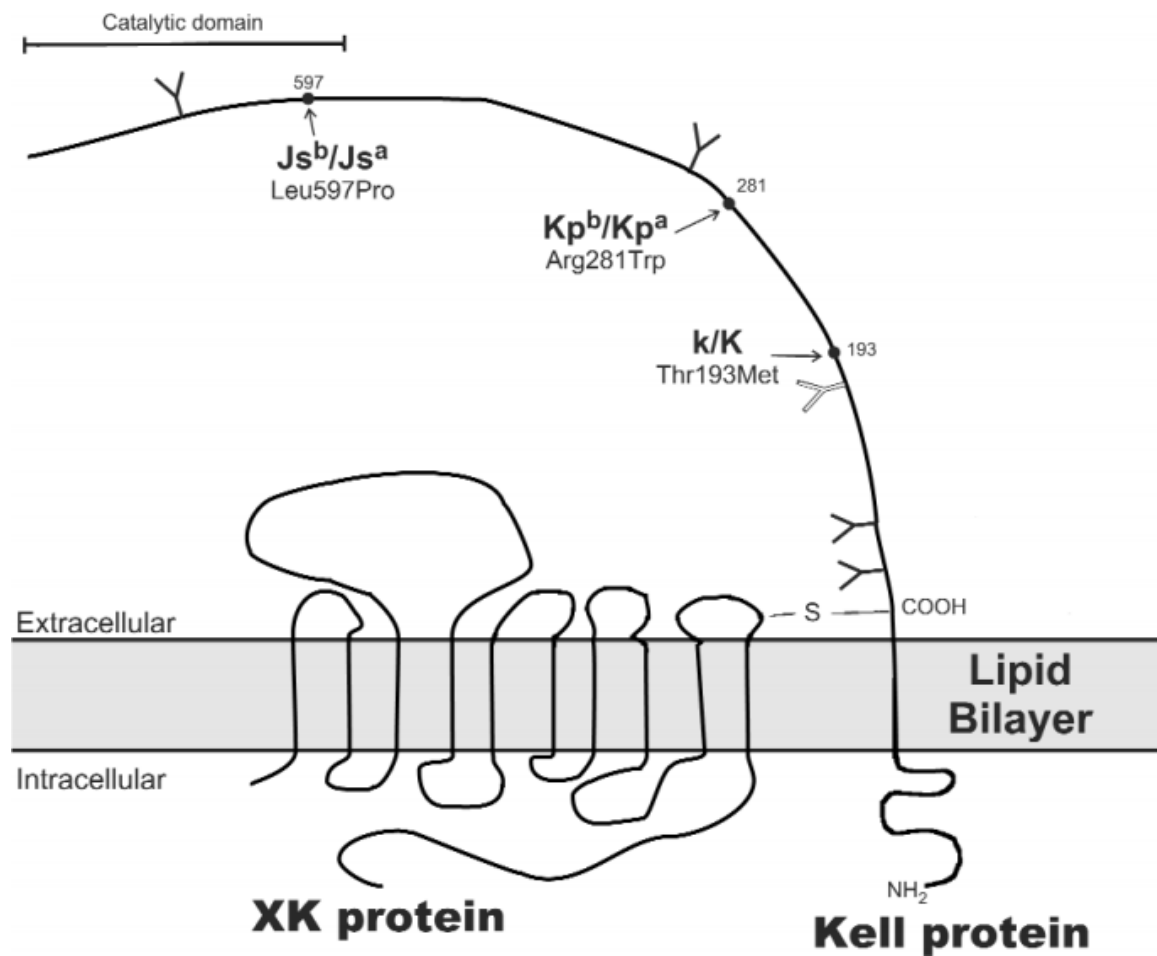


Figure 2: Kell et protéines XK. Kell est passé une seule fois la membrane alors que la protéine XK) passent la membrane dix fois. Les deux sont liés par un pont disulfure représenté par « -S- ». Les acides aminés des antigènes K sont montrés plus communs. « Y » témoigne des sites de « N-glycosylation ». « La cavité Y » montre le site de N-glycosylation absent sur la protéine KEL1 et présent sur la KEL2.

D- Les Bases moléculaires des phénotypes Kell : (14) (15) (16)

A peu près 9 pour cent de la population générale possèdent les « phénotypes KEL1 » avec les Ac anti-KEL1 sont produits chez presque 5 pour cent des individus ayant subi une incompatibilité transfusionnelle.

« Les maladies hémolytiques du nouveau-né (MHNN) » sont habituellement liées aux iso-immunisations Rhésus de la mère alors que les incompatibilités mère-fœtus Ke1 peuvent de même engendrer la MHNN. La base moléculaire du polymorphisme Kel1/Kel2 a été établie en concevant tous les éléments amplifiant les 19 exons du gène KEL situé en 7q32-36. (14)

Les bases de chimie de la majorité des aspects du système Kell ont déjà été établies :

Tous les aspects alléliques seraient le résultat jusqu'à maintenant de l'unique base de mutations génétiques KEL engendrant des modifications des acides aminés formant la protéine Kell. (15)

La grande majorité de ces mutations génétiques à une seule base mène à la disparition ou l'apparition d'une endonucléase de restriction. Ensuite, des études « PCR » faites ont permis d'individualiser le génotype K1/K2 sur des échantillons ADN. [16] Comparaison par amplification PCR entre les allèles KEL1 et KEL2(14) :

Le dimorphisme K2/K1 est une substitution de base C en T au niveau de l'exon numéro 6 qui prédit un changement de thréonine en méthionine au résidu d'acide aminé 193. Cette substitution d'acide aminé se produit au niveau d'un site consensus de N-glycosylation (Asn. X. Thr) et empêche probablement la N-glycosylation, conduisant à un changement de phénotype. Alors la protéine

KEL1 aurait une chaîne en moins au niveau de l'oligoside « N-glycosylé ». Ce qui est susceptible d'exposer différentes sections de la protéine Kell à l'immunogénicité(14).

K2	185	Trp	Thr	Ser	Leu	Asn	Phe	<u>Asn</u>	<u>Arg</u>	<u>Thr</u>	Leu	Arg	Leu	Leu	Met	Ser	199
		TGG	ACT	TCC	TTA	AAC	TTT	AAC	CGA	ACG	CTG	AGA	CTT	CTG	ATG	AGT	
										↓							
K1		TGG	ACT	TCC	TTA	AAC	TTT	AAC	CGA	ATG	CTG	AGA	CTT	CTG	ATG	AGT	
		Trp	Thr	Ser	Leu	Asn	Phe	<u>Asn</u>	<u>Arg</u>	<u>Met</u>	Leu	Arg	Leu	Leu	Met	Ser	

Figure III : base moléculaire spécifiques des phénotypes K1

La mutation ponctuelle de la base C à la base T au niveau de l'exon 6 donne un nouvel emplacement d'enzyme de restriction pouvant être coupé par BsmI. Cette substitution nous permet de distinguer les homozygotes K1/K1 et K2/K2 et les hétérozygotes K1/K2, s'est révélée être une bonne procédure diagnostique, pouvant s'appliquer aux ADN des cellules amniotiques du fœtus. Comme ce test prénatal permet la détermination des génotypes K1 et K2, il est susceptible d'identifier des grossesses à risque (14).

Chez 4 personnes non liées avec le phénotype Kmod (K⁺,wk⁻ ,à faibles expressions de Kpa,Jsa,Ku,K14 et K22), on a détecté l'allèle Kel2 qui est marqué par une mutation C698 à G au niveau de l'exon 6 entraînant une substitution Thréonine par Arginine en position 193. Les études WesternBlot ont montré une faible quantité des protéines Kell sur la membrane de la cellule. (15)

La corrélation dans l'espace entre les épitopes au niveau des protéines Kell a subi des expériences par la « technique MAIEA » (Immobilisation spécifique des Ac monoclonaux d'Ag érythrocytaires). Cette technique est fondée sur la concurrence entre les allo-anticorps humains et 4 anticorps hybridomes liés aux différents domaines de la protéine Kell (BRIC 107 BRIC68

et BRIC203). Les constats de ces tests ont montré, à titre d'exemple, que les épitopes KEL7/6 et KEL12 sont localisés près de l'épitope KEL2/1., bien que les sites antigéniques soient séparés par une valeur supérieure à 350 résidus des acides aminés. (15)

On trouve au niveau du locus KEL, une gamme d'allèle et pseudoallèle. KEL1 / KEL2, KEL3 / KEL4 / KEL21, KEL6 / KEL7, KEL10 dont le partenaire n'est pas encore connu, KEL17 et KEL11, KEL14 ainsi que KEL24 représentent des allèles.

Les gènes KELL sont très liés et sont transmis en bloc pendant la méiose. A titre d'exemple, une personne de génotype KEL:1,4,7/KEL:2,3,7 va transmettre en permanence K1 plus K4 et K7 ou K2 plus K3 et K7.(16)

K1 et K3 représentent des pseudoallèles et de nos jours on n'a pas encore constaté de crossingover permettant de transmettre K1 et K3 ensemble. Pareils K1 et K6, K1 et K10, K3 et K6 représentent des pseudoallèles. (16)

KEL :2,4,7,11 est l'haplotype le plus fréquent à partir duquel ont eu lieu des mutations codant un unique antigène rare en une seule fois. Alors une personne phénotypé KEL :1,2,3,4 est forcément de génotype KEL :1,4 / :2,3. Ainsi, il n'y a pas d'individus KEL :1,2,3,-4. (16)

Il s'avère important de mentionner que les allèles K et k du système KELL sont codominants.

Ainsi les porteurs de l'anticorps anti-K2 ne présentent pas l'antigène qui lui correspond et alors n'auront pas l'allèle Kel2 et ne porteront que l'allèle Kel1 au niveau du locus respectif. Leur génotype serait : KEL :1,4/ :1,4.

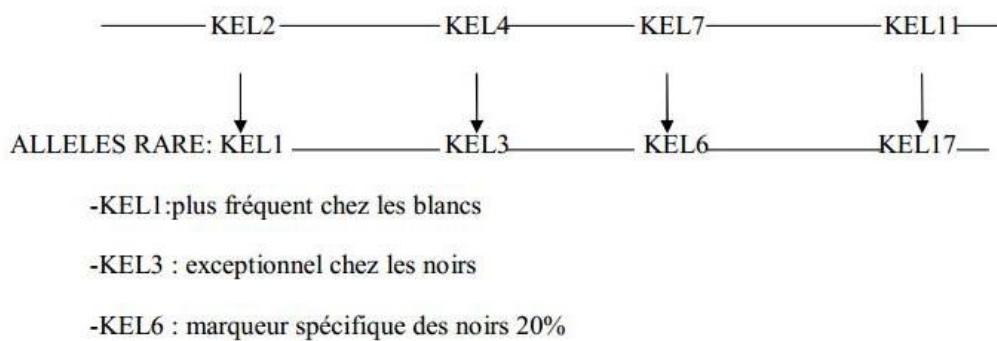


Figure IV: haplotypes originaux (16).

E-Les analyses biologiques :

1) Quelles prescriptions médicales ? (17) :

Il est médicolégal de réaliser préalablement chez tous les patients un groupage sanguin ABO-RHD, un phénotypage RHESUS- KEL1 ainsi qu'une recherche des Ac anti-érythrocytes si on ne dispose pas de résultats valides et en cas de situation de transfusion probable ou avérée.

Le groupage sanguin ABO permet de détecter simultanément les anticorps et les antigènes. Le phénotypage RHD, qu'on ne peut pas dissocier du groupage ABO, est basée sur la recherche antigénique de l'Ag RhD(RH1). Le phénotypage RHESUS-Kel1, non dissociable du groupage ABO-RHD, détecte les Ag RHésus2 (C) RHésus3 (E) RHésus4 (c) RHésus5 (e) en plus de K1 (KEL1) qui doivent être pris en compte en transfusion dans la mesure des meilleures pratiques de délivrance.

La recherche d'anticorps anti-érythrocytes (RAI) se base sur le dépistage puis l'identification des Ac dirigés vis-à-vis des Ag en dehors du système ABO. Habituellement, le délai de validité de RAI est 3 jours (72 heures) à partir du prélèvement.

Dans le cadre d'une prescription formellement médicale ou d'un protocole déjà établi et à défaut d'un antécédent de transfusions ou un événement immunisant (grossesses, greffes) 6 mois auparavant, les délais de validité de RAI négative est extensible à 3 semaines. En outre, il est conseillé d'effectuer une RAI entre 4 et 12 semaines après la transfusion (9).

Il n'a pas toujours une cohérence entre ces délais avec ceux d'émergence des anticorps. En fait, on ne peut déceler avec probabilité maximale les anticorps immuns que 10 à 15 jours après la transfusion. L'absence d'anticorps chez le patient avant l'acte de transfusion ne veut pas dire, en présence d'antécédents de transfusions récentes (inférieur à 3 mois), qu'il n'est immunisé.

Le fait de réactiver une immunisation infra sérologique pourrait faire réémerger un anticorps susceptible de s'adsorber progressivement sur les globules rouges transfusées incompatibles (un anticorps un jour ; un anticorps pour toujours). Cela justifie le délai d'attente entre 5 et 10 jours ou bien plus nécessaire pour le revoir au niveau du sérum. En attendant un test de détection sérologique, un « Test Direct à l'Anti globuline » (TDA) demeure indiqué. S'il revient positif, une élution directe permet l'identification de l'anticorps adsorbé. Ainsi, lors d'une série transfusionnelle, le délai de validité de RAI doit être contesté et peut être abrégée sous 72 heures.

Chez certains individus (Iso-immunisés complexes ou bien transfusés itératifs), il reste convenable de préciser leur groupes sanguins érythrocytaires pour les Ag les plus immunogène : FY1(Fya), FY2(Fyb), JK1(Jka), JK2(Jkb), MNS3 (S) et MNS4 (s).

Finalement, au sein des malades portant ou ayant porté des anticorps, des épreuves directes de compatibilité au niveau du laboratoire (EDCL) sont nécessaires avant de délivrer le produit. Cette épreuve consiste en un test de l'échantillon sérique ou plasmatique du receveur face aux globules rouges de la tubulure de l'unité de transfusion. Elle a aussi comme indication la sensibilisation chez des hématies du nouveau-né par un anticorps de la mère (TDA positif) ou immunisant la mère. Les délais de validité des tests ne peuvent pas dépasser ceux de la RAI. Cet examen fondé sur le statut immunohématologique du malade doit se réaliser selon des conditions techniques similaires à la RAI.

N.B. : les analyses dont le but est la détection des Ac irréguliers présents chez le malade comme l'Ac anti-K2 (Ac anti publique) sont : RAI (recherches d'agglutinines irrégulières) complétés par l'EDCL (épreuves directes des compatibilités au niveau du laboratoire) avec phénotypes étendus suivant chaque contexte ??

2) Recherches d'anticorps anti-érythrocytes. (18)

2-1-Introduction: (18)

Les Recherches des Anticorps anti-érythrocytes « RAI » est un examen de biologie nécessaire en vue du DEPISTAGE et l'IDENTIFICATION des anticorps dirigés à l'encontre des antigènes de groupes sanguins érythrocytaires différents de A et B.

Il s'agit d'une analyse fondamentale : POUR QUELS RAISONS ?

- Pour prévenir et diagnostiquer des incidents de transfusion hémolytiques : RAI est SYSTEMATIQUE avant chaque transfusion
- Dans le suivi des grossesses plus le dépistage de l'incompatibilité fœto-

maternelle (IFM).

De ce fait, le danger hémolytique à cause des incompatibilités aux Ac antiérythrocytes demeure IMPORTANT et DRAMATIQUE. Les allo-immunisations anti-érythrocytaires sont des problèmes de santé publique MAJEURS :

- Pour certains malades :
 - Pouvant subir une transfusion, en milieu médical ou bien chirurgical;
 - Polytransfusés, à cause de maladies aiguës ou bien chroniques.
- Dans un contexte extrêmement urgent.
- Lors des situations cliniques compliquées : hémopathies, transplantés.

Cependant des fois, face à l'existence de nombreux allo-anticorps parfois liés à des auto-anticorps, ou face à des situations exceptionnelles, on peut affronter un contexte d'impasse transfusionnelle.

2-2- Recherche d'Anticorps anti-Erythrocytaires : (18)

Il s'agit d'un examen biologique techniquement aisé et pourtant d'interprétation souvent compliquée, les « pièges » sont multiples et trompeurs et les situations sont nombreuses.

Le biologiste a un rôle important afin de :

- Adapter l'approche technique aux différentes situations biologiques affrontées. Ce qui nécessite forcément une excellente connaissance de l'Immuno- Hématologie ;
- Connaître les ATCD du malade, obstétricaux et transfusionnels ;

- Constituer un lien actif entre la biologie et la clinique, à travers sa collaboration avec les praticiens cliniciens ;
- Détecter les incompatibilités pouvant provoquer des accidents immunologiques hémolytiques. (17)

2-3– Quels sont les Anticorps ? : (18)

Quand on introduit un antigène immunologiquement incompatible dans le sang du receveur, on fera face à une cascade immunologique :

- Dans le cas d'un antigène T-indépendant, polysaccharidique (ABO/H, P, Le), on stimule directement les lymphocytes B et la production des Immunoglobulines M. Il s'agit d'Ac humains naturels n'ayant pas été issus des allo-immunisations mais plutôt des immunisations hétérogènes en rapport avec des crossréactivités répétitives à côté de substances réparties dans l'environnement. Ainsi, les Ac existent avant l'insertion de l'Ag et il est nécessaire de discerner les Ac naturels ABO du reste d'Ac recherchés par RAI.
- Dans le cas d'un Ag T-dépendant, de nature protéique, à savoir les Ag des systèmes, « KEL, RH, JK, DO, FY », la réaction immunitaire humorale débute dès le repérage de l'Ag par un Lymphocyte T.

Il se produit une présentation cellulaire d'Ag aux lymphocytes T CD4⁺ selon les épitopes immunogènes CMH II, engendrant des lymphocytes T activés coopérant étroitement avec les lymphocytes B et donc une synthèse d'Ac contre l'Ag natif. Mais, il existe une variabilité individuelle de l'iso-immunisation anti-érythrocytes ; une stratégie de prévention cellulaire pourrait être envisagée par la recherche de voies donnant une tolérance envers les Ag de groupe sanguin.

Chaque examen en immunohématologie nécessite le respect obligatoire des règles : prélèvement conforme au GBEA, extrait de non-conformité, automatisations et informatisations du labo d'après l'arrêté du 26/04/2002.

2-4-- Modes techniques :

2-4-1-Les techniques diverses :

Les laboratoires spécialisés en immunohématologie se sont dotés ces dernières années de techniques différentes dans le but de rechercher les anticorps irréguliers (RAI). Ces techniques ont leur propre intérêt et leurs propres limites diagnostiques.

a. Techniques en tubes :

Elle ne fait pas partie des techniques conventionnelles. On l'utilise afin de détecter les anticorps avec une température optimale de 4°C et s'agglutinant spontanément. Le sérum ou le plasma est donc en contact avec le panel de globules rouges O au niveau des tubes de verre à une température de 4°C. Puis Les tubes subissent une centrifugation ensuite une suspension par agitation douce pour pouvoir observer les éventuelles agglutinations. La technique en tubes ne sera pas utilisée car elle ne détecte que les Acs IgM. Les Ac anti-K2 représentent des Immunoglobulines G.

b. Techniques en plaque ;

Elle n'est maintenant pratiquée que par le QWALYS de Diagast. La recherche des Ac irréguliers (RAI) est effectuée sur des microplaques de même concernant la détection des Ag de groupes sanguins. Le plasma ou sérum du malade est mis en contact avec les globules rouges du panel de dépistage à l'intérieur des micro cupules. Les globules rouges du panel de dépistage

utilisées sont magnétisés suivant la méthode brevet de Diagast. A la suite d'une incubation à 37 °C, on applique un champ magnétique sur la cupule pour que les globules rouges magnétisés migrent à travers un gel jusqu'au fond de la cupule. Les parois de ces cupules comportent des anti globulines fixant les IgG potentiellement fixées sur les hématies pendant l'incubation. Ces hématies sensibilisées ne vont pas migrer jusqu'au fond de la cupule, par contre elles demeurent aux bords. Ce genre de technique identifie seulement les Ac IgG.

c. Techniques par filtration :

Elle est actuellement la plus pratiquée, qu'elle soit réalisée manuellement ou automatiquement. Elle nécessite l'exploitation d'une cassette comportant une microcupule qui surmonte une colonne de filtration contenant des micro billes avec l'anti globuline si on veut effectuer le test direct à l'anti globuline. Après mise en contact du plasma ou sérum du malade avec les globules rouges du panel de dépistage ou d'identification au niveau de la cupule, la cassette subit une incubation à 37°C, ensuite une centrifugation pendant laquelle les hématies sont guidées au fond de la colonne de filtration. Lors de cette étape de migration, les globules rouges comportant un complexe immunitaire Ag-Ac seront bloquées à travers les microbilles et ainsi, ne vont pas arriver jusqu'au fond de la colonne de filtration.

L'anti globuline utilisée est essentiellement de deux classes : un anti-IgG ou un anti-Complément ou bien poly spécifique. La recherche des différents anticorps dépend de l'anti globuline utilisée.

d. Traitement des globules rouges par les protéases :

Les protéases, de nature animale ou bien végétale (trypsine, papaïne, broméline, pronase...), libèrent des polypeptides appartenant aux glycoprotéines. Le traitement des globules rouges permet leur agglutination par les IgG en norme non agglutinants; à titre d'exemples, l'Immunoglobuline AntiD agglutine les globules rouges traités à travers les inhibiteurs enzymatiques; cette particularité n'a aucun rapport avec le démasquage de nouveaux épitopes ou déterminants antigéniques.

L'action des enzymes s'explique par le mécanisme de dégradation du potentiel zêta du système, étant donné que les fragments des polypeptides ayant été libérés comportent des molécules de l'acide sialique, responsables de la charge électrique membranaires.

e. Test de Coombs indirect :

Il révèle l'existence des anticorps spécifiques comme l'immunoglobuline fixés sur l'Ag respectif au niveau de la membrane de l'érythrocyte, si cette fixation n'a pas été révélée par agglutination directe d'érythrocytes.

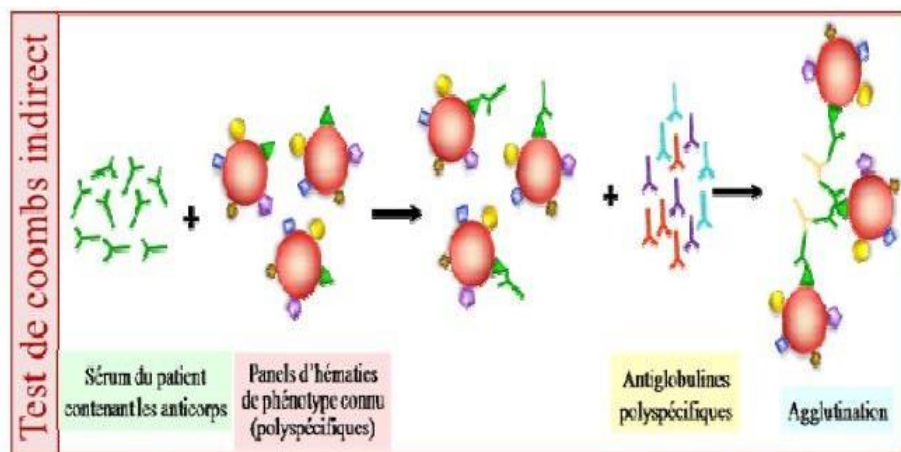


Figure 3: test de Coombs indirect

Le test de Coombs indirect peut être utilisé pour déterminer certains phénotypes des globules rouges ou pour rechercher des agglutinines sériques. Ce test se fait en deux temps :

- D'abord Fixer l'anticorps sur la surface des globules rouges en incubant la suspension globulaire avec le sérum à l'étude.
- Puis, Laver les globules rouges dans un milieu salin (afin de supprimer toute trace d'immunoglobuline du sérum susceptibles d'inhiber l'anti globuline), Le sérum anti globuline déclenche l'agglutination si réaction positive.

Une anti globuline polyvalente doit être à la fois spécifique anti- IgG et anti complément.

2-5-Les différentes étapes :

La première étape de la RAI est le **Dépistage** :

Elle consiste en la recherche d'un anticorps sérique ou bien plasmatique chez une personne. Ce type de recherche se fait sur au moins trois globules rouges-tests du groupe sanguin O ayant des particularités déterminées par la réglementation et permettant la détection des anticorps de groupes sanguin différent du système ABO.

Cette étape doit déterminer les Ac relatifs aux Ag D, C, E, e, c/Kell, Cellano/Kpb/ Jka,Jkb / Fya,Fyb/M, N, S, s, P1, Lea, Leb, Lub. La gamme de dépistage doit nécessairement être représentée par les phénotypes Rhésus qui suivent :

O- ccee O+ ccEE O+ CCee

Au cas où ce dépistage revient négatif, la RAI s'avère négative, mais, si le dépistage revient positif, il est nécessaire de procéder à une identification.

Figure 4: Dépistage dans RAI

La seconde étape est nommée **l'identification** :

Elle est effectuée au cas où l'étape de dépistage revient positive ou quand veut rechercher davantage dans le cadre d'un conflit immunologique (MHNN, Choc hémolytique post-transfusionnel). Elle est basée sur un principe similaire à celui du dépistage cependant elle se fait sur au moins 10 érythrocytes. On trouve aussi des panels de références ayant été examinés sur des systèmes de groupes sanguins qui importent plus que les panels standards, ce qui permet alors de détecter des anticorps très rares.

Le panneau d'identification est forcément de groupe sanguin O et doit contenir les Ag suivants : D, C, c, E, e, KEL, Cellano, Kpa, Kpb, Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, N, S, s, P1, Lea, Leb, Lua, Lub. Ce panel doit comporter au minimum 2 globules rouges homozygotes pour les Ag KEL, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S et s. on doit avoir deux globules rouges P1 négatif.

Ceci afin de réaliser les identifications selon les meilleures règles sécuritaires.

En fait, l'arrêté du 26/04/2002 ordonne : (18)

- La détection d'un anti-RH1 avec une concentration = 20 nanogrammes/ml ;
- Au minimum 3 GR positives portant l'antigène et 3 GR négatives non portant l'antigène afin de rendre valide la spécificité de tout anticorps.

Il est nécessaire de prendre en considération le caractère homozygote ou bien hétérozygote des érythrocytes quand on n'obtient pas cette juste correspondance, et utiliser ainsi des globules rouges informatives. (18)

L'identification est réalisée à travers le test de Coombs indirect ou test indirect à l'anti globuline, cependant on peut éventuellement la compléter par une technique dite enzymatique, en général avec des globules rouges traitées à la papaïne (Quelque anticorps ne sont détectables que par la technique enzymatique et sont sans danger selon nos autorités) Tel tout examen de biologie médicale, elle est réalisée selon des critères techniques :

- Avoir fait auparavant un phénotypage Rh-Kell du malade et du témoin autologue ;
- Au cas où c'est nécessaire, le phénotypage étendu ;
- Avoir employé suffisamment de globules rouges tests afin de valider la RAI ;
- Prendre en considération l'aspect « hétérozygote » ou bien « homozygote » des Ag immunogènes essentiels ;
- Avoir réalisé les « Contrôles Qualité Internes » dits CQI à travers des sérums contenant des Ac de titre et spécificité connus (au moins un anticorps de titre égal ou bien inférieur à quatre par rapport à une globule rouge hétérozygote).

Cela facilite la vérification de l'intégralité du processus d'analyse, de déceler toute anomalie, pour des analyses fiables et de bonne qualité. De ce fait, on pourra passer à la validation des analyses après avoir corrigé tout dysfonctionnement. (18)

On aura affaire à différentes situations biologiques (18) :

- Un Ac monospécifique est identifié.
- Un mélange des Anticorps.
- Agglutination de tous les érythrocytes test :

Tous les GR sont agglutinés (18)

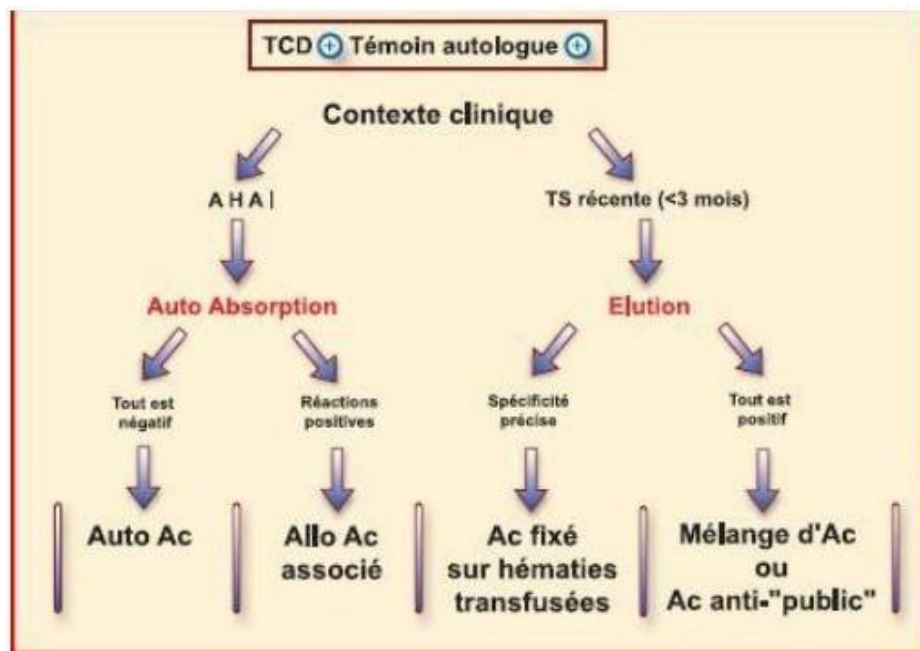


Figure 5: Tous les Globules rouges sont agglutinés. (18)

Différentes hypothèses sont probables :

- Une Auto-immunisation ;
- Un Mélange des anticorps ;
- Allo-immunisation dirigée à l'encontre d'un antigène de prévalence très élevée dit antigène « publique » : ces « anticorps anti-publique » sont susceptibles d'entraîner des accidents transfusionnels dangereux.

Il est nécessaire que le biologiste ait des données cliniques sur le malade pour ainsi les comparer avec ses antécédents biologiques en cas de malade connu.

Le « test direct à l'anti globuline » et le « témoin autologue » s'avèrent nécessaires.

- En cas de leur positivité, le diagnostic est orienté cliniquement : « Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) », contexte transfusionnel récent.

Les auto-anticorps possèdent fréquemment une spécificité « publique » qu'on ne peut identifier et sont susceptibles de masquer un allo-anticorps associé. Mais ils peuvent présenter également une spécificité étroite (anti-RH5)

- En cas de négativité, l'auto absorption facilitera la différenciation entre l'existence d'auto-anticorps par rapport à un mélange des anticorps ou bien même à un anticorps « anti-publique ».

On suspecte la présence d'un anticorps anti-publique face à une intensité d'agglutination similaire (ou bien des fois une hémolyse) sur tous les globules rouges ; Il s'agit d'anticorps éventuellement redoutables à cause d'une possibilité d'hémolyse intravasculaire.

L'identification du phénotype étendu confirmerait ceci (anti-KEL2 (Cellano), antiVEL, antiLAN...)

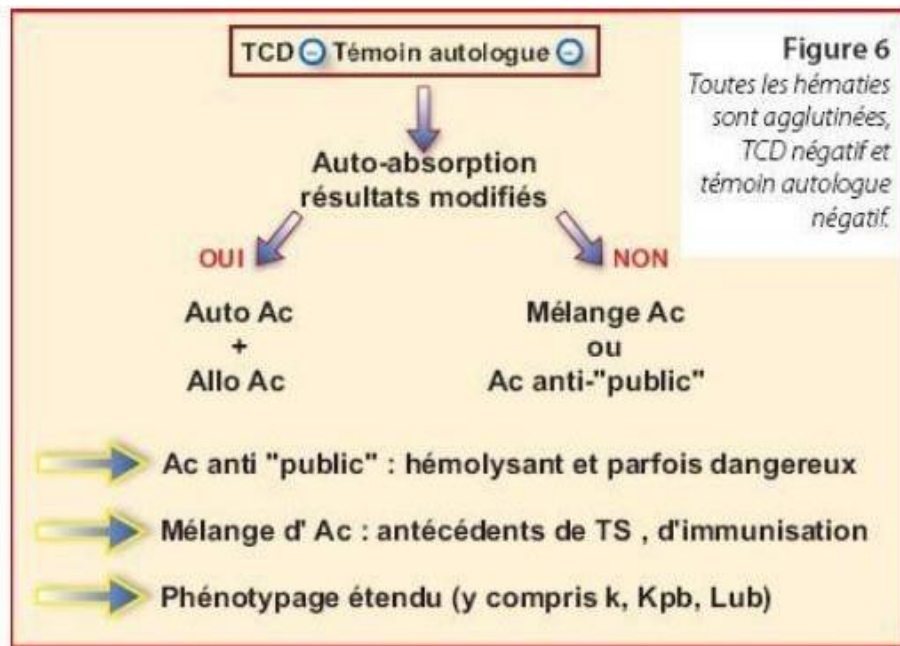


Figure VIII: Tous les GR sont agglutinés,

Test de Coombs direct négatif + témoins autologues négatifs

3) Epreuve direct de compatibilité :

Le test de compatibilité direct est une analyse supplémentaire de la RAI au niveau du laboratoire d'analyses qui est basée sur l'examen de l'échantillon appartenant au receveur par rapport aux GR de la tubulure du produit de sang à transfuser. En cas de non réactivité, cette unité est dite compatible.

Cette technique n'est utilisée que dans certaines situations pour que les transfusions des malades ne soient pas retardées lorsque ce test n'a pas intérêt. Elle est pratiquée en cas de présence d'anticorps anti-érythrocytaires dans le plasma ou sérum du malade, ou bien en cas d'indication de transfusion chez un nouveau-né victime des incompatibilités fœto-maternelles.

Les tests de Coombs directs « TCD » aussi appelé test direct à l'anti globuline « TDA » est utile, par un sérum anti-globuline humaine, pour détection d'anticorps spécifiques fixés sur les antigènes respectifs au niveau de la membrane de l'érythrocyte, si cette fixation n'a pas été révélée par des agglutinations directes des érythrocytes.

On a deux classes d'anti globuline utilisés : anti- IgG ou anti- Complément. La première classe est faite d'immunoglobulines dirigées à l'encontre du « fragment Fc » de l'IgG. Elle peut alors détecter des anticorps type IgG se fixant sur la surface des hématies testées. La deuxième (anti-complément) se compose principalement d'anti-C3d. Le fragment C3d se trouve en grand nombre et de manière relativement stable au niveau de la surface des hématies sensibilisées in vivo en cas d'activation du complément par le complexe immunitaire Anticorps-Antigène. Alors les IgM (anti-Lea), les IgG (anti-Jka et auto-anti-P) sont détectées par l'anti globuline de classe anti-complément.

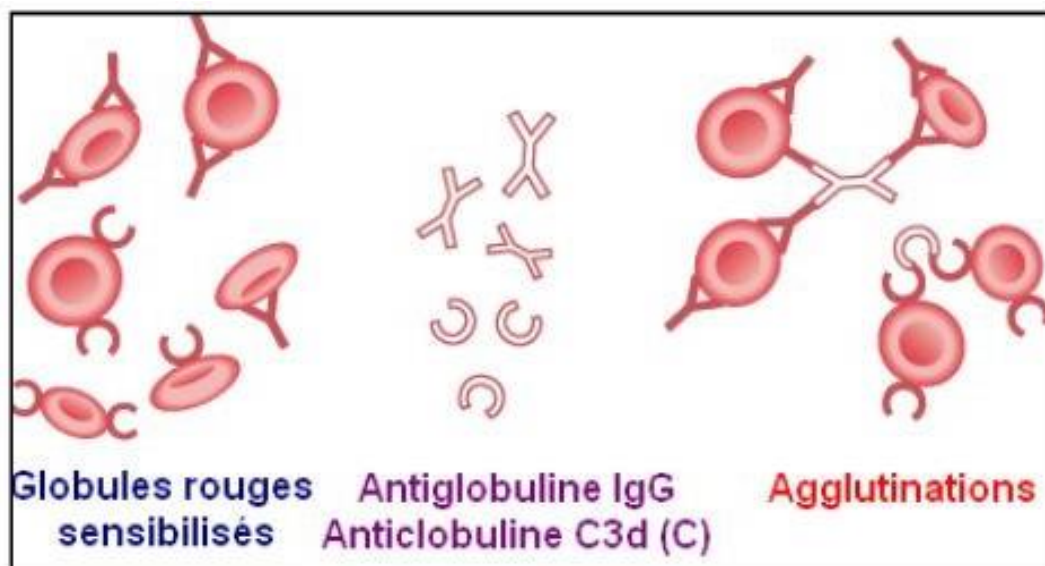


Figure 6: épreuve de compatibilité directe

3-1- Les techniques diverses :

En immuno- hématologie, les laboratoires sont dotés de deux techniques pour détecter la sensibilisation des hématies par les anticorps. Elles possèdent des seuils de détection divers.

3-1-1- Techniques en tube :

Il ne s'agit pas d'une technique conventionnelle. Elle repose sur la dilution des érythrocytes du malade en sérum physiologique et de les placer en contact avec les anti globulines anti- IgG et anti-C3d. Pour des résultats garantis, il est nécessaire d'effectuer un témoin réactif qui comporte des composants similaires aux différents réactifs (anti- IgG et anti-C3d) en dehors des Ac spécifiques. Chaque positivité du témoin réactif exclut la validation des analyses.

Exemple d'Image des résultats en tubes :



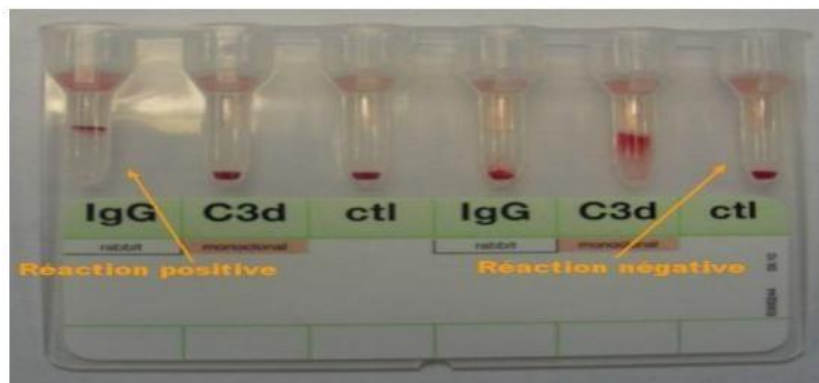
3-1-2- Technique par filtration :

Actuellement, elle reste la plus pratiquée, manuellement ou automatiquement. Elle repose sur le recours à une cassette composée d'une micro cupule qui surmonte une colonne de filtration laquelle comprend des micro billes plus l'anti globuline (type IgG ou C3d).

Les hématies du malade sont ajoutées au niveau de la micro cupule, ensuite on réalise une centrifugation de la cassette pendant laquelle les hématies sont poussées jusqu'au fond de la colonne de filtration. Lors de cette étape de migration, survient une fixation de l'anti globuline sur les GR sensibilisés et donc un blocage des hématies par les microbilles et ainsi les hématies ne vont pas migrer au fond de la colonne de filtration.

Ces colonnes se comportent soit d'une anti globuline Anti-C3d soit d'une anti globuline anti- IgG. Les cassettes comprennent aussi un témoin réactif qui doit toujours être de résultat négatif.

Exemple d'images donnés par les résultats en filtration :



3-2- TCD à IgG :

Le Test de Coombs Direct (TCD) à IgG a pour but la mise en évidence d'une sensibilisation des hématies (complexe anticorps-antigène) à travers un anticorps de classe Immunoglobuline G. il est important de déceler le complexe immun afin de dépister « la maladie hémolytique du Nouveau-né (MHNN) » lors des incompatibilités mère-fœtus (IMF) et dans un contexte compliqué de transfusion sanguine érythrocytaire.

Les immunoglobulines type G sont particulièrement importantes dans ces deux conflits immunologiques puisqu'elles peuvent avoir de graves complications. Dans la MHNN, le nouveau-né risque d'avoir des séquelles neurologiques graves suivant l'anticorps si on n'intervient pas rapidement. En domaine de transfusion, la détection d'anticorps fixés sur les hématies affirme un conflit immunologique.

Si une sensibilisation à une immunoglobuline type G est détectée, on doit préciser l'anticorps engendrant cette sensibilisation.

A cet égard, on dispose d'une technique appelée l'élution au labo d'analyse biologique.

3-3- Test de Coombs Direct au C3d :

Le TCD du genre C3d (antiC3d) permet de détecter une immunisation (donnant un complexe anticorps- antigène) des hématies à travers un anticorps type IgM ou bien IgG qui a permis une activation du complément.

Les anti globulines anti- IgG présentent un grand danger en matière de transfusion sanguine ainsi que dans les incompatibilités mère-fœtus (IMF).

Il faudra alors préciser la classe d'anticorps responsable de la sensibilisation des hématies (IgG ou bien IgM). A cet égard, le TCD est effectué également en IgG. Si le résultat est négatif, l'anticorps en cause appartient aux IgM, autrement, il s'agit d'une IgG. Si le résultat est positif en IgG et simultanément en C3d, le TCD est dit « mixte »

3-4- TCD Mixte :

Un Test direct à l'anti globuline ou TCD est considéré mixte si on obtient les réactifs IgG et C3d réagissent positivement avec les hématies du patient.

Cette réaction doublement positive renseigne sur l'apparition d'anticorps de classe IgG au niveau des antigènes des érythrocytes. Ces immunoglobulines G sont capables d'induire une activation du complément réagissant positivement avec l'anti globuline anti-complément.

L'anti- Jka constitue l'anticorps le plus incriminé dans ce type de résultat.

Les immunoglobulines type G sont particulièrement importantes dans les conflits immunologiques puisqu'elles sont responsables de complications éventuellement graves comme la maladie hémolytique du nouveau-né « MHNN ». En domaine de transfusion, la détection d'anticorps fixés sur les hématies affirme un conflit immunologique.

Si une sensibilisation à une immunoglobuline type G est détectée, on doit préciser l'anticorps engendrant cette sensibilisation.

A cet égard, on dispose d'une technique appelée auto-adsorptions dite aussi allo-adsorptions.

4. détection des Ac par élution :

4.1. l'Elution :

Elle est le processus d'extraction des anticorps fixés sur les hématies in-vivo par lavage dans un solvant. On peut effectuer l'élution suivant différentes manières (réduction du pH, température 56°C ...). Elle sert à déceler les anticorps fixés sur les globules rouges même en cas de négativité du test de Coombs direct « TCD » dit test direct à l'anti globuline « TDA »

Après élution des anticorps, on les examine par identification pour préciser les spécificités possibles de l'Ac localisé au niveau de la surface cellulaire des hématies du malade.

L'élution est utile pour le dépistage des pathologies hémolytiques auto-immunes. Elle confirme aussi si des incompatibilités fœto-maternelles sont présentes sur les hématies du nouveau-né, ou bien une immunisation des hématies en cas de transfusion.

4-2- Fixation-Elution :

Cette élution peut déceler une petite quantité d'anticorps fixés sur les hématies du patient. Elle a été établie en vue de trouver des solutions aux différents problèmes de groupages sanguins de système ABO ou bien dans la recherche d'agglutinines irrégulières.

Le terme fixation-élution consiste à fixer des anticorps au niveau de la surface des hématies in vitro avant d'effectuer l'élution.

5) Le phénotypage étendu (19)

Cet examen correspond à la détermination des antigènes érythrocytaires différents des Ag définis par les groupages sanguins ABO-RHD avec les phénotypes RHésus-KEL1.

5.1. Circonstances de réalisation :

Sans des résultats valides, le phénotypage étendu est effectué :

- De manière systématique en cas d'iso-immunisation compliquée contre les érythrocytes et suggérée, en guise de prévention, lors des transfusions répétitives. Dans ce cas, ce phénotypage recherche ces antigènes : FY1, FY2, JK1, JK2, MNS3 et éventuellement MNS4, ainsi que le reste des antigènes appartenant au système KEL.

- Afin de valider l'identification des anticorps dirigés face aux antigènes érythrocytaires différents des Ag définis grâce au groupage sanguin ABO-RHD et au phénotypage RH-KEL1, dont les réactifs sont présents sur le marché.

5-2-méthode de réalisation

Il faut utiliser un réactif particulier ainsi qu'un témoin convenable pour détecter chaque antigène et donc effectuer un phénotypage étendu pour un tel système.

La précision d'un phénotypage étendu est basée sur des exigences similaires à celles décrites dans le groupage sanguin ABO-RHD.

La validité du phénotypage étendu dépend de sa réalisation sur 2 prélèvements distincts sur la base d'une détermination pour chaque prélèvement.

Au moins deux échantillons pour chaque réactif : il faut que le premier échantillon soit négatif et que le deuxième soit exprimé « hétérozygotes ».



IV. Accident Hématologique lié À l'Anticorps anti-Kel



A- Accidents :

Les risques d'immunisations après une transfusion au niveau des systèmes de groupe sanguins en dehors du système ABO se situe entre 2% et 6%. Ainsi, Il ne faut pas minimiser ce risque devant la sévérité connue des accidents hémolytiques des anticorps à savoir l'anti-JKa ou bien les anticorps du système Rhésus et du système KELL (20)

Il est alors important de savoir les modalités d'action de ces anticorps :

Les modalités d'action des anticorps varient selon plusieurs facteurs : le titre de l'anticorps au niveau du sérum, sa classe et sous-classe, sa faculté de fixation du complément et d'autres facteurs personnels mal connus, appartenant au receveur, qui stipulent qu'un seul anticorps entraîne des réactions d'hémolyse qui diffèrent d'un individu à un autre. Ces anticorps peuvent donner, suite à leur fixation au niveau des sites antigéniques de la membrane, la fixation ainsi que l'activation des séquences des fractions du complément (comprises entre C1 et C9) et entraînent de manière directe une hémolyse des globules rouges à l'intérieur des vaisseaux sanguins (hémolyse intravasculaire). Cependant, cette fixation de l'anticorps entraîne le plus souvent une sensibilisation des globules rouges qui ont subi une phagocytose par le système phagocytaire mononucléé dit réticulo-endothélial et en particulier splénique (hémolyse extravasculaire ou intratissulaire). (2)

On peut classer ces incidents immunologiques suivant leur délai d'apparition post-transfusion sanguine (tableau11) (9).

Tableau IX: délai d'apparition des accidents immunologiques

Délai d'apparition	Immédiat	Tardif	À long termes
Accident Immunologique	-Réactions fébriles non hémolytiques -Choc hémolytique	-Hémolyses tardives -Allo-immunisations	-Allo- immunisations

Ces variations dépendent de la rapidité et l'importance de la lyse des globules rouges.

1) Choc hémolytique aigu :

Il s'agit du danger transfusionnel majeur :

1-1-Signes cliniques :

3 étapes essentielles d'évolution :(2)

1-1-1-Choc initial immédiat

Les premiers malaises peuvent être un sentiment d'inconfort, d'anxiété, des maux de tête, des lombalgies, un sentiment d'étouffement thoracique, des frissons ou une fièvre. De manière rapide, on observe un pouls très faible à peine senti et une hypotension ; des signes de saignements abondants peuvent être observés, témoins d'une « coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ». Chez un patient anesthésié, on peut observer uniquement une hypotension artérielle et des signes de saignements abondants « en nappe ». L'apparition d'au moins un signal d'alarme lors d'une transfusion sanguine dicte son arrêt immédiat.

1-1-2-Après quelque heures, l'ictère apparaît

Après une heure, les urines deviennent noires indiquant la présence de bilirubine libre plasmatique. On a une diminution du taux d'haptoglobine totalement usée, avec formation d'un complexe haptoglobine-bilirubine libre. Par ailleurs, la dégradation excessive de l'hémoglobine va engendrer après quelques heures une accentuation du taux de bilirubine non conjuguée sérique associé à un ictère franc.

1-1-3-Puis, l'insuffisance rénale s'installe

Suite à l'inefficacité d'une diurèse forcée, une Oligo-anurie progressive s'installe pendant des jours puis a lieu une anurie, selon l'intensité et la durée initiale du choc hémolytique. Les lésions du rein sont dues à une ischémie suite au collapsus cardiovasculaire et éventuellement de la Coagulation Intravasculaire Disséminée plutôt qu'une toxicité rénale directe de la bilirubine. Au stade d'insuffisance rénale, il s'avère indispensable d'avoir recours à une épuration extrarénale. Après deux à trois semaines, survient une reprise progressive de la diurèse et une guérison sans séquelles.

N.B. : Chez le patient anesthésié ou bien inconscient, on peut avoir des symptômes plus trompeurs. Ainsi, le clinicien doit savoir les rapporter à la transfusion. Parmi ces symptômes, un état de choc avec chute tensionnelle, une hémorragie en nappe du champ opératoire ou bien saignement au niveau des points d'injection, en rapport avec l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée « CIVD ». (9)

1-2- Conduite à tenir : (9)

Arrêt immédiat de toute transfusion, Maintien d'une voie d'abord, traitement de l'état de choc et réalisation des examens complémentaires diagnostiques :

- Vérification de la carte ultime de contrôle.
- Prélèvement sur deux tubes secs avec citrate de sodium pour bilan d'hémolyse.
- Envoi de la poche du « produit sanguin labile (PSL) » plus sa tubulure vers le service de transfusion sanguine pour contrôle + analyse. Il ne faut surtout pas s'en débarrasser.
- RAI à refaire à 0 et à 24h (21)

L'analyse du prélèvement de sang montre directement que le plasma est de couleur rosée et les analyses témoignent de l'hémolyse intravasculaire :

- hémoglobinémie augmentée,
- Hyperbilirubinémie à bilirubine libre,
- Effondrement de l'haptoglobine,

Les analyses systématiques en laboratoire d'immunohématologie diffèrent suivant les cas : un TCD sanguin du patient, vérification du groupage du malade et de la poche de sang éventuellement complété par une RAI sur le sang du malade et sur la poche de sang, ainsi qu'un croisement réactionnel de compatibilité entre les GR de la poche et le sérum malade. Néanmoins, Il est évident de repérer l'étiologie devant la découverte d'une incompatibilité des groupes sanguins ABO de la poche du receveur.

1-3- cause : (9)

L'étiologie la plus courante est l'incompatibilité ABO, due à une confusion de poche sanguine ou bien de patient, à un défaut soit d'identification, soit de groupage ou d'étiquetage. Exceptionnellement, la cause peut être un anticorps irrégulier de pouvoir hémolysant non détecté à défaut de réalisation d'une RAI avant la transfusion (antiD, anti-Kel, anti c, antiJka, antiFya), Plus rarement, cela peut être dû à un anticorps s'attaquant à un antigène privé non détecté malgré une RAI pré-transfusionnelle bien effectué. Ce genre d'anticorps ne peut être dépisté que par une épreuve de compatibilité pré transfusionnelle au niveau du laboratoire.

1-4- traitement : (9)

En plus de l'arrêt immédiat de toute transfusion, différents moyens : traitement du choc par remplissage vasculaire, maintien d'une bonne diurèse par l'introduction de diurétiques, lutte contre la CIVD, Reprise de l'acte transfusionnel avec respect de la compatibilité.

2) Hémolyse subaiguë (9)

Elle est causée par des anticorps responsables d'une hémolyse extravasculaire intratissulaire. Il s'agit la plupart du temps d'anticorps irréguliers ne permettant pas une activation du complément. Les symptômes sont ainsi tardifs, moins marqués et dominés par l'ictère. Le choc est absent.

3) Hémolyses tardives : (9)

Ces hémolyses tardent des jours (généralement 3 à 7 jours) voire semaines à apparaître après une transfusion d'hématies. Elles sont d'une brutalité moindre et souvent représentées par un simple ictère témoin de l'hémolyse post-

transfusion. Elles sont causées, soit par allo immunisation primaire ou par réactivation d'un anticorps préalable. Plus rarement, elles sont causées par la dégradation retardée des érythrocytes du receveur par des Ac présents dans la poche de sang injectée.

Le diagnostic biologique vise à confirmer la présence d'une hémolyse par le dosage sanguin du taux de la bilirubine et du taux d'haptoglobine, et à étudier ses propriétés immunologiques à travers un TCD. Il vise aussi à déterminer le type d'anticorps à travers une RAI voire par élution d'Ac fixé in-vivo. Cet incident est souvent sans gravité et requiert uniquement des surveillances des fonctions rénales. Par contre, il diminue la durée de vie des globules rouges transfusées et requiert en transfusion la prise de mesures de comptabilisation convenables.

4) Syndrome frisson-hyperthermie post-transfusionnel : (9)

Il s'agit de réactions fébriles non hémolytiques, se présentant typiquement par l'apparition, une heure après la transfusion, de frissons et d'une fièvre à 40°C.

Les signes sont rapidement résolutifs, même sans traitement. Les étiologies sont multiples mais difficiles à préciser.

Dans certains cas, ce syndrome est évidemment lié à une iso-immunisation anti- HLA et quelque fois anti-érythrocytaire. La reconnaissance d'une immunisation à l'encontre des protéines transfusées est plus compliquée, bien qu'elle soit parfois liée à une bonne tolérance du sang lavé (sans plasma). Enfin, l'implication des pyogènes dans le Produit Sanguin Labile transfusé, qu'ils soient endogènes tels les cytokines inflammatoires ou bien microbiens.

En plus de l'arrêt immédiat de toute transfusion en cause et le maintien d'une bonne voie d'abord, ce syndrome doit conduire à effectuer un bilan d'hémolyse, le recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et des anticorps notamment anti-HLA ; Les récurrences de ces réactions fébriles après transfusion de PSL compatibles soulève la problématique de prescrire des produits cellulaires lavés (déplasmatisés).

N.B. : il ne faut pas oublier de guetter l'apparition et l'évolution d'une autre symptomatologie pouvant évoquer un accident de nature bactérienne.

5) Inefficacité de transfusion des érythrocytes : (9)

Elle est le résultat d'une diminution de la durée de vie des globules rouges transfusés et se voit quelque fois chez les polytransfusés. Elle est la traduction d'une hémolyse subaiguë dont le maître symptôme est un sub-ictère associé à une mauvaise récupération des hématies transfusées après la transfusion. La cause immunologique n'est pas habituellement très apparente et l'association d'un hypersplénisme est souvent mentionné.

N.B. : la formes minime représente un signal alarmant de danger d'un incident transfusionnel majeur pendant une seconde transfusion :

1. Syndromes frissons-hyperthermie sont une réaction très fréquente, due à une incompatibilité leuco plaquettaire, caractérisée par une augmentation de la température d'au moins 1°C et témoin d'une hémolyse mineure.
2. Inefficacité transfusionnelle ou bien hémolyse tardive intratissulaire (extravasculaire) par réactivation d'Anticorps préexistants (receveur déjà immunisé).

B- La déclaration :

Tout personnel soignant qui découvre ou qui connaît déjà un effet indésirable qui s'est produit chez un patient transfusé doit le déclarer au responsable d'hémovigilance de l'établissement sanitaire voire à un centre de transfusion sanguine, le plutôt possible sans dépasser huit heures au maximum. On peut faire cette déclaration à travers tous les moyens de bord.

Il est indispensable de rédiger la fiche de déclaration obligatoire (*figure10*) sans tenir compte de la gravité de l'effet indésirable observé. Elle dresse un constat de l'effet indésirable observé et le degré relatif de sa responsabilité, afin de trouver son origine et permettre sa prévention.

ROYAUME DU MAROC
FORCES ARMÉES ROYALES
HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMED V
CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE

FICHE D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL TM

DATE :	N° D'ORDRE :	N° IPP :	
PRENOM :	NOM :	MLE :	GRADE :
AGE :	SEXE :	SERVICE :	LIT :
MOTIF D'HOSPITALISATION :			
NBRE GROSSESSES :			

CTS : AVANT LA TRANSFUSION : GROUPE ABO RH : PHENOTYPE : TCD : RAI : EPREUVE DE COMPATIBILITE AU CTS

SERVICE DE SOINS : CONTROLE ULTIME PRE-TRANSF

UNITES TRANSFUSEES :		
NATURE	N°	OBSERVATION

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INCIDENT : CTS : CONTROLES : GROUPE : MALADE : UNITES TRANSFUSEES : TCD : RAI : J1, J8, J15, J21 : HEMOCULTURES : HEMOSTASE : AUTRES DEGRE DE GRAVITE / EVOLUTION / CONCLUSION		
--	--	--

TM FICHE A RENSEIGNER SOIGNEUSEMENT, PUIS A ADRESSER AU CTS DE L'HMIMV

Figure X: fiches à compléter si accidents transfusionnels.

C/ Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (ifme) : (22)

Elle est la manifestation des maladies hémolytiques du nouveau-né (MHNN) et des anémies du fœtus. Souvent, Elle résulte de l'allo-immunisation à l'antigène RH1 (RHD), sans oublier l'importance de l'immunisation aux autres antigènes imposant une surveillance étroite puisqu'elle peut être pathogène aussi bien chez le fœtus que chez le nouveau-né, avec risque d'anémie grave de la 12ème semaine d'aménorrhée (en anténatal) jusqu'à trois mois après la naissance, d'ictère nucléaire par accumulation de bilirubine libre au niveau du cerveau secondaire à une hyper-hémolyse précoce dès les 1ers jours de naissance.

1/ anticorps « anti publique » et IFME :

Un receveurs dangereux appelé « publique négatif » est une personne sans antigène de prévalence élevée en plus très immunogène : on ne peut leur donner que leur propre sang ou bien les transfuser par du sang de rares personnes de phénotype strictement compatible.

Ils sont susceptibles de produire des « anticorps anti publique » classés selon 2 types : -type naturel, innés, respectif à l'antigène absent : IgM et/ou IgG: anti-Tja, anti-H...

-Ac type immuns, comme anti-KEL2, qui apparait à partir de la première transfusion ou bien grossesses incompatibles. Ces Ac sont activés à 37°, qui traversent la barrière placentaire : ainsi ils sont éventuellement dangereux pour le fœtus en présence de l'antigène qui correspond, nocifs pour la mère, le fœtus et bien sûr le nouveau-né jusqu'à l'âge de 3 mois dans le cadre d'une transfusion.

En cas de grossesse, un anticorps « anti public » présent chez la mère enceinte est susceptible de provoquer au niveau fœtal des anémies graves et quelque fois très précoces.

Les services hospitaliers en question et le centre de transfusion sanguine doivent coopérer afin d'entamer de manière rapide une enquête familiale, dans le but de déceler des donneurs de sang possibles bénévoles compatibles dans la famille (fratrie) de la mère enceinte : il est obligatoire de mentionner cette spécificité dans sa carte de groupage sanguin.

2/ Prises en charge en anténatal :

2.1. Analyses obligatoires en immuno- hématologie :

2-1-1 -Détection double des groupages sanguins ABO-RHD et des phénotypes érythrocytaires RH-KEL1.

2-1-2-Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) :

C'est l'examen de base pour le diagnostic des incompatibilités fœto-maternelles et garantit les règles de sécurité transfusionnelles en hématologie.

Le Test de Coombs indirect ou test indirect à l'anti globuline (TIA) est un examen obligatoire au laboratoire. Il est recommandé de réaliser un deuxième test enzymatique (papaine de préférence), en deux temps.

*Les 2 tests sont effectués à 37°C : Si RAI positive, on enchaîne par l'épreuve d'identification des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires sans patienter les examens prénataux ultérieurs.

2.1.3- Détection d'Ac irréguliers anti érythrocytaires :

Elle succède indispensablement à une RAI positive parce qu'elle précise la spécificité du (ou des) anticorps présent(s) et donne une définition première sur

niveau de gravité possible. A titre d'exemple : le risque d'hémolyse engendré par les Ac anti publics est limité après la naissance, et le risque d'anémie grave du fœtus est exceptionnel lors du dernier trimestre de grossesse.

Une nouvelle organisation des tests RAI, associée à des identifications, titrages et/ou dosages pondéraux, doit être réalisée jusqu'à l'accouchement maternel, en présence d'un ou plusieurs agglutinines irrégulières pouvant donner des incompatibilités fœto-maternelles.

2.1.4 Titrages et dosages pondéraux des Ac irréguliers anti érythrocytaires :

Une estimation du risque hémolytique in utero se fait par l'examen des antécédents obstétricaux ainsi que par le titrage des Ac irréguliers (TCI ou Coombs indirect sur GR-tests normales) et/ou par le dosage pondéral, faisable à partir de la douzième semaine d'aménorrhée. En général, le titre et/ou le dosage pondéral s'élèvent significativement pendant la grossesse, en cas de compatibilité antigénique chez le fœtus, mais aussi inopinément et de manière et amplitude imprévisible, ce qui impose la répétition systématique du titrage et du dosage pondéral selon des intervalles réguliers.

Sans tenir compte de sa spécificité, un anticorps irrégulier type IgG de titre dépassant la valeur 1/8 ou ayant un dosage pondéral dépassant 0,7microgrammes/ml est susceptible de provoquer des anémies fœtales.

2.2. Analyses non obligatoires en immuno- hématologie :

1- Groupages sanguins ABO-RHésus1 (RHD) et phénotypes érythrocytaires maternels : si présence d'un ou plusieurs Ac irréguliers pouvant donner des accidents liés à des incompatibilité fœto-maternelles.

2- Groupage sanguin du fœtus : lorsque l'anticorps maternel est puissant, il s'avère utile, en cas d'hétérozygotie paternelle pour l'antigène respectif, de réaliser un phénotypage des cellules du fœtus.

3/ Les prises en charge en néo-natal et en postnatal :

3/1/ Présentations cliniques :

3/1/1/ Anasarques néonatales :

Actuellement exceptionnelle : infiltration tissulaire, des séreuses et téguments. Elle est associée à une pâleur marquée avec défaillance multiviscérale ; Elle engage le pronostic vital, malgré un traitement bien conduit.

3-1-2-l'ictère hémolytique :

Apparition précoce à partir des premières heures de la naissance et devient maximal durant les 3 premiers jours de vie : il peut s'accompagner d'une hépato-splénomégalie associée à une pâleur ; Sans traitement adéquat, il risque de se compliquer d'ictère nucléaire (encéphalopathie bilirubinique), secondaire à la nécrose des neurones des noyaux gris centraux, du tronc cérébral ainsi que du cervelet, par accumulation de bilirubine libre. L'ictère nucléaire peut engager le pronostic vital ou bien engendrer des séquelles psychomotrices et sensorielles très handicapantes.

3-1-3-l'anémie hémolytique :

Cette anémie peut survenir au premier plan, plus ou moins associée à un ictère et une hépato-splénomégalie ; Dès son apparition elle s'intensifie de manière rapide, selon un délai allant de peu de jours à plusieurs semaines.

3.2. Bilans biologiques :

3.2.1-détection des incompatibilités en immunohématologie :

Tests de Coombs directs (TCD) positif, Ag cible présent et élution de l'anticorps maternel sur les globules rouges du nouveau-né positive.

3.2.2-hémogrammes :

Anémie hémolytique normochrome normocytaire régénérative : anisocytose, sphérocytose, hyperleucocytose et érythroblastose à 10^5 /microlitre.

L'hyperbilirubinémie à bilirubine libre au niveau du sang du cordon peut arriver à $170\mu\text{mol/l}$ (la normale est inférieure à $20\mu\text{mol/l}$). L'ictère nucléaire peut apparaître à partir d'un seuil de concentration égale à $340\mu\text{mol/l}$.

3.3. Surveillances et traitements :

3.3.1- Au niveau des salles d'accouchement :

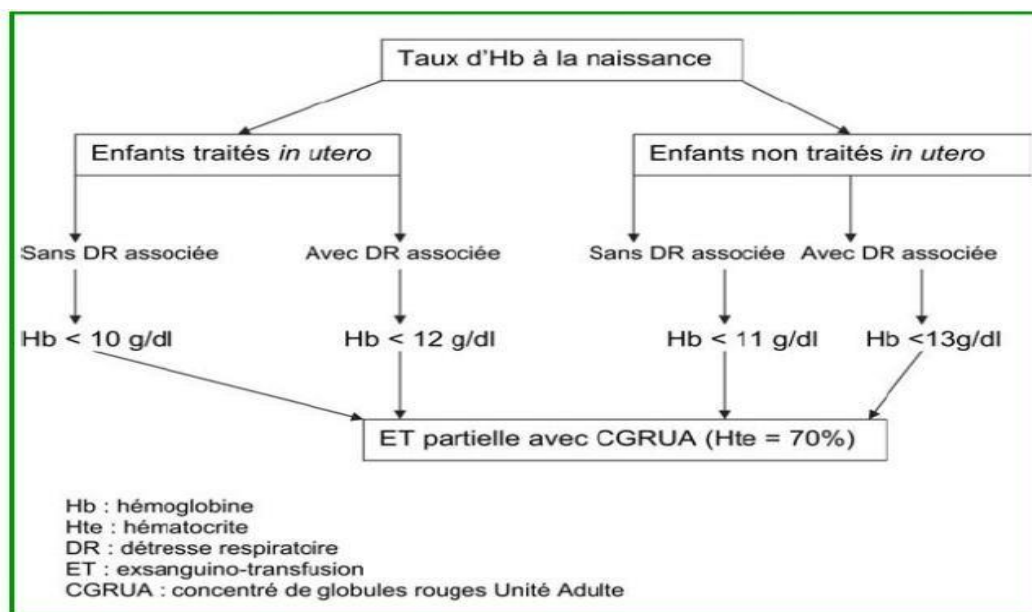


Figure XI : Organigrammes décisionnels d'ET dans les salles de naissance, suivant les taux des Hémoglobines.

3-3-2-au cours des cinq premiers jours :

Pour maintenir une bilirubinémie inférieure à 340 micromole/litre on peut recourir à une photothérapie intensive continue de 4 à 5 jours en éclairage énergétique. Ceci implique une surveillance bi-quotidienne du taux de bilirubinémie.

3-3-3- après la première semaine :

Le risque d'anémie subsiste jusqu'à l'expulsion des anticorps passifs de la mère (2 à 3 mois). Ce qui impose la réalisation d'un hémogramme chaque 2 jours (48h) pendant la première semaine, ensuite chaque 8 à 10j durant 2 à 3 mois, l'instauration d'un traitement par Folates durant un mois, d'une transfusion au cas où la valeur d'Hb se situe en dessous de 7 à 8 grammes/dl, en prenant en considération la tolérance des anémies cliniquement et le taux de réticulocytes (transfusion plus aisée si anémie arégénérative) : les réactions de glucuronoconjugaison et d'élimination de la bilirubine deviennent actives à la fin de la première semaine de vie.

L'apparition des anémies plus ou moins importantes dès le départ de la maternité constitue un réel danger ; 1 à 2 transfusions permettant de corriger cette anémie peuvent se révéler indispensables durant les deux 1ers mois.



V. Impasses transfusionnelles



A- Définition :

L'impasse transfusionnelle est une situation rare qui n'est pas exceptionnelle. Elle se définit selon ses deux risques : soit ***un état résistant (réfractaire) vis-à-vis de la transfusion des « produits sanguins labiles »*** (PSL) (soit concentrés de globules rouges « CGR » ou concentrés plaquettaires « CP ») aboutissant à une transfusion inefficace, soit ***une réaction post-transfusionnelle engageant le pronostic vital***.

Même si la cause principale est en général immunologique et doit être identifiée, Elle demeure compliquée à gérer vu que parfois l'urgence impose une identification rapide d'un donneur de sang bénévole « immunologiquement compatible » avec le receveur. Il s'agit d'une situation à risque qui impose l'engagement de tous les acteurs concernés.

Afin de gérer au mieux une situation à risque d'impasse transfusionnelle, tous les acteurs doivent intervenir : le médecin traitant du malade, et le chargé de la délivrance du ou des produits de sang labiles, et bien sûr le ou les médecins et/ou pharmaciens biologistes du laboratoire d'immunohématologie (IH) et/ou d'immunologie des plaquettes et/ou d'histocompatibilité (HLA). Sans oublier de faire appel parfois au médecin chargé du prélèvement pour solliciter et inviter un donneur ayant certains aspects immuno- hématologiques (IH), soit au niveau du centre de transfusion sanguine de référence, soit dans différents centres entrant dans le domaine de la solidarité nationale.

Vu la possibilité d'un grand nombre d'acteurs, une meilleure coopération entre « l'Etablissement Français du Sang (EFS) » – s'il est responsable de la délivrance des PSL (à défaut le responsable du dépôt de sang) et « l'Etablissement de Santé (ES) » est indispensable, raison de plus s'il s'agit

d'une situation urgente. Le fait d'anticiper les situations d'urgence à travers l'instauration de mesures adéquates permet une maîtrise et une sécurisation de cette prise en charge. (23)

B- Etude Physiopathologique :(24)

Le fait de transfuser un produit sanguin d'un donneur à un autre patient receveur implique le contact de son système immunitaire avec des antigènes inconnus. Ce genre de contact peut être responsable d'une d'immunisation de nature humorale entraînant l'apparition d'un « allo- anticorps irrégulier ».

Ce processus n'est pas automatique. Il est en effet :

- **Patient- dépendant :**

- De point de vue génétique, on a des individus qui répondent bien et d'autres mauvais répondeurs,
- Facteurs favorisant ou terrain (personne de sexe féminin, alcoolique chronique,) et facteurs défavorisant (insuffisance rénale chronique, immunodéprimés, ...);

- **Dose- dépendant :**

- La possibilité d'allo-immunisation s'élève au fur et à mesure que la quantité d'antigènes introduite.
- Cependant ce n'est pas la règle dans certaines situations transfusionnelles à savoir la transfusion à cause de l'élimination accélérée de produits sanguins immunologiquement incompatibles, Ce qui ne leur laisse pas le temps d'immuniser le malade ;

▪ **Antigène-dépendants :**

- Tous les Ag étrangers ne possèdent pas la même faculté d'immunisation du receveur, ce qui définit l'immunogénicité.
- Les Ag appartenant aux systèmes HLA, présentés par les globules blancs et thrombocytes sont les plus immunogènes,
- L'Ag RHD (RH1) a le plus puissant pouvoir immunogène parmi les antigènes des globules rouges,
- La puissante immunogénicité des Ag RHésus2 (C), RHésus3 (E), RHésus4 (c), RHésus5 (e) et KELL1 (K) donne une explication sur les stratégies de phénotypage RHESUS-KEL des individus donneurs et des receveurs et le fait d'avoir recours majoritairement au produit de sang phénotypé,
- En ce qui concerne le reste de groupe sanguin des GR, les immunogénités des Ag FY1 (Fya), JK1 (Jka) et MNS3 (S) demeure la plus importante en comparaison aux autres
- On distingue d'autres Ag ayant un pouvoir immunogène. Cependant cette immunisation ne résulte pas toujours des transfusions ; RHésus8 (Cw), LE1 (Lea), LE2 (Leb), MNS1 (M), P1, LU1 (Lua),

C/ Gestions des risques d'impasses transfusionnelles :

2 niveaux de gestion : (23)

1) Gestion globale :

Il reste primordial pour une gestion efficace du danger d'impasse transfusionnelle de connaître et respecter l'organisation et les circuits mis en

place (figure 12). Cette organisation consiste de manière idéale en une réévaluation régulière des procédures ayant été validées par le comité de d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle, sous tutelle de la CME. L'interaction du responsable de délivrance et le praticien prescripteur est vitale au sein de cette organisation. Les deux sont responsables de :

- Assurer en temps réel la circulation d'une information réelle sur les résultats des examens biologiques, les modalités thérapeutiques, l'évolution du malade... :

En effet il est obligatoire d'empêcher que les médecins responsables de délivrance et ceux chargés du conseil de transfusion (s'ils sont différents) opèrent sur les situations anciennes du malade, l'unique qui leur était déclarée, notamment si l'état du malade se dégrade ! En échange, il faut que le responsable de la délivrance informe le médecin prescripteur des produits disponibles notamment si leur préacheminement doit survenir d'autres stocks éventuellement éloignés ;

- Assurer aussi des informations continues auprès des équipes de garde (jours, nuits, week-ends) s'alternant pour s'occuper du malade (équipe de soins, responsables de délivrance, technicien du labo, biologistes et/ou médecins de garde des urgences, des services ou bien d'astreinte...).

Ces différentes équipes doivent recevoir des informations à propos de :

- L'état clinique ;
- Les résultats des analyses biologiques ;
- Les protocoles de traitement et leur efficacité ;
- Les Evolutions du malade à court terme ainsi qu'à moyen terme.

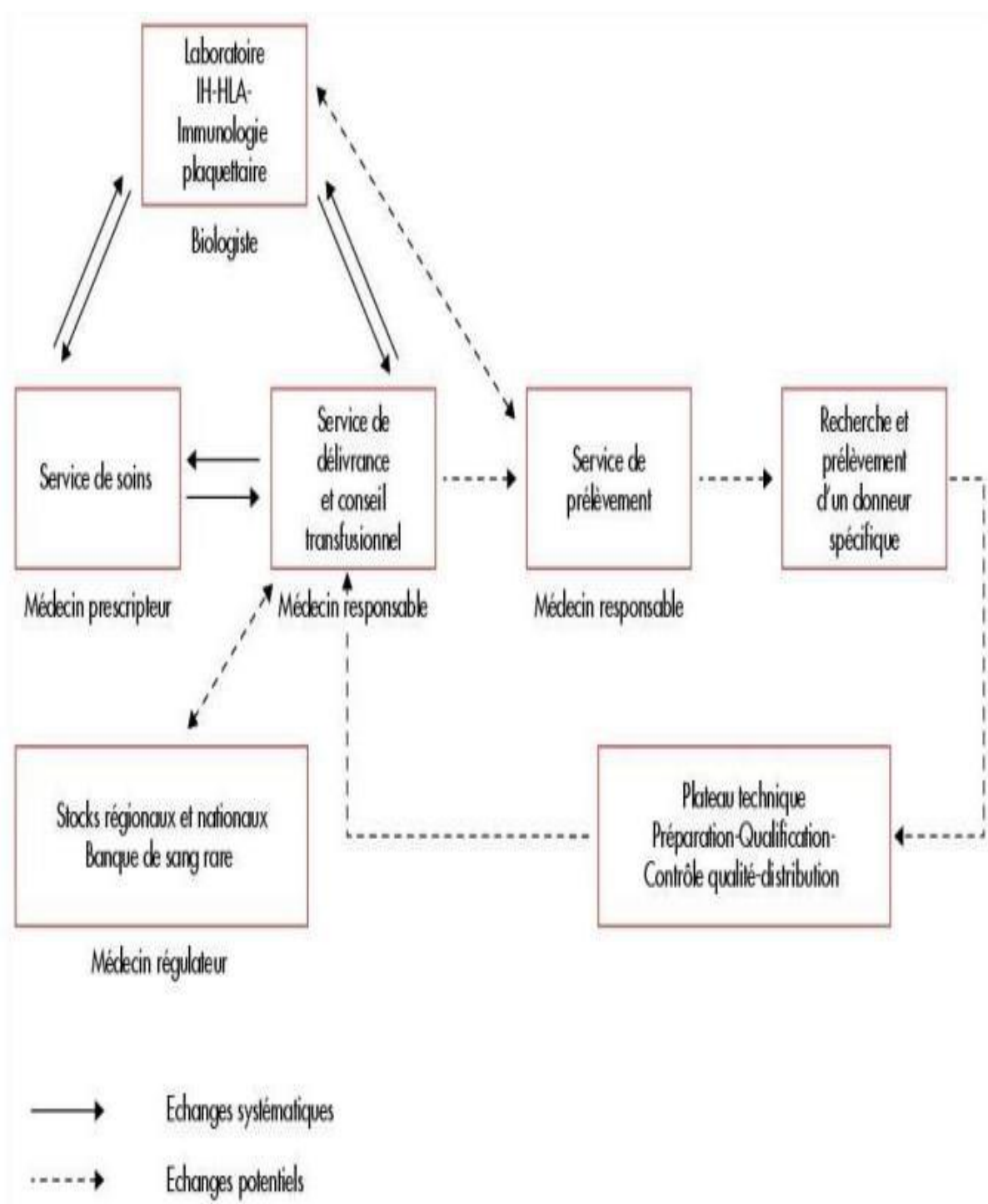


Figure XII: Organigrammes et trajets mis en place pour gérer le danger d'impasse transfusionnelle

2) Gestions spécifiques du danger d'impasse transfusionnelle :

Les gestions médicales des impasses transfusionnelles constituent le centre des gestions du risque. De manière idéale, sur la base du développement des connaissances médicales et scientifiques, le risque de cette impasse transfusionnelle peut être identifié de façon assez claire et nette et a donné lieu à un protocole spécialisé et approuvé.

La gestion spécifique du risque d'impasse transfusionnelle doit évaluer, d'une part, sa nature (réaction d'allo-immunisation complexe, état réfractaire...), et d'autre part, estimer le degré d'urgence nécessaire pour sa bonne prise en charge (A-t-on peur de l'occurrence ? ; la gestion est ainsi préventive ; ou on est déjà dans l'urgence ? ; la prise en charge est ainsi à visées curatives)

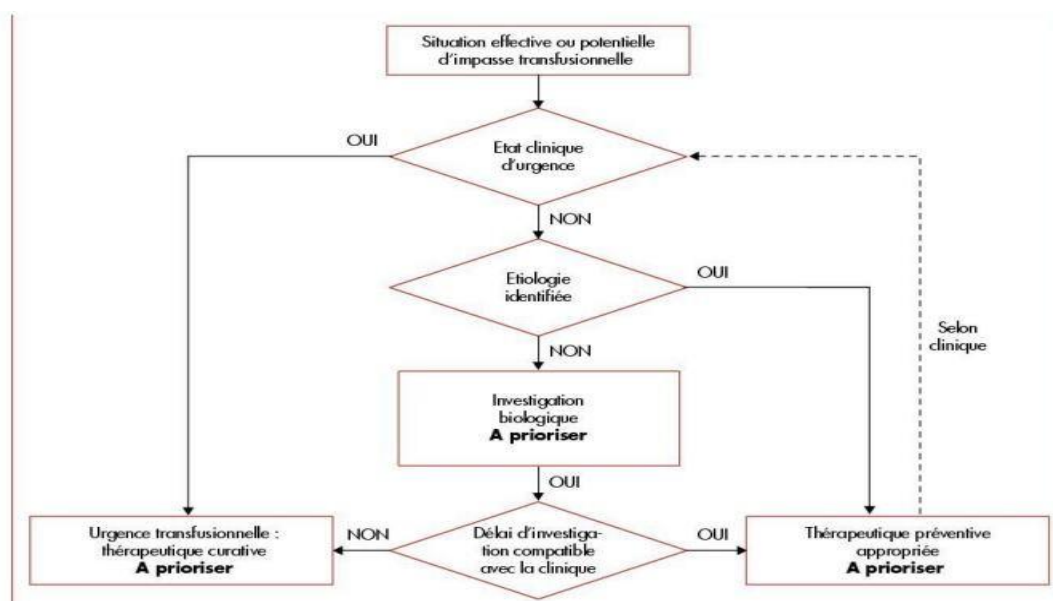


Figure XIII: Arbres décisionnels de gestion du danger des impasses transfusionnelles

Ces 2 importantes situations intéressent aussi bien les transfusions de Culots de GR que les transfusions des Culots Plaquettaires.

D/Impasses transfusionnelles liées à la transfusion de Culots GR :

Selon les recommandations à propos de la transfusion de CGR, il faut envisager 3 situations cliniques d'anémie et de risque d'impasse transfusionnelle: l'immunisation complexe, le groupe sanguin rare et en troisième lieu l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

1) Le groupe sanguin rare

Ce sont généralement des individus « public négatif » sans antigène dit « antigène publique ».

Les antigènes de prévalence élevée ou « antigènes publiques » sont présents chez la plupart des individus de la population générale, et ne sont pas présents que chez de rares personnes ou familles de personnes.

Le risque des phénotypes « public négatifs » est dû à l'apparition d'anticorps responsables d'incidents transfusionnels hémolytiques et des maladies hémolytiques du nouveau-né. Ces Ac peuvent être soit « naturel » (présent avant la transfusion : antiH ; antiP ; antiTja ; ...) soit « allo-immun » (post transfusions ou situations immunisantes comme **antiCellano** ; antiVel, ...), vu la fréquence des globules rouges présentant l'Ag respectif, on aura immédiatement des blocages transfusionnels parfois très graves (Ac anti- H des individus de groupe Bombay).

Circonstances de découverte : dans la majorité des cas au cours d'un bilan pré-transfusionnel de routine chez un individu sans antécédent transfusionnel. L'identification et le dépistage précis de ces receveurs à haut risque doivent être réalisés obligatoirement dans un laboratoire d'immunohématologie de référence.

Si l'état du malade ne constitue pas une urgence, Il faut recourir à des dispositions thérapeutiques à visée préventive (techniques diverses d'autotransfusions plus congélations de sang autologue). Il sera possible, en cas de nécessité, de demander à la banque de sang rare l'état des stocks disponibles et leur distribution potentielle, en faveur du malade donné. D'autre part, dès la détection de ces groupes sanguins rares, il est souhaitable d'explorer au niveau de la fratrie du malade en question une personne compatible (avec des caractéristiques immuno- hématologiques similaires) puis d'inciter ce donneur au don de sang pour permettre, dans un cadre anticipatoire, de contribuer à l'élaboration de la banque de sang rare.

En cas d'urgence transfusionnelle, la survenue d'un choc hémolytique aigu constitue le risque majeur (si anticorps présents). La collaboration entre le médecin prescripteur et celui chargé de la délivrance est susceptible de leur permettre une évaluation du rapport bénéfice-risque chez leur malade. Idéalement, il faut avoir recours à la banque de sang rare à condition que le délai de distribution soit compatible avec l'état clinique et la survie du malade.

1-1-Protocole transfusionnel chez un malade en situation d'impasse transfusionnelle (Anticorps « anti public » ...) :(25)

- En situation d'urgence, on peut être obligé à envisager une transfusion incompatible qui permet le rétablissement temporaire d'un taux d'Hémoglobine cependant, les anticorps détruiraient les hématies incompatibles. Cette transfusion incompatible permet de gagner du temps en attendant en cas de besoin la délivrance d'unités de sang décongelé de la « BNSPR ».

- Cette décision doit être tranchée en négociation avec les équipes de soins qui doivent connaître par coeur les dangers associés à une transfusion incompatible et prévenir le malade et sa famille d'un danger hémolytique grave.

Il est requis de ne pas sur-transfuser.

Dans le cadre d'une transfusion incompatible, une chimioprophylaxie médicamenteuse est recommandée par les équipes de soins américaines :

- Un bolus de corticothérapie (100mg IV d'hydrocortisone) 6 à 8 heures avant de transfuser puis un deuxième bolus après 24 heures ;
- Eventuellement, associer simultanément aux deux bolus 0,4g/kg d'Immunoglobulines polyvalentes (non utilisée en France)

D'autres possibilités thérapeutiques ont été recommandées selon des publications anglo-saxonnes, à savoir :

- Immunoglobulines polyvalentes 0,8g/kg en perfusion IV lente avant de transfuser (durée totale de perfusion d'environ quatre heures en raison du risque anaphylactique associé) à renouveler à J2 ;
- Joindre 500 mg de méthylprednisolone en injection à J1 et J2

La validation de ce protocole se fait avec les médecins traitants du malade pour prévenir les complications en rapport avec le surdosage aux corticoïdes.

Ces divers protocoles de prophylaxie médicamenteuse doivent être accompagnés d'une hyperhydratation avec surveillance de la diurèse.

En futur, Il est indispensable d'effectuer des explorations dans la fratrie pour déterminer de potentiels donneurs de sang compatibles afin de pouvoir congeler des Concentrés de Globules Rouges par la BNSPR.

On peut également envisager, lors de l'hospitalisation, que le malade prenne contact avec l'établissement de sang (En France EFS) en vue d'un don permettant la congélation d'unités sanguines de groupe rare, bien sûr en absence

de contre-indication de transfusion. On peut envisager des auto-transfusions dans le but d'anticiper une éventuelle chirurgie programmée. Ces différentes procédures d'autotransfusions doivent être programmées et confirmées par un médecin responsable de prélèvement appartenant à l'EFS.

Tableau X : Les situations essentielles d'impasses transfusionnelles liées aux Culots de GR

Situations d'impasse	Etiologie à prioriser	Thérapeutique appropriée à anticiper	Urgence transfusionnelle
Groupe sanguin rare	↳ Laboratoire IH ↳ référent	↳ - Techniques d'autotransfusion ↳ - Sang autologue congelé	Banque de sang rare
Immunisation complexe	↳ Laboratoire IH ↳ référent	↳ - Techniques d'autotransfusion ↳ - Sang autologue congelé	Stocks régionaux ou nationaux
Anémie hémolytique auto-immune	↳ Laboratoire IH ↳ référent	↳ - Corticothérapie ↳ - Immunoglobulines IV ↳ - Echanges plasmatiques	CGR ABO-RH1 et phénotype RH-KEL1 compatibles

2/ immunisations complexes :

Souvent, c'est une allo-immunisation anti-érythrocytaire (intéressant de nombreux anticorps dits irréguliers) éventuellement associée à une allo-immunisation de type anti-HLA ou antiplaquettaire (même si elle cause rarement un risque d'inefficacité de transfusion de CGR, excepté les anticorps anti-Bg qui sont très rares).

Généralement c'est un individu ayant reçu des séries successives de transfusion qui produit un premier, ensuite un deuxième, puis un troisième voire plusieurs anticorps dirigés contre les GR, ce qui rend difficile la sélection de Concentrés de GR compatibles éventuellement disponibles.

Circonstance de découverte : Dans la majorité des cas à l'occasion de la

surveillance immuno- hématologique d'un malade polytransfusé. Dans ce cas, il faut obligatoirement effectuer une identification et un dépistage précis de ces receveurs au sein d'un laboratoire agréé (de référence) en immunohématologie.

Si l'état du malade ne constitue pas une urgence transfusionnelle, on va prioriser le recours à des mesures thérapeutiques préventives (association de techniques diverses d'autotransfusion, congélation de sang autologue). Il sera possible, en cas de nécessité, d'effectuer des recherches dans les fichiers des donneurs bénévoles des personnes avec un phénotype éventuellement compatible avec les anticorps du receveur. Ces donneurs potentiels doivent en plus subir des explorations immuno- hématologiques plus poussées pour améliorer leur sélection.

En cas d'urgence transfusionnelle, il s'avère obligatoire de recourir à des stocks régionaux voire même nationaux. Dans ce cas, il faut également évaluer le rapport bénéfices-risques par le médecin prescripteur en concertation avec le responsable de la délivrance. Les Concentrés de GR choisis vont être compatibilisés seulement si le délai nécessaire à leur obtention l'autorise.

3) L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) : maladie auto-immune

C'est une anémie due à une hyper-dégradation des GR (hyper-hémolyse) engendrée par des Auto-Ac dirigés contre ses propres Ag ou bien contre une membrane cellulaire modifiée des GR du malade. On ne connaît pas complètement son mécanisme.

Les Ag ciblés par les auto-anticorps anti-érythrocytes représentent le plus souvent des antigènes de prévalence élevée, c'est-à-dire se trouvant chez la majorité des donneurs. Ce qui diminue souvent l'efficacité de transfusion dans les AHAI.

Circonstance de découverte : soit clinique (syndrome anémique avec parfois un ictère et une splénomégalie) soit biologique (hémolyse biologique).

Les prélèvements biologiques seront acheminés vers le laboratoire de référence en IH pour rechercher l'auto-Ac et sa spécificité par un TCD en plus de l'élution. De plus, on peut réaliser une adsorption de l'auto-anticorps en vue de la détection et l'identification d'un éventuel allo-anticorps masqué (danger d'accident hémolytique aigu). Les modalités d'adsorption, dépendant des antécédents transfusionnels ou bien obstétricaux du malade, sont compliquées et imposent un délai de réponse très long, malheureusement irréductible.

Si l'état du malade ne constitue pas une urgence transfusionnelle, on préfère recourir au traitement adéquat (corticothérapie, Ig intraveineuses, plasmaphérèse...).

En cas d'urgence transfusionnelle, le fait de recourir à des Concentrés de GR allo-compatibles dans les groupes ABO-RHD/ RH-Kel1 permet de franchir un cap. Le fait de comptabiliser les CGR s'avère inutile (la détection d'un CGR compatible – devenue très compliquée à cause d'auto- anticorps croisant avec plusieurs marqueurs de surface des érythrocytes – ne peut que ralentir les délivrances).

E/ Situations d'impasses transfusionnelles pour les CP :

Au nombre de 3 : thrombopénie du nouveau-né par allo-immunisation maternofoetale, immunisation complexe et enfin le purpura thrombopénique immunologique auto-immun).

1) La thrombopénie du nouveau-né par allo-immunisation maternofoetale

Il s'agit d'une situation pas très rare (presque 1 sur 1000 à 2000 grossesses, cependant pas toujours dangereuse pour le nouveau-né) ; Son diagnostic est Clinico- biologique. Face au danger imminent de saignements intracrâniens dans 20 % des thrombopénies graves – dangereux chez le nouveau-né – il est indispensable d'agir de façon rapide et instaurer une thérapeutique. Souvent, la maman a produit un anticorps dirigé contre un allèle antigénique courant HPA, qui n'est pas présent chez elle mais présent chez le fœtus et véhiculé par le père par transmission mendélienne : l'anti-HPA1a représente l'anticorps le plus souvent en cause (75 %) , cependant d'autres complexes Ag-Ac sont susceptibles d'être incriminés, ainsi il serait irréfléchi de se contenter seulement de l'antigène HPA1a ; d'autres éventuels anticorps anti-HLA et HPA peuvent coexister mais on doit y penser.

Circonstance de découverte : fréquemment de découverte biologique : thrombopénie importante et profonde depuis la naissance, induisant jusqu'à une souffrance du fœtus.

La coopération entre le médecin prescripteur et celui responsable de la délivrance permet de l'anticiper surtout par l'anamnèse (recherche d'antécédents pendant des grossesses antérieures).

Les prélèvements biologiques vont être acheminés au laboratoire de référence en immunologie des plaquettes et/ou HLA. En dehors de situation aigue, il faut réaliser une enquête familiale, surtout afin de génotyper les parents au niveau du système de plaquettes concerné non seulement dans le but d'une bonne compréhension de la situation mais également dans un but d'anticipation d'éventuels risques lors des grossesses ultérieures. En effet, la connaissance et le suivi de certaines circonstances permettent une anticipation de tout risque ultérieur.

Si l'état du malade ne constitue pas une urgence transfusionnelle, on préfère recourir au traitement adéquat à savoir le prélèvement chaque fois que c'est permis d'un « concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) » originaire de la mère, ou bien, à défaut, un CPA provenant d'un donneur allo-compatible ; on adjoint une thérapeutique par Ig IV dans le but de stopper la fixation des anticorps de la mère sur les Ag des thrombocytes du nouveau-né ; le prélèvement du CPA mère est prévu au préalable : il va être effectué si l'état maternel l'autorise (après l'accouchement et jamais avant); on va qualifier de manière immédiate ce prélèvement suivant les bonnes conduites relatives à la transfusion puis on va réaliser une déplasmatisation obligatoire des plaquettes (afin de se débarrasser des Ac nocifs) ainsi que leur irradiation (afin de faire face à une réaction de greffon contre l'hôte) ; le CPA va subir un fractionnement et une conservation lors des 5 jours de vie du produit en vue d'une possible seconde transfusion.

En cas d'urgence transfusionnelle, si le nombre de plaquettes du nouveau-né est inférieur ou égal à 30 g/L lors des premières 24 heures) et/ou des signes de saignements, pour traiter on associe des Ig IV (d'intérêt discuté) et notamment des CP disponibles immédiatement utilisés,

Spécialement une portion de « mélange de concentrés plaquettaires standard (MCPS) » de groupe similaire ou bien compatible avec le nouveau-né, CMV négatif et bien sûr irradié.

Même si, au sens strict, cette situation ne constitue pas une impasse transfusionnelle parce qu'elle peut être facilement corrigée par le PSL convenable de sorte qu'elle ne gêne plus l'avenir du nouveau-né, car il dégrade de façon complète les anticorps maternels présent dans sa circulation en quelque semaines. En raison de la délicatesse de sa gestion dans les « situations d'urgence » et de la persistance de genres de circuits et de coordination similaires aux vraies situations de blocages ou d'inefficacités transfusionnelles.

Tableau XI : Situations d'impasses transfusionnelles pour les Culots Plaquettaires

Situations d'impasse	Etiologie à prioriser	Thérapeutique appropriée à anticiper	Urgence transfusionnelle
Thrombopénie néonatale par allo-immunisation materno-foetale	◦ Laboratoire HLA ◦ et/ou d'immunologie plaquettaire référent	CPA d'origine maternelle (irradié, déplasmatisé) ou issu de donneur compatible (irradié)	◦ Immunoglobulines IV ◦ + ◦ MCPS ABO-RH1 identique ou compatible CMV négatif irradié
Immunisation complexe	◦ Laboratoire HLA ◦ et/ou d'immunologie plaquettaire référent	Donneurs HLA identique ou compatible et CPA compatibilisé	MCPS ABO-RH1 identique ou compatible
Purpura thrombopénique auto-immun	◦ Laboratoire HLA ◦ et/ou d'immunologie plaquettaire référent	◦ - Corticothérapie ◦ - Immunoglobulines IV	◦ Immunoglobulines IV ◦ + ◦ MCPS ABO-RH1 identique ou compatible

2) Immunisation complexe :

C'est une immunisation intéressant souvent le système HLA. Elle est de diagnostic biologique.

Circonstance de découverte : Généralement, c'est un polytransfusé dont les transfusions de CP devient de moins en moins efficaces. Un état réfractaire est évoqué quand le rendement transfusionnel des plaquettes (RTP) devient inefficace (c'est-à-dire inférieur à 20 % une heure ou bien 24 heures suivant 2 transfusions successives). Les échantillons biologiques doivent être acheminés vers le laboratoire de référence en immunologie plaquettaire (et/ou HLA).

En dehors d'une urgence transfusionnelle (pas de saignement actif et nombre de plaquettes supérieur à la valeur normale), l'identification des anticorps anti-HLA facilite la sélection de donneurs de plaquettes HLA compatible ou identique, archivés au niveau du fichier de donneurs réguliers de CPA et/ou candidats au don de moelle osseuse, puis de réaliser des épreuves de compatibilité entre lymphocytes du (ou des) donneur(s) et le sérum du malade. En effet, Plusieurs centres ont mis en vigueur des arbres décisionnels, à savoir « Agences françaises de sécurités sanitaires des produits sanitaires (www.afssaps.sante.fr) ».

En cas de situation d'urgence transfusionnelle (saignement hémorragique) : il faut donner des MCPS ABO-RHésusD similaires ou bien compatibles.

3/ Les Purpura thrombopéniques auto-immuns (PTAI) idiopathiques (PTI) :

C'est une dégradation au niveau périphérique des thrombocytes circulants à travers un mécanisme auto-immun. Sa découverte est clinique et biologique en même temps.

Les prélèvements biologiques doivent être acheminés vers le laboratoire de référence en immunologie plaquettaire et/ou HLA.

En dehors de toute urgence transfusionnelle, on doit administrer le traitement adéquat : corticoïdes avec ou sans Immunoglobines Intraveineuses.

En cas d'urgence transfusionnelle (hémorragie grave) en dépit d'un traitement adapté courant, Il est indispensable de recourir à des transfusions de plaquettes notamment par des MCPS ABO-RHD identiques ou bien compatibles associés à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses.

Au total, la gestion du risque d'impasse transfusionnelle est à la fois globale et spécifique :

1) Gestion globale à travers :

- Un Respect parfait des circuits courants : le duo « médecin prescripteur-médecin responsable de la délivrance » est la pierre angulaire de cette organisation ;
- Une Circulation continue de données factuelles et directes (en temps réel) s'avère essentielle ;
- Travail par équipes (EFS et à défaut dépôt et ES) et élaboration commune (avec le CSTH) de protocoles écrits, partagés, connus... ;

- Une confiance capitale : être à l'écoute et ouvert aux différents avis et aux expériences des divers intervenants ; on met l'accent sur le rôle spécial du « conseil transfusionnel »

2) Gestion spécifique à travers :

- Le bannissement de n'importe quelle « exigence particulière », individuelle ou bien non documentée, court-circuitant les informations et leur organisation, risquant une déstabilisation des stocks PSL, et enfin enlevant la responsabilité de certains intervenants de la chaîne provoquant un grand risque de bavures ou erreurs ;
- La prise en considération et le respect des recommandations en la matière ; des points de vue des différentes sociétés savantes ainsi que les conférences de consensus.
- L'élaboration de protocoles consacrés à ces circonstances rares, nécessaires pour anticiper et bien gérer ces situations.

F- Modalités de prise en charge (3) :

Pour une bonne gestion, on a recours à deux dispositifs superposés en Europe, à part les pays sans système de prise en charge particulier : ***les fichiers des individus et les banques de sang rare congelé.***

1/ fichier des individus :

1.1. Fichiers nationaux d'individus avec phénotypes érythrocytaires rares :

Plusieurs pays disposent de fichiers informatiques centralisés contenant les donneurs de sang ayant des phénotypes érythrocytaires rares.

La France demeure peut-être le seul pays du monde à avoir un fichier ralliant en même temps receveurs et donneurs ayant un phénotype érythrocytaire rare. Ce qui motive cette décision est le fait que n'importe quel donneur sera d'une manière inévitable un patient un jour et que parmi ces patients, certains sont susceptibles d'être d'éventuels donneurs. Ce fichier est géré conjointement par « l'institut national de transfusion sanguine (INTS/CNRGS) » et « l'Etablissement Français du Sang (EFS Ile-de-France) », soutenus par 18 centres régionaux référents « sang rare » jouant un rôle dans la prise en charge et la surveillance des donneurs présentant un phénotype érythrocytaire rare. Le CNRGS fait parvenir pour toute personne enregistrée (patient ou bien donneur) à travers le prescripteur un document personnel propre certifiant la possession d'un génotype et/ou phénotype érythrocytaire rare. Ceci constitue un élément essentiel à la sécurité transfusionnelle des individus en question, particulièrement dans le cas de changement de leur domicile. On trouve sur le recto du document des coordonnées du « CNRGS » incluant des numéros de téléphone joignables 24h/24.

Au niveau du verso du document, on trouve le correspondant médical et son identité complète, le genre du phénotype et/ou génotype érythrocytaire rare et la totalité des données immuno- hématologiques à disposition lors de la composition du document en question.

Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins
Phénotypes et/ou Génotypes érythrocytaires rares
 (document personnel)

Nom: **D**
 Née: **G**
 Prénom: **S**
 Sexe: **F**

Date de naissance **1973**

Lieu de naissance

Adresse personnelle
 7,Bd

GROUPE ABO: -1,-2,-3 (O)

Phénotype : KEL:-4

Anticorps:
Anti-KEL4,-RH3

Correspondant
 Docteur C

Phénotype érythrocytaire

RH					KEL			FY		JK		LE	
1	2	3	4	5	8	1	2	3	4	1	2	1	2
+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+

MNS				P	LU		DO		YT		CO		XG
1	2	3	4	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1
+	+												

Génotype

Document établi le : 2007/08/01 à 10:49

Figure 7: Verso du document personnel délivré par le CNRGS aux individus ayant un phénotype et/ou génotype érythrocytaire rare.

De côté médico-légal, Il s'avère important de mentionner que ce document ne remplace pas la carte classique de groupe sanguin. Une lettre détaillée contenant différentes recommandations est aussi jointe à l'expédition de façon systématique (figure15). Le sujet doit de façon systématique fournir les documents du « CNRGS » avant d'envisager toute hospitalisation. Une copie de la totalité de ces documents est expédiée aux référents « sang rare » régionaux en question.

Paris, le 2 janvier 2008

Madame,

Vous présentez **un phénotype et/ou un génotype érythrocytaire (groupe sanguin) rare** de type :

KEL:-4

Il existe dans votre sérum l'anticorps correspondant. Il s'agit d'un caractère transmis génétiquement sans conséquence pathologique. Il impose cependant des précautions particulières en cas de transfusion (ou de grossesse) : celles-ci impliquent l'utilisation de votre propre sang ou de celui de donneurs présentant le même phénotype érythrocytaire rare. L'ensemble de ces sujets et des unités de sang congelé correspondantes sont répertoriés au Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins. Il importe donc, afin que nous puissions assurer votre sécurité transfusionnelle et celle des sujets présentant le même phénotype érythrocytaire rare :

- **De mettre en place un programme de congélation d'unités de votre sang.**
- De nous prévenir le plus rapidement possible, de tout problème médical, obstétrical ou chirurgical pouvant justifier des transfusions.
- De **prévenir, en cas d'hospitalisation, le personnel médical** susceptible de vous prendre en charge (médecin anesthésiste par exemple) **en présentant ces documents.**
- De rechercher dans votre **fratrie** (frères et sœurs) d'éventuels sujets présentant le même phénotype érythrocytaire rare.
- De nous communiquer le plus rapidement possible, tout changement d'état civil et de coordonnées (adresse ; n° de téléphone personnel et professionnel).

Nous vous adressons un **document personnel** portant mention de l'ensemble de ces données, **à conserver sur vous en permanence.** En cas de mentions erronées ou discordantes par rapport à d'autres documents nous vous serions reconnaissants de bien vouloir nous renvoyer ce document corrigé afin que nous puissions en éditer un nouveau.

Nous sommes à votre disposition pour toute précision ou renseignement complémentaire dont vous souhaiteriez disposer.

Figure XV: Exemple des courriers adressés par le CNRGS aux individus ayant des phénotypes et/ou génotypes érythrocytaires rares.

1.2. Fichiers internationaux des donneurs avec phénotypes érythrocytaires rares :

On trouve peu d'exemples comme le fichier de donneur appelé « International Rare Donor Panel ou IDP » régi par « l'International Blood Group Reference Laboratory (IBGRL) » se trouvant dans la ville de Bristol en Angleterre sous le patronage de « l'International Society of Blood Transfusion (ISBT) ». Ce fichier international est accessible par internet à travers un mot de passe d'accès personnel. Il comporte de nombreux donneurs de pays divers, à savoir le Royaume-Uni, les USA, Japon, la New Zealand, l'Australie, ... Il vise à déterminer rapidement des donneurs hémocompatibles si besoin, cependant il existe un délai relativement important de disponibilité des produits (2 voire 3 jrs environ). Des fois, on peut rencontrer des difficultés de cadre médicolégal, puisque les critères biologiques du don varient selon les pays.

2/ Banques de sang rares :

2.1. BSR locorégionales ;

2.2. BSR nationale réglementaire ;

A savoir la « banque nationale de sang de phénotype rare (BNSPR-EFS Ile-de-France/site de Créteil) » située en France.

2.3. BSR internationale ;

Comme la « BSR européenne » qui est située à la ville d'Amsterdam en Pays-Bas, financée par le conseil européen, et qui compte des centaines d'unités congelées de sang.



VI- Alternatives thérapeutiques (26) (27)



Les modalités alternatives de la transfusion sanguine réunissent quelques moyens thérapeutiques afin de prévenir ou de limiter la transfusion de sang homologue. Ces moyens comprennent ***la Transfusion Autologue Programmée, l'EPO (érythropoïétine), les hémodilutions aiguës normovolémiques, les récupérations préopératoires et postopératoires, La Supplémentation en Fer, et enfin les transporteurs d'oxygène.*** La majorité de ces moyens ont prouvé leur efficacité.

De nos jours, on considère que les indications portent sur la définition la plus exacte des besoins transfusionnels des individus.

A/ Chirurgies : Les Transfusions autologues programmées :

On dit souvent que « Le meilleur sang pour le malade est son propre sang »

1) Définitions :

Il s'agit de transfuser le patient, en per opératoire et en postopératoire de son propre sang qu'on a prélevé au niveau du site transfusionnel des semaines avant l'opération.

2/ Techniques :

Tableau 13: technique de la TAP

Prélèvements séquentiels	-un prélèvement par semaine (le plus souvent) -dernier prélèvement remonte à 72heurs ou plus avant l'intervention chirurgicale. -séparation du sang total en CGR (durée de conservation : 35-42 jours en solution adénine) et PFC. -technique des « sauts de grenouille » possible si plus de 4-5 unités. -même contrôles que pour le don homologue (sérologie, transaminases).
Prélèvement par érythrocytaphérèse	-un seul prélèvement de 2à3 unités de CGR environ 3 semaines avant l'intervention. -prélèvement sélectif de globules rouges sur un séparateur de cellules avec restitution simultanée du plasma et de la couche leucoplaquettaire au patient. -compensation volémique de globules rouges prélevés par un substitut colloïdal.

3) Efficacité :

La capacité de la TAP à limiter la transfusion de sang homologue dépend de la quantité de GR générées par le malade.

Souvent, les patients vont arriver à l'intervention chirurgicale avec une réserve de sang autologue entre 2 et 4 unités, et un taux d'hémoglobine, qui n'est diminué que de 1 à 2 grammes/dl en comparaison avec les valeurs avant la TAP. L'efficacité de la TAP et sa capacité de réduire l'exposition à la transfusion de sang homologue sont validés à travers des études prospectives randomisées, mais peu nombreuses.

4) Inconvénient :

- Réactions vagales anormales (bradycardie, hypotension, nausées)
- Les individus ayant passé un programme de TAP présentent un taux d'hémoglobine pré-opératoire plus faible que les individus n'ayant pas passé le dit programme.
- Le délai relatif à la TAP est susceptible de retarder l'intervention chirurgicale.
- Le coût de la TAP reste important et élevé.

5) Contre-indications à la TAP :

Tableau XII: contre-indication liées au patient

Exposant à un risque pour le malade	-Hb inférieur à 11 g/dl (13 g/dl pour érythrocytaphérèse) ou Ht inférieur à 33% (contre indication à la mise en route ou à la poursuite du programme) -maladie infectieuse évolutive (urinaire, dentaire ou autre...) -malade porteurs de sonde urinaire à demeure -cardiopathie incluant : angor instable, crise angineuse dans les 8 jours précédents, rétrécissement aortique serré, cardiopathie cyanogène. -artériopathie cérébrale occlusive sévère.
Exposant à un risque pour la collectivité	-sujets porteurs de marqueurs viraux directs
Refus du malade	-Raison personnelles -raison religieuse (témoin de Jéhovah)

6/ TAP et Erythropoïétine :

La Transfusion Autologue Programmée a été évaluée par plusieurs recherches dont certaines ont suivies une méthodologie adéquate, montrant ainsi l'efficacité de la TAP en matière de diminution de l'utilisation de la transfusion de sang homologue. Une TAP requiert un délai allant de 2 jusqu'à 5 semaines afin d'extraire 2 voire 4 CGR. Les premières études intéressant le babouin ont prouvé que l'EPO permettait la collection de dix unités de sang autologue durant un intervalle de 5 semaines.

Goodnough et al, ont démontré qu'il est possible d'accroître la quantité d'unités prélevées chez des malades candidats d'une chirurgie orthopédique programmée, uniquement 5% des malades traités par rapport à 30% des malades placebo ne pouvaient pas effectuer 4 dons au minimum.

Néanmoins, puisque les besoins transfusionnels sont en général satisfaits par 3 unités, l'écart n'a pas eu d'effet sur le nombre de malades exposés à la transfusion de sang homologue. Ainsi, il se peut que l'apport d'EPO soit efficace chez les patients avec des besoins transfusionnels très hauts ou victimes d'anémie modérée bien avant l'intégration dans le protocole de la TAP.

Ainsi, l'anémie en préopératoire est le principal élément exposant à la transfusion de sang homologue chez les patients programmés pour chirurgie orthopédique. Une première évaluation a été faite par Mercuriali et al intéressant 50 femmes avec anémie modérée et candidate à une prothèse totale de hanche. Les patientes traitées par l'EPO ont pu produire une quantité plus importante de sang autologue tout en recevant moins de CGR de sang homologue. Le traitement par fer était un facteur principal dans cette étude. Notamment,

L'injection intraveineuse de fer qui s'est révélée être indispensable à la réussite de la thérapeutique par EPO. Diverses études ont démontré que l'élévation de l'hématocrite engendrée par l'EPO est directement en rapport avec la ferritinémie, soutenant l'importance de la supplémentation martiale (en fer) chez les patients avec anémie modérée et intégrés au niveau d'un programme de Transfusion TAP.

Les premières déductions de Mercuriali ont été appuyées par Price et al : au sein des patients nécessitant des chirurgies en orthopédie et développant des anémies modérées ; La collection du sang autologue a été accentuée de façon significative pour les patients traités par l'EPO. La transfusion de sang homologue fut indispensable au sein de 13 % de patients placebo et uniquement au sein de 20 % de patients traités ; La baisse logistique a soutenu que la thérapeutique par l'EPO était d'après les statistiques l'élément le plus capital pour limiter les expositions aux transfusions de sang homologue.

Pour conclure, l'EPO favorise l'augmentation du nombre de dons sanguins autologues et la diminution des transfusions de sang homologue. Ce qui a permis la validation de l'indication de l'EPO au niveau de la TAP. La supplémentation en fer (martial) demeure un élément important fournissant à l'érythropoïèse un apport en fer suffisamment important pour permettre une production optimale d'érythrocytes dans ces circonstances de stimulation, et ainsi, une réduction de la posologie de l'EPO.

Il reste à savoir que l'EPO est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique.

B- Urgence :

En situation d'urgence, la transfusion de sang autologue demeure restreinte par le fait de récupérer le sang perdu dans les lésions des vaisseaux spontanées ou bien provoquées, et écoulé au niveau d'une cavité naturelle du corps (plèvre ou bien péritoine), ce qui permet de réduire les dangers liés à la transfusion de sang homologue transfusion de sang autologue en per opératoire :

Les difficultés au niveau logistique de la TAP ont suscité l'intérêt pour les procédures de transfusion de sang autologue en per opératoire.

1/ Transfusions autologues après hémodilutions normovolémiques intentionnelles préopératoires (HDNI)

1.1. définitions :

L'HDNI est le fait de soustraire délibérément le sang total juste avant l'opération chirurgicale, associée à l'administration en même temps de cristalloïdes de manière à maintenir une volémie constante voire même augmentée. Le processus à travers lequel cette HDNI permettrait la réduction des expositions aux transfusions homologues consisterait en une réduction de la perte des hématies, le sang écoulé pendant l'opération présentant un Hématocrite plus faible.

1.2. techniques :

la HDNI se fait en bloc opératoire, chez un patient sous anesthésie. D'autres préfèrent la réaliser la veille, ou bien juste avant l'anesthésie, afin d'éviter la réinjection des agents anesthésiques et des curarisants associés à la ré administration du sang récupéré, Les prélèvements par érythrocytaphérèses sont réalisés généralement dans les 2 jours voire 3 jours précédant l'opération. Si on

associe une anesthésie locorégionale rachidienne à une anesthésie générale, on ne doit réaliser l'HDNI qu'après stabilisation de l'état hémodynamique. On prélève le sang total par gravité à partir d'une voie d'abord artérielle ou bien veineuse dans une poche stérile comportant un soluté anticoagulant. Ces unités recueillies doivent subir avec soin une identification, numérotation avec datation. Celles-ci font l'objet d'une agitation de manière périodique et une conservation d'une durée inférieure à six heures à température ambiante, ou bien à 4 voire 8°C au cas où l'opération dépasse 2 heures. Il faut alors exploiter ce sang en salle de bloc opératoire ou bien en unité de surveillance post-opérationnelle.

La compensation de la volémie est réalisée grâce à des solutés cristalloïdes et/ou colloïdes. On considère une hémodilution comme **modérée** jusqu'à un Hématocrite à 25%, et **extrême** lorsque l'Hématocrite est diminué entre 15 et 20%. On dispose de différents nomogrammes et formule permettant de préciser « les volume sanguins à prélever (VSP) » selon « l'Hématocrite initiale (Hti) », « l'Hématocrite minimale acceptable ou bien Ht final (Htf) », et selon « le volume sanguin total estimé (VST) ».

On utilise souvent La formule de Gross : $VSP = VST \frac{(Hti - Htf)}{(Hti + Htf) / 2}$

Les mesures répétées in situ des [Hb] ou de l'Hématocrite sont indispensables.

1-3-avantage :

L'HDNI procure des unités autologues de sang total pouvant être transfusées après l'opération. Lorsque la chirurgie d'hémostase permet l'anticipation de saignement à noter, ces différents produits sont peu soumis à des lésions de conservation, diminuent le danger de contamination par des

bactéries, et limitent les risques des fautes d'attribution. Ils comprennent des facteurs de coagulation et des thrombocytes bénéfiques dans certaines chirurgies afin de diminuer les saignements postopératoires ; possible si soustraction de sang total, non pas en cas de prélèvement par érythrocytaphérèse.

L'HDNI représente également une technique d'intérêt particulier chez les malades susceptibles de subir des hémorragies abondantes imprévisibles.

1.3. Efficacité ;

L'estimation de l'effet de l'HDNI sur la diminution de l'exposition aux transfusions de sang homologues est difficile à cause des soucis méthodologiques compromettant la plupart des études : comme la méta-analyse faite par les chercheurs du « International Studies of Perioperative Transfusions (ISPOT) » à travers des études cliniques divulguées de 1966 jusqu'à 1996 à propos des efficacités des HDNI. On distingue, parmi les 1573 publications, seulement 24 études prospectives, vérifiées et randomisées. Uniquement 9 de ces études disposent d'un protocole clair de transfusion. Les résultats d'études différentes se contredisent, ce qui donne l'impression d'une importante hétérogénéité.

Cette méta-analyse a déduit qu'il n'est pas possible maintenant de prouver que l'HDNI dispose d'une plus grande efficacité par rapport à la simple diminution du seuil de transfusion afin de réduire l'exposition au sang allogénique.

1-5- risque :

L'ANEMIE aigue profonde représente le danger majeur de l'HDNI, notamment si on contrôle mal la compensation des pertes volémiques.

1-6-contre-indication :

Anémies, hémoglobinopathies, troubles de l'hémostase, sepsis et choc septique, antécédents et terrain compromettant l'adaptation du cœur à l'hémodilution : insuffisances cardiaques ; rétrécissements aortiques, usage urgent de bêtabloquant ; insuffisances respiratoires graves.

2/ Transfusions autologues per opératoires après récupération du sang épanché :

2.1. définitions :

Il s'agit de la récupération du sang épanché du site d'opération, voire la récupération du sang accumulé dans les cavités naturelles de l'organisme à cause de traumatismes (hémothorax, hémopéritoine). En per-opératoire, cette récupération permet de procurer beaucoup de sang épanché qui pourra être transfusé.

2-2-techniques : deux types :

-Type I : système simple de transfusions autologues de sang total épanché avec filtration passive et sans lavages ni concentrations ; simples à utiliser, rapides et coûtent relativement peu. Le sang épanché subit une aspiration sur un premier filtre, puis une anticoagulation par du citrate de sodium et enfin une retransfusions par un deuxième filtre (de 40microm au plus).

-Type II : systèmes informatisés de transfusion autologue, avec lavage plus concentration : nécessitant un dispositif plus sophistiqué et plus coûteux, ils requièrent l'implication éventuelle de techniciens spécialisés.

Les instructions à propos des techniques d'aspiration sont similaires à celles du système type I. La procédure de lavage plus concentration peut se faire de manière séquentielle ou bien continue. L'anticoagulation peut se faire soit par l'héparine (30 Unités/ml en début de ligne) ou bien par le citrate. Le produit soutiré à la suite du lavage plus concentration contient de manière presque exclusive des hématies avec un Hématocrite avoisinant 50 à 60%.

2-3-risques potentiels ;

-Coagulopathie : les troubles de coagulation peuvent être dus à de divers mécanismes, ce qui requiert d'être très vigilants, et de respecter impérativement les conditions d'usage.

-Insuffisance rénale : le fait de transfuser des quantités importantes de sang comportant des hématies hémolysées peut altérer la fonction des reins. Ce danger est limité à travers le lavage et l'attention alléguée aux facteurs qui favorisent les hémolyses.

-Cancers : l'usage des récupérations per opératoires (RPO) » pendant les chirurgies carcinologiques nous amène à se poser des questions sur le danger de dissémination de cellules tumorales entraînant des métastases suite à la transfusion autologue du sang collecté.

-Infection : représentée principalement par les situations de contamination du champ opératoire.

-Utilisation de colles biologiques : des essais chez les animaux proposent que ces colles ne s'éliminent pas par le lavage et qu'elles exposent à des thromboses intravasculaires pouvant être mortelles.

2-4-efficacité :

-Contexte extrahospitalier ou d'urgence hémorragique vitale : la récupération de sang épanché à travers les systèmes simples type I a été exploitée lors de la réanimation extrahospitalière des hémothorax post-traumatiques et s'est révélée être visiblement salvatrice lors de ces situations d'extrême urgence engageant le pronostic vital.

-Chirurgie programmée : la « récupération per opératoire » était amplement exploitée dans diverses situations surtout en chirurgie cardiaque et cardio-vasculaires ; vasculaires, orthopédiques, plastiques, viscérales et de transplantations hépatiques. Malgré de nombreuses épreuves rapportées avec parfois des autotransfusions d'importants volumes sanguins récupérés, il reste toutefois compliqué d'évaluer l'effet indépendant de la « récupération per opératoire (RPO) » sur la diminution de l'exposition à la transfusion de sang homologue. Généralement, on considère la transfusion autologue du sang récupéré à elle seule comme un garant de la réduction au recours à la transfusion homologue ; ce qui constitue un raccourci discutable.

C/ Autotransfusions postopératoires :

1/ Avant-propos:

On a démontré que les hématies récupérées des drains en postopératoire sont viables et possèdent des facultés oxyphoriques préservées. La transfusion lors des drainages en postopératoire intéresse dès longtemps la collecte des pertes médiastinales en chirurgie du cœur et a été utilisée depuis certaines années en chirurgie orthopédique (prothèses du genou et de la hanche).

2) Techniques :

Différents systèmes permettent l'aspiration, le stockage, ainsi que la retransfusion du sang collecté via un filtre de 40 micro-mètre. Ils se distinguent suivant :

- Leurs modes d'aspiration (pompes péristaltiques ou autonomes, ou bien aspiration par vide mural)
- La présence ou l'absence d'une anticoagulation du sang recueilli
- Le lavage ou non du sang recueilli +++
- Natures et capacités du réservoir.
- Modes de filtration et retour au patient.
- Les Enchainements plus ou moins automatisés des séquences

3/ Dangers :

3.1. Coagulopathies :

2 facteurs exposent au danger de coagulopathie : les PDF ou produits de dégradation de la fibrine, ainsi que la réinjection de la thromboplastine et autres facteurs de la coagulation activés.

3.2. Dangers dues à la réinjection de médiateurs proinflammatoires :

Le fait d'activer des globules blancs pendant la procédure de récupération est susceptible d'engendrer la formation des médiateurs chimiques de l'inflammation et ainsi favoriser leur réinjection pendant la retransfusion, surtout sans lavage.

3-3- Infection :

Les liquides de drainage ou le sang retransfusé sont exposés aux contaminations lors des *manipulations*.

3-4- Insuffisance rénale le fait de retransfuser des quantités élevées de sang comportant des hématies hémolysées peut altérer la fonction rénale

3-5- Autres :

Suivant les circonstances. En chirurgie traumatolo-orthopédique à titre d'exemple, le ciment, la graisse, ou les fragments osseux présentent un risque.

4) Incident :

Hyperthermies réactionnelles, exceptionnellement des chutes tensionnelles.

5) Contre-indications:

Infection locorégionale et/ou disséminée générale, situation d'insuffisances du rein.

D/ Utilité de l'EPO en périopératoire:

A distance de la TAP, l'Erythropoïétine a aussi prouvé son caractère efficace en péri-opératoire. Nombreuses recherches ont montré que son apport (à raison de 300 UI/Kg/j de 10 jours avant l'opération jusqu'à 4 jours après) réduit de façon significative le risque de l'exposition à la transfusion de sang homologue.

E- Les transporteurs d'oxygène :

Deux générations : la première (solutions d'hémoglobine, fluorocarbures,

et hémoglobines encapsulées) et La seconde avec des essais en cours.

Pour conclure, le conflit d'intérêt entre la réalisation de transfusions sanguines en l'absence de délai préjudiciable et l'intérêt de rendre disponibles des produits concordant avec les qualifications jugées utiles à distance de la situation d'urgence, exige à traiter particulièrement cette question. Afin de mettre au point la hiérarchisation entre ces impératifs paradoxaux, il faut :

- Déterminer les degrés d'urgences par l'emploi d'un langage commun entre les établissements de soins et le centre transfusionnel.
- Réaliser une distribution organisée de manière à rendre l'accès facile aux produits les plus appropriés.
- Etablir un arbre décisionnel compréhensible pour tout le monde.

F- Seuil transfusionnel : (27)

Le concept de « seuil transfusionnel » est sujet aux critiques, parce que la transfusion sanguine est une décision délicate qui fait intervenir en plus de la concentration en hémoglobine ou [Hb], la réserve du cœur, l'appréciation de la vitesse du saignement et la tolérance clinique. Cependant, l'opinion d'après laquelle il n'est en fait pas nécessaire d'avoir en pratique une concentration supérieure à 10 g/dl n'a pas été reconsidérée.

Chez les sujets ne présentant pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires, Un seuil d'environ 7 g/dl est en général acceptable pendant l'anesthésie.

Concernant les individus possédant des antécédents cardio-vasculaires, on ne peut démontrer de bénéfice supplémentaire pour des concentrations supérieures à 8 g/dl. Il est convenable de maintenir le seuil de 10 g/dl en cas de

maladies cardiaques confirmées et redoutables.

En gros, malgré toutes les réserves imposées par la notion de seuil transfusionnel, on retient les seuils suivants (Accord professionnel) :

- 7 g/dl chez les individus ne présentant pas d'antécédents notables ;
- 8 à 9 g/dl chez les individus présentant des antécédents de maladies cardio-vasculaires ;
- 10 g/dl chez les individus sans tolérance clinique pour les concentrations inférieures ou souffrant d'insuffisances coronariennes aiguës ou bien d'insuffisances cardiaques manifestes.

On n'applique pas ces valeurs avant l'âge de deux ans.



VII-Pronostic



L'impasse transfusionnelle des individus portant « l'anticorps anti-publique KEL2 », demeure une situation assez rare, mais qui n'est pas exceptionnelle en thérapeutique. Compte tenu sa rareté, son caractère complexe et le nombre éventuellement remarquable d'intervenants, son pronostic dépend des moyens utilisés pour mieux gérer cet état notamment une gestion collective de ce risque, au niveau individuel, par l'intermédiaire de la transfusion sanguine et les moyens alternatifs qui conviennent à l'état clinique du patient , et au niveau général à travers l'amélioration, la connaissance ainsi que le respect total de l'organisation des infrastructures de transfusion et des circuits mis en place.

« LA VIE PART AVEC LE SANG ! ».



VIII-Conclusion



Vu la prévalence élevée des individus portant l'antigène KEL2 (k ou cellano), les anticorps anti-k (également appelés anticorps anti-publics) sont rarement développés. Les accidents de transfusion sanguine dus à la présence de cet anticorps sont variables, cependant le premier problème affronté est le manque de poches de sang compatibles, ce qui conduit à une impasse transfusionnelle.

Si la preuve biologique de cet anticorps demeure abordable, il est souvent complexe de gérer les problèmes de transfusion qui en résulte. Finalement, afin de pouvoir prévenir les risques, il est désirable que cette gestion fonctionne à deux niveaux :

- Au niveau global : en favorisant la coopération entre les établissements hospitaliers de soin et les centres de transfusion sanguine, ainsi que l'élaboration et l'amélioration des unités de transfusion destinées aux phénotypes érythrocytaires rares.

- Au niveau spécifique : à travers le développement de diverses méthodes alternatives pour remplacer les transfusions sanguines homologues, et surtout, enrichir et promouvoir les méthodes de prise en charge dans le cadre des situations d'urgences transfusionnelles.

Le pronostic dépend du degré de l'urgence et des moyens de traitement mis en œuvre.



Résumés



Résumé

Titre : Impasse transfusionnelle : étude physiopathologique et prise en charge thérapeutique.

Auteur : Mohamed Aymane El Mcharfi.

Rapporteur de thèse : Pr. Belmekki Abdelkader.

Mots clés : Anticorps anti-KEL2, impasse transfusionnelle, modalité d'alternative

L'impasse transfusionnelle, c'est-à-dire le danger d'entraîner soit une situation résistante aux produits de sang labiles soit une réaction transfusionnelle engageant le pronostic vital. C'est une situation rare mais pas exceptionnelle en contextes thérapeutiques.

En raison de sa rareté et sa complexité, il est nécessaire de gérer ce risque de manière collégiale. D'une part, il faut garantir une gestion globale du risque d'impasse à travers la connaissance et le respect de l'organisation et des circuits en place, et d'autre part, il est nécessaire de garantir une gestion spécifique de ce risque par une prise en charge médicale via des transfusions sanguines adaptées à l'état clinique du malade.

Cette étude a pour but de discuter le problème rencontré pendant une impasse transfusionnelle causée par un « anticorps anti public » ; principalement l'anticorps anti-Cellano, vu la prévalence élevée (plus de 99%) des individus portant l'antigène (KEL2) correspondant,

L'identification de ces anticorps se fait par la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et l'épreuve directe de compatibilité (EDC). Les incidents transfusionnels qui en résultent varient de la simple réaction hyperthermique au choc hémolytique grave.

Cette étude met en relief les diverses alternatives préconisées ou en cours d'études. La recherche des poches de sang compatibles au niveau des banques de sang de phénotypes rares, ou les dons organisés par les membres de famille, demeurent la première piste à adopter. Mais d'autres alternatives ont démontré leur efficacité, comme les transfusions autologues programmées.

Les recherches dans ce domaine suggèrent des solutions, en cours d'essais, qui donnent de l'espoir dans le futur transfusionnel de ces patients.

Abstract

Title : The transfusion deadlock : Pathophysiology and therapeutic care

Author : Mohamed Aymane El Mcharfi

Supervisor : Pr. Belmekki Abdelkader

Keywords : Antibody anti-KEL2, the transfusion deadlock, alternative modality.

The transfusional deadlock is a rare but not exceptional situation in transfusion therapy.

Due to its rarity, its complexity and the potentially important number of speakers, a collective management of this risk is necessary. It is, on one hand, about a global management of the risk, corresponding to the knowledge and to the respect of the organization and the circuits in place, and, on the other hand, about the specific management of the risk, corresponding to the medical coverage by a transfusional therapeutic adapted to the clinical situation of the patient.

This study aims to bring, the problem posed during an impasse transfusion due to the presence of an « antipublic antibody » essentially, the anti-KEL2 antibody, which is considered like an anti-public antibody, because of the high frequency of people carrying the corresponding antigen, more than 99%.

The phenotype of these subjects is obligatorily K+k- (KEL:1,-2) due to the codominance of the coding alleles for the antigens KEL1, and KEL2.

The identification of this antibody includes the search for irregular agglutinins and direct test of compatibility. The transfusion accidents go from simple febrile reaction, to hemolytic shock.

This study focuses on the various alternatives recommended or in-course. The search for compatible blood units in blood bank of rare phenotype, or the use of direct donation by family members, are the first track to be considered. But, other alternatives have proven their effectiveness, like programmed autologous transfusion.

The researchs in this area offer many solutions still in testing, which represents the hope for the future of transfusion of this patients.

ملخص

العنوان : حالة نقل الدم بدون قبول

من طرف : محمد أيمن المشرفي

المشرف : د. عبد القادر بلمكي

الكلمات الأساسية: الحلول البديلة في نقل الدم- مضاد الأجسام²KEL - حالة نقل الدم بدون قبول

حالة نقل الدم بدون قبول هي حالة نادرة ولكن ليست استثنائية في طب نقل الدم. بسبب ندرتها وتعقيدها والعدد الكبير المحتمل من المتدخلين، لذا فإن التدبير الجماعي لهذا الخطر ضروري. يتعلق الأمر ، من ناحية ، بتدبير شامل للمخاطر ، يتوافق مع المعرفة واحترام التنظيم ، ومن ناحية أخرى ، بضمان تدبير محدد لهذا الخطر ، المقابل للتغطية الطبية عن طريق علاج نقل الدم المتكيف مع الوضع الصحي للمريض.

تهدف هذه الدراسة إلى البحث في المشكل الناتج عن حالة نقل الدم بدون قبول، بسبب وجود مضاد الأجسام المضاد للعامة. خاصة مضاد الأجسام كيل² الذي أخذ صفة المضاد للعامة، بسبب أن الأشخاص الحاملين لمولد المضاد كيل² يمثلون أكثر من 99% .

النمط المظهري لهذه الحالات هو $K+k$ - (كيل : 2 ، -1) نظرا لأن الأليلات الرامزة للمستضادات كيل¹ و كيل² سائدان.

تحديد هذه المضادات يستلزم البحث عن الملزّن الغير النظامي، و الاختبار المباشر للتوافق. الحوادث الناجمة عن نقل الدم الغير الموافق عند هؤلاء الأشخاص، تتراوح ما بين بسيطة، كرد الفعل الحمي، إلى الصدمة الناتجة عن انحلال الدم.

هذه الدراسة تقارب أيضا مختلف الحلول البديلة المعمول بها أو التي هي في طور الدراسة. البحث عن أكياس الدم الموافقة في بنك الدم ذو النمط المظهري النادر، أو التبرع الموجه من طرف أفراد العائلة الحاملين لنفس فصيلة الدم، هما أول ما يجب التفكير فيه كحل بديل. هنالك أيضا حلول بديلة أخرى أثبتت فعاليتها في هذا الحقل، كنقل الدم الذاتي المبرمج.



Bibliographie



- [1] **Bernard Genetet.** Transfusion sanguine. EMC (Elsevier Masson SAS), Hématologie, 13-000-M-69, 1992
- [2] **Anne Mercadier, Jacques Baudelot.** Accidents immunologiques et infectieux de la transfusion sanguine. EMC (Elsevier Masson SAS), Anesthésie-Réanimation, 36-735-C-10, 1995.
- [3] **Peyrard T, Pham B-N, Pennec P-YL, Rouger P.** Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique. Transfusion Clinique et Biologique 15 (2008) p : 109-119.
- [4] **Schaal J-V, Maurice GDS, Clavier B, Ausset S, Lenoir B.** Anticorps antipublic et prothèse totale de genou. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 30 (2011) p : 436-439.
- [5] **Jean-Jacques Lefrère, Philippe Rouger** Transfusion Sanguine 5e édition 2015. Educa Books; Immunologie transfusionnelle p85-101
- [6] JYM, Immunohématologie et transfusion, 31/01/2008.
- [7] **Mahdi TAZEROUT, Yolande GALINIER.** Les groupes sanguins. Les clés de l'hémovigilance.
- [8] **Dr. Deschamps.** Groupes Sanguins. 04.01.00.
- [9] **Muller JY.** Transfusion sanguine : produits sanguins labiles. Encyclopédie médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-054-A-10, 2003, 26p.

- [10] **Roselyne L'Italien, Benoît Leblanc.** Caractéristiques des anticorps du système Kell. Immunohématologie.2008. Tableau 6.3 page 170.
- [11] **C.M.WESTHOFF AND M.E. REID.** Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. Immunohematology, volume 20, number 1. 2004.P: 37-41..
- [12] **Laura Dean, M.D.** Blood Groups and Red Cell Antigens. NCBI. Chapitre 8. The Kell blood group.
- [13] **M.benkirane et al ,** La gazette de transfusion, 2002.
- [14] **C.M.REDMAN, S.LEE.** The Kell blood system.Lindsley F, Kimball Reseache Institute, The New York Blood Center, New York, NY 10021, USA. TCB 1994. 4: 243-249.
- [15] **Helmut Schenkel-Brunner.** 17 Kell System. Human blood groups: Chemical and biochemical basis of antigen specificity. 2000. P: 485-502
- [16] **Adrien BEDOSSA.** Systeme KEL ISTB 006 (anciennement Kell). N°26 cahiers de formation Bio forma-Immuno-hématologie et groupes sanguins-2002. P : 71-76.
- [17] **Virginie Ferrera, Dominique Legrand, Jacques Chiaroni.** L'immunohématologie des receveurs de sang : quels tests utiles ?(John Libbey Eurotext) Hématologie. Volume 14, Numéro 2, mars-avril 2008.p : 143- 150 .

- [18] **Corinne Chabrières.** Recherche des anticorps anti-érythrocytaires. Colloque du SNBH 2005 SPECTRA BIOLOGIE n° 151 .Avril 2006.p :48-54.
- [19] **J.Chiaroni,** les bonnes pratiques d'immunohématologie clinique.journées éducationnelles SFTS 2003.(Elsevier SAS).transfusion clinique et biologique 10 (2003) p :244-251.
- [20] **G.Janvier, P.Fialon, I.Roger, M.Puntous, F.Forestier, F.Bernage.**Les risques de la transfusion homologue en 1999, Comment limiter la transfusion ,p :319-327.
- [21] **Candas Jeremy, IDE, EIADE.** Incidents et accidents transfusionnels. 31 mai 2008.
- [22] **E.Miquel, B.Cavelier, J.C.Bonneau, P.Rouger.** Incompatibilité fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). (Elsevier SAS). Transfusion Clinique et Biologique 12(2005) p :45-55.
- [23] **Rémi Courbil, Patrick Fabrigli, Hélène Odent-Malaure, Olivier Garraud.** Comment gérer une impasse transfusionnelle ? . Revue Hématologie. Volume 14, Numéro 4, Juillet-août 2008, p :291-297.
- [24] **ANSM** - Novembre 2015 Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs L'Allo-Immunsation Isolée (AII) P :03 /10

- [25] Le conseil transfusionnel - 2e édition 2016 : De la thérapeutique consensuelle aux alternatives adaptées page :239.
- [26] Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaire. Transfusion de globules rouges en situation d'urgence hémorragique, d'anesthésie et de réanimation. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, août 2002. p :21 - 54.
- [27] Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Recommandation. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, août 2002.p :6.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 389

سنة : 2021

حالة نقل الدم بدون قبول: دراسة فيزيولوجية مرضية وعلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد محمد أيمن المشرفي

المزاداد في 05 دجنبر 1994 بالدار البيضاء أنفا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الحلول البديلة في نقل الدم؛ مضاد الأجسام KEL2؛ حالة نقل الدم بدون قبول

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيد عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد طارق دندان

أستاذ في الإنعاش الطبي

السيد رشيد الطنز

أستاذ في علم الأورام الطبية

السيدة لمياء النافع

عالمة إحيائية بمصلحة تحاقن الدم بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس