

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°:

L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-ÉRYTHROCYTAIRE  
EN TRANSFUSION SANGUINE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mme. Soumaya EL OUALI

Née le 15 Décembre 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Allo-immunisation anti-érythrocytaire – Polytransfusés – Groupes sanguins.

JURY

Mr. A. BELMEKKI  
Professeur d'Hématologie Biologique  
Mr. S. MRANI  
Professeur d'Hématologie Biologique  
Mr. A. JEAIDI  
Professeur d'Hématologie Biologique  
Mr. T. DENDANE  
Professeur de Réanimation Médicale

PRESIDENT &  
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **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 étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

#### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

#### **PROFESSEURS :**

##### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – Clinique Royale  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

##### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale

##### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria Gastro-Entérologie  
Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne  
Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

##### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique  
Pr. DAFIRI Rachida Radiologie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie



Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.  
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL 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. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
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. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaid**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



## **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie

Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAoui Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique



*(mise en disponibilité)*

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrie  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation

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. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*

Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation Directeur ERSM  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène



Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouhra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
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

Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie



Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
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. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAQUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

## Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSNGHIR 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 JOUDI 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 Meryim  
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. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie



Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
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\*

Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
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\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JM FAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENZAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
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**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





## *Dédicaces*

## *Je dédie ce travail*

*En premier à l'âme de LALLA YTOU, cette grande dame grâce à qui j'ai découvert toutes les valeurs de sacrifice, de patience et de don de soi, qui sont pour moi la base de ce choix de métier.*

*Je le dédie également à ma famille et à mes ami(e)s ; particulièrement à mes parents, mes grands-parents, mes frères et sœurs, mes neveux et nièces, avec une pensée spéciale à mon mari et à mes enfants futurs ...*

*Puisse cette dédicace être le symbole de tout mon amour.*



*Remerciements*

*A mon maitre, directeur et Président de thèse*

*Mr A. BELMEKKI*

*Vous m'avez honorée en acceptant de diriger cette thèse*

*par vos enseignements précieux*

*durant la période de la réalisation de ce travail.*

*Je vous porte un grand estime*

*pour votre engagement, votre rigueur*

*et votre disponibilité*

*Daignez recevoir, cher maitre, mes plus sincères remerciements*

*et ma profonde considération et gratitude.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Professeur S.MRANI*

*Je vous remercie sincèrement, Professeur, de m'avoir honoré en acceptant de juger et d'évaluer ce travail. Daignez Monsieur le Professeur, recevoir ma sincère gratitude et ma haute considération.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Professeur Tarek DENDANE*

*Je vous remercie sincèrement, Professeur, de m'avoir honoré  
en acceptant de juger et d'évaluer ce travail. Daignez Monsieur le  
Professeur, recevoir ma sincère gratitude et ma haute considération.*

*A notre maitre et juge de thèse*  
*Professeur A. JEAIDI*

*Je vous remercie sincèrement, Professeur, de m'avoir  
honoré en acceptant de juger et d'évaluer ce travail.  
Daignez Monsieur le Professeur, recevoir ma sincère  
gratitude et ma haute considération.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Aa</b>	: Acide Aminé.
<b>Ac</b>	: Anticorps.
<b>Ag</b>	: Antigène.
<b>AGH</b>	: Antiglobuline humaine.
<b>ATC</b>	: Anticoagulant.
<b>CGR</b>	: Culot globulaire.
<b>CNTS</b>	: Centre national de transfusion sanguine.
<b>GR</b>	: Globule rouge.
<b>ISBT</b>	: Institut international de transfusion sanguine.
<b>MASP</b>	: Manan Associated Serine Protein.
<b>MBL</b>	: Manan Binding Lectin.
<b>MHNN</b>	: Maladie hémolytique du nouveau né.
<b>PSL</b>	: Produit sanguin labile.
<b>RAI</b>	: Recherche des agglutinines irrégulières.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Structure des molécules du CMH classe I et II.....	12
<b>Figure 2</b> : Représentation schématique de la structure d'un anticorps .....	13
<b>Figure 3</b> : Phases de la réponse immunitaire .....	16
<b>Figure 4</b> : Principales voies d'activation du complément. ....	17
<b>Figure 5</b> : Principe du Test de Coombs indirect.....	61
<b>Figure 6</b> : Mécanismes de l'hémolyse .....	77
<b>Figure 7</b> : Cadre de référence .....	81

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : fréquence des Ag RH2, RH3, RH4 et RH5 dans la population marocaine.....	21
<b>Tableau 2</b> : fréquence des phénotypes KEL1 et KEL2 dans la population marocaine .....	22
<b>Tableau 3</b> : fréquence des phénotypes du système FY dans la population marocaine.....	25
<b>Tableau 4</b> : Fréquence de différents phénotypes JK dans la population marocaine.....	27
<b>Tableau 5</b> : Fréquence de différents phénotypes MNS : 1,2, MNS :-1 ,2 et MNS : 1,-2.....	32
<b>Tableau 6</b> : Fréquence de différents phénotypes MNS : 3,4, MNS :-3 ,4 et MNS : 3,-4 dans la population marocaine. ....	32
<b>Tableau 7</b> : Associations complexes d'allo- anticorps .....	41

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II- PROBLEMATIQUE</b> .....	4
<b>III – BUT DU TRAVAIL</b> .....	6
<b>IV - GENERALITES :</b> .....	8
1- Groupes sanguins érythrocytaires .....	8
a. Historique.....	8
b. Antigènes de groupes sanguins.....	8
2- Rappels sur la réponse immunitaire .....	10
a. Phases de la réponse immunitaire.....	10
b. Anticorps :.....	13
c. Complément :.....	16
3- Groupes sanguins érythrocytaires les plus immunogènes .....	19
a. Système RH ISBT 004 (anciennement Rh, Rhésus) .....	19
b. Système KEL ISBT 006 (anciennement Kell).....	22
c. Système FY ISBT 008 (anciennement DUFFY).....	24
d. Système JK ISBT009 (anciennement Kidd).....	27
e. Système LE ISBT007 (anciennement Lewis).....	29
f. Système MNS ISBT 002(anciennement MNSs).....	31
g. Système P1 ISBT 003(anciennement P).....	34
h. Système LU ISBT 005(anciennement lutheran).....	35
<b>V. ALLO IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE :</b> .....	39
1- Définition et généralités :.....	39
2- Circonstances de survenue :.....	40
3- Les facteurs d'apparition de l'allo immunisation.....	41

3.1 Le rôle des transfusions.....	41
3.2 Facteurs immunologiques classiques.....	42
a. Système HLA et immunisation anti-érythrocytaire.....	42
b. Voie d'immunisation.....	44
c. Dose antigénique.....	44
d. Fréquence de l'immunisation.....	45
e. Allo-immunisation multiple.....	46
3.3 Facteurs liés au polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin.....	47
3.4 Autres facteurs.....	49
a. La maladie.....	49
b. Âge.....	50
c. Sex-ratio.....	50
d. Splénectomie.....	50
3.5 Les «receveurs dangereux» dits publics négatifs.....	51
3.6 Apparition et disparition des anticorps.....	51
4- Mise en évidence de l'allo-immunisation.....	52
4.1 Epreuve de compatibilité directe au laboratoire.....	52
4.2 Recherche des agglutinines irrégulières (RAI).....	53
a. Intérêt et objectif :.....	53
b. Principe :.....	53
1°-Formation d'un complexe Ag-Ac.....	54
2 -Mise en évidence du complexe formé.....	55
c. Etapes.....	56
d. Modalités pratiques de la RAI.....	57
1- Les réactifs de la RAI.....	57
2-Principales techniques de la RAI.....	60

e. Lecture et résultats de la RAI : .....	63
4.3 Nouvelles techniques .....	64
a- Techniques de filtration .....	64
- Principe: .....	64
- Avantage : .....	65
- Inconvénients : .....	66
b- Alternative actuelles aux techniques d'agglutination.....	67
c. Autres alternatives techniques : .....	68
d-Alternatives actuelles aux techniques immunologiques.....	69
5. Principaux allo-anticorps anti-érythrocytaires identifiés .....	70
5.1 -Les anticorps anti-RHESUS : .....	70
a- L'anti-D .....	71
b- L'anti-C .....	71
c- L'anti-E.....	71
d- L'anti-c .....	71
e- L'anti-e.....	71
5-2 Les anticorps anti- KELL .....	72
a- L'anti- KEL1 .....	72
5-3 Les anticorps anti-FY.....	73
a- L'anticorps anti- Fy a (FY1).....	73
b- L'anticorps anti- Fy b (FY2).....	73
5-4 Les anticorps anti- Kidd : Anti-JK.....	74
a- L'anti- Jka (JK 1) .....	74
b- L'anti- Jkb (JK 2).....	74
5-5 Les anticorps MNS : .....	75
a- L'anti- MNS1 : .....	75
b- L'anti-MNS2:.....	75

6. Conséquences de l'allo-immunisation.....	75
6.1 Conséquences immédiates.....	75
a. Hémolyse intra vasculaire .....	75
b. Hémolyse intra tissulaire ou extravasculaire .....	76
c. Transfusion sans bénéfice .....	78
6.2 Conséquences retardées .....	78
7. Prévention de l'allo-immunisation .....	78
<b>VI. CAS PARTICULIER DES PATIENTS ATTEINTS</b>	
<b>D'HEMOGLOBINOPATHIES</b> .....	81
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	84
<b>CONCLUSION</b> .....	86
<b>RESUMES</b> .....	89
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	93

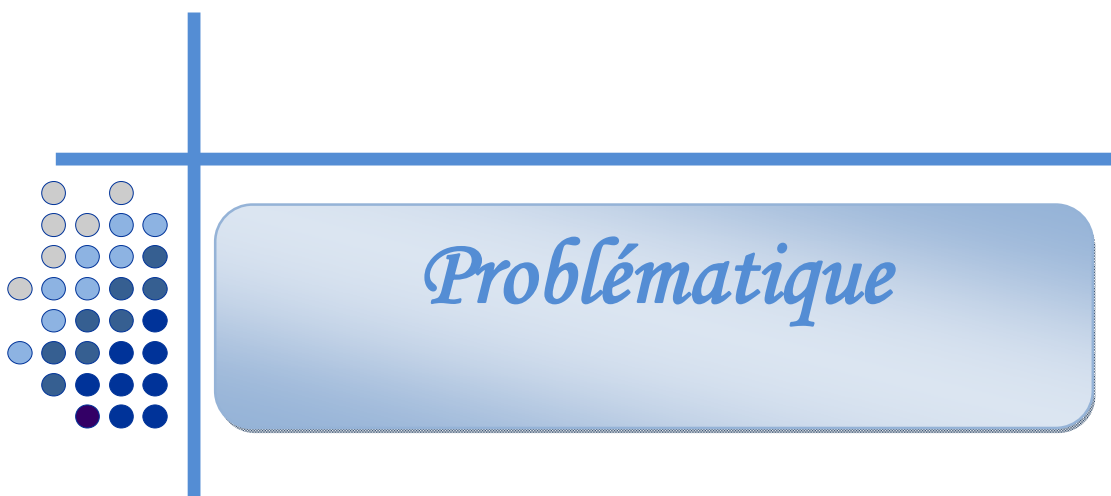


## **I. INTRODUCTION**

Lié à l'unicité immuno-hémolytique de chaque individu, le risque immunologique inhérent aux transfusions des globules rouges, demeure un problème d'actualité. En effet, le risque immuno-hématologique par incompatibilité érythrocytaire est encore important aujourd'hui puisqu'il représente un risque de 1/30 000 unités de sang transfusées [1]. Les allo anticorps vont représenter un obstacle à la transfusion surtout à long terme chez les « polytransfusés ».

En effet l'International Society of Blood Transfusion (ISBT) identifie à ce jour plus de 300 antigènes (Ag) érythrocytaire, en majorité répertoriés dans 36 systèmes de groupe sanguins [2] Ce polymorphisme des groupes sanguins est responsable du caractère immunogène d'où découle ce risque; ce qui représente un grand obstacle à la transfusion compatible [3].

La seule possibilité de parvenir à prévenir le risque d'apparition de cette allo-immunisation érythrocytaire nécessite la compréhension des mécanismes de cette allo-immunisation ; et c'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail, qui se veut être un document support en données théoriques sur les bases en immunohématologie érythrocytaire et en médecine transfusionnelle.



## II- PROBLEMATIQUE

Un ensemble d'arguments sont en faveur de la pertinence de notre travail

- **Le risque immuno-hémolytique est fréquent :**

Le risque immuno-hémolytique par incompatibilité érythrocytaire est encore important aujourd'hui puisqu'il représente un risque de 1/30 000 unités de sang transfusées [1]

- **Le risque immuno-hémolytique est constant :**

Constance du risque d'allo-immunisation à chaque transfusion, liée à l'unicité immuno-hématologique de chaque individu. En effet, compte tenu de la variabilité du caractère immunogène de chacun, la possibilité de trouver deux individus identiques sur le point de vue phénotypique n'existe pas. Alors le risque immunologique d'allo-immunisation est constant dans chaque acte de transfusion sanguine. Ce risque est majoré chez les thalassémiques et les drépanocytaires dont la vie dépend essentiellement de la transfusion sanguine.

- **Le risque immuno-hémolytique est complexe :**

Il s'agit le plus souvent d'une immunisation anti-érythrocytaire d'un patient qui a bénéficié de séries de transfusion (polytransfusés) et qui développe un premier, puis un deuxième, voire un troisième (ou plus), anticorps anti-érythrocytaire, ce qui pose des problèmes de sélections et de disponibilité des CGR compatibles. [4]

- **Rareté de travaux scientifiques nationaux abordant le thème de l'allo-immunisation**



### **III – BUT DU TRAVAIL**

- Contribuer à la sécurité transfusionnelle.
- Constituer un support de formation rassemblant l'ensemble des notions théoriques indispensables à la compréhension de l'allo immunisation anti-érythrocytaire.
- Être l'ébauche d'un travail de recherche pratique abordant le thème de l'allo-immunisation transfusionnelle.



## **IV - GENERALITES :**

### **1- Groupes sanguins érythrocytaires**

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

La majorité des antigènes de ces groupes sanguins peut être regroupés, sur des critères génétiques, au sein de systèmes. Leur rôle exact sur l'érythrocyte et la signification biologique de leur polymorphisme restent toujours une question d'actualité. [6]

#### **a. Historique**

Le système de groupe sanguin ABO a été le premier découvert en 1900 par Karl Landsteiner. Vinrent ensuite les systèmes MNS et P1. Enfin, après le développement du test à l'antiglobuline permettant la détection des anticorps « non agglutinants», les découvertes des autres antigènes vont s'enchaîner pour aboutir aujourd'hui à près de 346 antigènes regroupés en 36 systèmes [7], en séries et en collections [2].

#### **b. Antigènes de groupes sanguins :**

Les antigènes de groupes sanguins sont des caractères individuels, génétiquement déterminés, qui sont identifiables sur les éléments figurés du sang à l'aide de méthodes immunologiques (le plus souvent).

En fonction de la nature biochimique des épitopes de leurs Ag, on distingue classiquement des systèmes dont les molécules sont enchâssées profondément dans la membrane (fluide avec double couche phospholipidique) et dont les supports sont soit des :

- Glycoprotéines, exemple : M, N, S et s ;
- Glycolipides, exemple : ABH, P, (chaînes polysaccharidiques terminées par un sucre immuno-dominant) ;
- Ou des protéines, exemple : RHESUS(RH), KELLE(KEL), Duffy(FY).

Même si leur fonction au sein de l'érythrocyte est encore en partie méconnue, les molécules exprimant le polymorphisme érythrocytaire sont souvent associées à diverses catégories fonctionnelles. C'est ainsi que l'on distingue :

- Des transporteurs membranaires (Diego, JK, Colton, RH, XK et GIL),
- Des récepteurs (FY, Knops, MNS, Cromer et P),
- Des glycoprotéines impliquées dans des phénomènes d'adhésion cellulaire (Indian, LW, XG, OK, JMH),
- Des glycoprotéines ayant des fonctions enzymatiques (Yt, KEL, Dombrock)
- Des molécules participant essentiellement au maintien de la structure membranaire (Gerbich).

L'utilisation d'une grande variété de dénominations des antigènes érythrocytaires a imposé la mise en place d'une terminologie homogène et informatiquement exploitable qui précise, en outre, les critères de validation d'une nouvelle spécificité antigénique ou d'un nouveau système. Dans ce but, l'ISBT a mis en place, en 1980, un groupe de travail sur la terminologie des Ag de la membrane érythrocytaire qui a élaboré une première monographie publiée en 1995, et actuellement mise à jour en ligne sur le Site web de l'ISBT. [8]

A des degrés divers, et en fonction de leur immunogénicité et de leur fréquence phénotypique, tous les antigènes peuvent être à l'origine de conflits immunologiques lors de transfusion sanguine et de la grossesse.

Le présent travail s'intéressera surtout au cas des transfusions sanguines .

## **2- Rappels sur la réponse immunitaire [9, 10]**

### **a. Phases de la réponse immunitaire**

Le système immunitaire est un système de défense où l'ensemble des réactions tendent à éliminer les substances étrangères à l'organisme. Il existe deux composants, l'immunité innée et l'immunité adaptative, qui n'opèrent pas de façon totalement indépendante l'une de l'autre.

L'immunité innée représente la première ligne de défense rapidement mise en place contre les infections. Cependant, cette composante du système immunitaire n'a pas la capacité d'instaurer une réponse immunitaire spécifique qui préviendrait des récurrences.

L'immunité adaptative est quant à elle hautement spécifique, capable de reconnaître et d'éliminer sélectivement des molécules étrangères. La lenteur de la mise en place est composée par la spécificité de sa réponse.

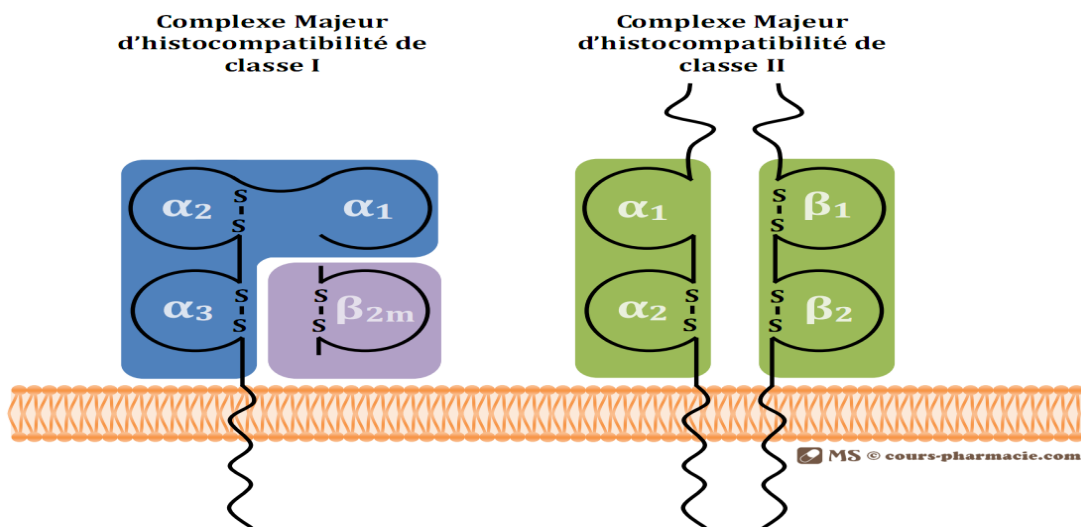
Une autre caractéristique de l'immunité adaptative est sa mémoire immunitaire. En cas d'exposition ultérieure à la même molécule étrangère, sera mise en œuvre une réponse mémoire caractérisée par une réaction plus rapide et plus intense que la première. L'immunité adaptative nécessite une coopération entre les cellules présentatrices d'antigènes(CPA).

Les deux populations essentielles de lymphocytes, les lymphocytes T et les lymphocytes B, portent à leur surface des récepteurs d'antigène. L'interaction entre l'anticorps membranaire d'un lymphocyte B et son antigène spécifique induit l'activation et la différenciation de ce lymphocyte B en plasmocyte capable de sécréter une grande quantité d'anticorps. Contrairement aux anticorps membranaires des lymphocytes B, les récepteurs des lymphocytes T ne peuvent reconnaître l'antigène que lorsque ce dernier est lié à des protéines membranaires appelées molécules du complexe majeur d'histocompatibilité(CMH). C'est le phénomène de présentation de l'antigène. Cette présentation antigénique joue un rôle central dans le déclenchement et le maintien d'une réponse immunitaire. Seuls les antigènes correctement présentés par les molécules du CMH pourront induire la cascade d'évènements conduisant à l'induction d'une réponse immunitaire.

Il existe deux types essentiels de molécules du CMH : les molécules de classe I et les molécules de classe II (figure3). Les molécules de classe I, exprimées à la surface de presque toutes les cellules nucléées, fixent les peptides issus de la

dégradation (apprêtement) des antigènes endogènes synthétisés par la cellule cible, afin qu'ils soient présentés aux lymphocytes CD8+ cytotoxiques. Les molécules de classe II, exprimées essentiellement sur les cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B...) fixent les peptides issus de la dégradation des antigènes exogènes, afin qu'ils soient présentés aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires. La reconnaissance de l'antigène ainsi présenté à un lymphocyte T CD4+ induit son activation en une cellule effectrice sécrétant diverses cytokines. Les cytokines sécrétées vont jouer un rôle important dans l'activation des lymphocytes B, des lymphocytes T cytotoxiques et diverses autres cellules participant à la réponse immunitaire.

Enfin, une autre caractéristique essentielle de l'immunité adaptative est la reconnaissance de Soi et du non Soi.



**Figure 1 :** Structure des molécules du CMH classe I et II

## b. Anticorps :

Protéines (immunoglobulines : Ig), dont la production est provoquée par l'exposition à un antigène. Les anticorps sont capables de se lier

### ➤ Structure

Les Igs sont constituées par deux chaînes lourdes et deux chaînes légères. Les chaînes légères sont constituées d'une partie constante (CL) et d'une partie variable (VL). Les chaînes lourdes sont composées d'une partie variable (VH) et de plusieurs parties constantes (CH1, CH2 et CH3).

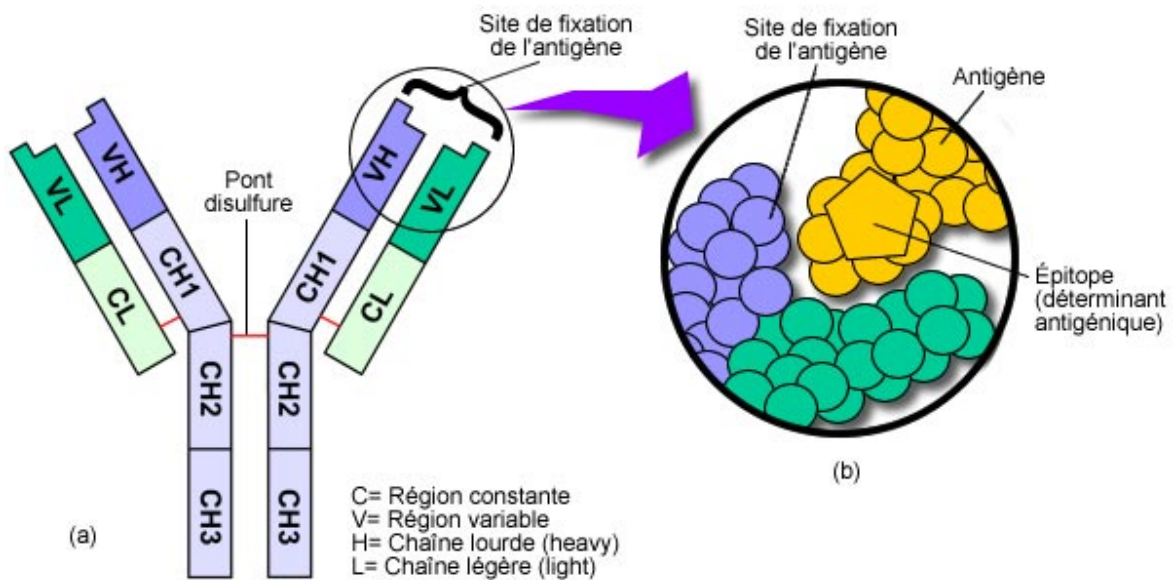


Figure 2 : Représentation schématique de la structure d'un anticorps

### ➤ **Classes**

Les Igs sont classées en fonction de la structure de la partie constante de leur chaîne lourde. On dénombre cinq isotypes (classes) :

- IgG
- IgA (structure voisine des IgG)  $\alpha$
- IgM (pentamère)  $\mu$
- IgD (structure identique aux IgG)  $\delta$
- IgE (structure identique aux IgG)

Chaque classe peut être subdivisée en sous-classes (4 pour les IgG : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4). Les régions constantes des chaînes légères existent sous deux formes :  $\kappa$  et  $\lambda$ . Les Igs sont donc soit de type  $\kappa$  soit de type  $\lambda$ .

#### ✓ **Anticorps IgG :**

- Se fixent sur la membrane des érythrocytes, mais ne produisent pas d'agglutination in vitro en milieu NaCl (0.9 %).
- Agglutination obtenue in vitro à 37 °C (température optimale de la réaction) grâce à des artifices techniques (albumine, enzymes, réactif de Coombs).
- Produits en général par immunisation (alloanticorps, anticorps immuns), à la suite d'un transfert d'antigènes (transfusion et/ou grossesse).
- Traversent la barrière placentaire (IgG1=IgG3>IgG4>IgG2).

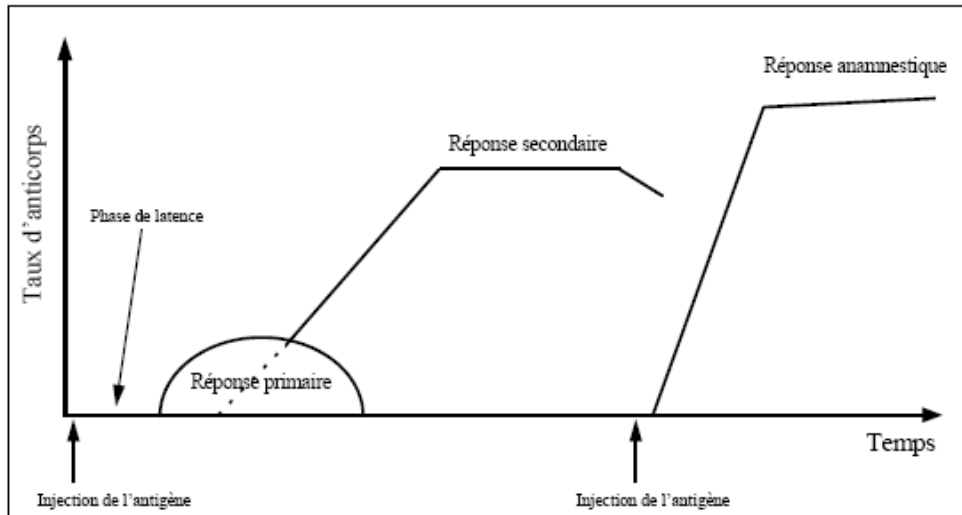
✓ **Anticorps IgM :**

- Se fixent sur la membrane des érythrocytes et produisent habituellement une agglutination in vitro en milieu NaCl (0,9%).
- Agglutination obtenue in vitro à une température de 4, 22 éventuellement 37°C, sans artifice technique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.

➤ **Cinétique d'apparition**

La synthèse d'Igs par les lymphocytes B est très complexe. Elle est sous le contrôle des lymphocytes T, des cellules « présentatrices » d'antigènes, de cytokines et d'éléments de l'environnement cellulaire (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules de l'adventice). Elle se fait selon la cinétique suivante :

- Réponse primaire (Ig M)
- Réponse secondaire (Ig G)
- Réponse anamnesticque (Ig G)



**Figure 3:** Phases de la réponse immunitaire.

Après injection de l'antigène, on observe une phase de latence, suivie d'une production d'IgM (réponse primaire). Celle-ci va cesser puis être remplacée par une production d'IgG. Lors de la réinjection de l'antigène, les IgG sont produites d'emblée, après une phase de latence très courte (lymphocytes mémoires).

### c. Complément :

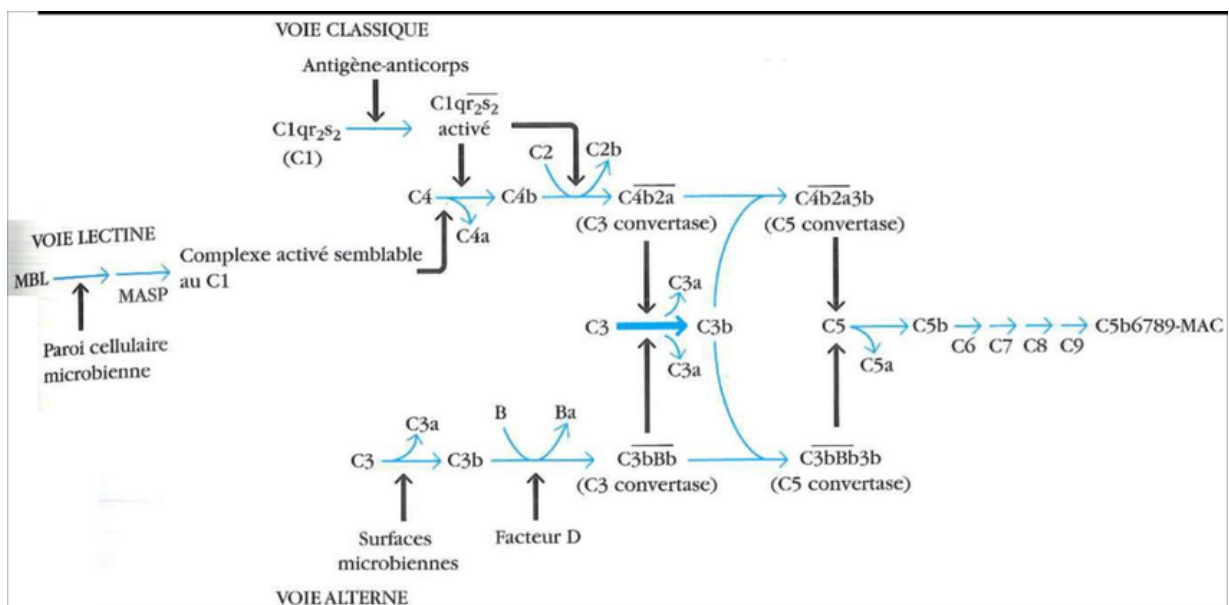
Le système du complément peut être défini comme une substance sérique thermolabile qui « compléterait » l'action des anticorps.

Il fait partie de l'immunité non spécifique, immédiate, mais participe aussi à la réponse adaptative via la formation de complexes enzymatiques et la synthèse de protéines biologiquement actives.

➤ **Activation du complément :**

Trois voies d'activation du complément sont connues depuis 1997. L'activation par la voie classique est associée à une réponse immune spécifique, observée uniquement chez les vertébrés, alors que l'activation par les voies alterne et MBL repose sur une reconnaissance innée des organismes étrangers. Ces deux dernières voies sont probablement plus anciennes. MASP-1 et MASP-2 : sérine protéases associées aux « mannan binding lectines ».

L'activation du complément nécessite la présence dans le milieu de tous les composants du complément, de  $Ca^{++}$  et de  $Mg^{++}$  (d'où l'impossibilité d'une activation du complément lorsque le sang est prélevé sur EDTA, qui chélate ces ions).



**Figure 4 :** Principales voies d'activation du complément.

➤ Rôle du complément

- Mécanisme de défense contre l'infection, par 3 outils :
  - Lyse directe des agents infectieux par formation du complexe d'attaque membranaire (CAM = les composants C5 à C9) à activité cytolytique (il fait un « trou » dans la membrane de la cellule cible)
  - Opsonisation : le système activé recouvre la surface cellulaire d'un nombre très important de molécules, ce qui favorise la phagocytose.
  - Activation cellulaire notamment réaction inflammatoire : production de nombreux fragments de clivage au cours des premières étapes de l'activation du complément, notamment les anaphylatoxines C3a et C5a
- Transport et élimination des complexes Ag-Ac (RI spécifique), et maintien en solution, pour éviter leur précipitation dans les tissus (notamment rénal)
- Modulation de la réponse immunitaire spécifique : interface en RI innée et acquise

### **3- Groupes sanguins érythrocytaires les plus immunogènes**

#### **a. Système RH ISBT 004 (anciennement Rh, Rhésus)**

Système complexe de groupes sanguins porté uniquement par les GR, polymorphe et d'importance majeure en pathologie humaine.

- **Les gènes**

Les données de la biologie moléculaire ont montré que le système RH comporte 2 gènes liés RHD et RHCE présents sur le bras court du chromosome N° 1 en position p34-p36 qui contrôlent la synthèse des Ag du système RH.

Le gène RHD code pour la protéine RhD et détermine la présence de l'Ag RH1 sur les hématies.

Le gène RHCE code pour la protéine RhCE et détermine la présence des antigènes antithétiques RH2(C)/RH4(c) et RH3(E)/RH5(e).

- **Les antigènes et les phénotypes**

- L'Ag RH1

91% des sujets appartenant à la population marocaine sont porteurs de cet Ag [11], ils sont dits classiquement « RH1 ou Rhésus positif », le reste sont non porteurs de cet Ag, ils sont dits « RH :-1 ou Rhésus négatif », cet antigène étant le plus immunogène des Ag de groupes sanguins érythrocytaires, sa détermination le rend indissociable du groupage sanguin ABO.

On lui distingue les variantes suivantes : [12]

### ➤ **Phénotype RH1 faible**

Le phénotype RH1 faible existe chez moins de 1% des individus de race blanche, il est beaucoup plus fréquent chez les individus de race noire.

Le phénotype RH1 faible est caractérisé par un déficit quantitatif en sites antigéniques RH1 (classiquement et en fonction du phénotype, une hématie RH1 comporte entre 10000 et 30000 sites RH1), ce déficit aboutit en fonction du seuil de sensibilité de la technique utilisée, à un affaiblissement de la réactivité voir une absence de détection de cet Ag.

Compte tenu de l'évolution des réactifs et des techniques utilisées, la fréquence des antigènes RH1 dits faibles à donc diminuer.

Les sujets du phénotype RH1 faible sont à considérer comme donneur et/ou receveur RH1 positif.

### ➤ **Le phénotype RH1 partiel**

L'Ag RH1 peut être considéré comme une mosaïque d'épitopes, tous présents chez le sujet RH1 et tous absents chez les sujets RH :-1, certains sujets nommés RH1 partiel, peuvent ne présenter qu'une partie de cette mosaïque, les individus RH1 partiel peuvent s'allo- immuniser contre la(es) partie(s) manquante(s).

#### - Les autres Ag RH : RH2, RH3, RH4, et RH5

Les antigènes RH2 et RH4 d'une part et les antigènes RH3 et RH5 d'autre part sont antithétiques, cela signifie que si l'un est absent, l'autre est forcément présent.

Le polymorphisme RH2/RH4 repose sur la substitution d'un aa (Ser103Pro).

Le polymorphisme RH3/RH5 repose sur la substitution d'un aa (Pro226Ala).

La fréquence de ces Ag dans la population marocaine est comme suit :

**Tableau 1** : fréquence des Ag RH2, RH3, RH4 et RH5 dans la population marocaine. [13]

ANTIGENE	RH2	RH4	RH3	RH5
FREQUENCE	62%	38%	18%	82%

- Phénotype RHnul [13]

Ce phénotype est caractérisé par l'absence de tous les Ag RH à la surface des hématies, cette absence peut être due à :

- Une mutation homozygote des gènes RHD et RHCE : RHnul amorphe.
- Une mutation homozygote du gène RH50 présent sur le chromosome 6 et n'appartenant pas au système RH : RHnul régulateur.
- **Particularités des antigènes**

Les Ag RH ont une fonction de type transporteur (ammonium) et sont liés au cytosquelette du GR.

- **Importance transfusionnelle**

La détermination du phénotype RH est un examen préalable à toute transfusion car le système RH est impliqué au premier degré dans les phénomènes d'allo immunisation (après une seule injection de CGR RH: 1, 30% à 50% des receveurs RH :-1 développent un anti-RH1 dans les six mois). (49)

### **b. Système KEL ISBT 006 (anciennement Kell)**

L'importance du système KEL provient de l'Ag KEL1 qui possède un pouvoir immunogène redoutable et vient par ordre décroissant d'immunogénicité aussitôt après l'Ag RH1. [14]

- **Le gène**

Le gène KEL qui code pour la glycoprotéine KEL est localisé sur le bras long du chromosome 7, en position q33.

La protéine portant les spécificités du système KEL est composée de 732 aa, dont 665 sont extracellulaires. Elle a un poids moléculaire de 93 kDa. [15]

- **Les antigènes et les phénotypes**

Le système KEL est caractérisé par sa complexité, 25 Ag ont été identifiés [16] dont les principaux sont : KEL1, KEL2, KEL3, KEL4, KEL6 et KEL7. Cependant KEL1 et KEL2 restent les deux Ag antithétiques importants du système, et déterminent trois phénotypes essentiels qui sont : KEL :-1,2, KEL : 1,2 et KEL : 1,-2.

Dans le groupage quotidien seul l'Ag KEL1 est déterminé.

**Tableau 2** : fréquence des phénotypes KEL1 et KEL2 dans la population marocaine [16]

<b>PHENOTYPE</b>	<b>KEL1</b>	<b>KEL2</b>
<b>FREQUENCE</b>	7,38%	92,62%

- Phénotype silencieux K0 et l'Ag KEL5

Le phénotype silencieux Knul ou K0 est lié à la présence en double dose d'un gène amorphe sur le locus KEL, ce phénotype est caractérisé par : [14]

- L'absence de l'ensemble des Ag du système KEL.
- La présence d'un Ag particulier XK1.

Il est important de noter que les sujets de phénotype K0 par transfusion peuvent développer un anti-KEL5 (anti KEL-total , anti-Ku) qui réagit avec tous les Ag KEL connus, donc il s'impose de dépister ces rares sujets, car une seule transfusion de sang de phénotype KEL normal immunise ces sujets et rend toute transfusion ultérieure de sang non isogroupe impossible.

REMARQUE : L'Ag XK1 est le produit du gène XK situé sur le chromosome X. la protéine XK associée structurellement et phénotypiquement au système KEL est composée de 444 aa, et c'est sur cette protéine que viennent se fixer les Ag KEL. [15]

• **Particularités des antigènes**

Les Ag KEL sont strictement érythrocytaires et bien développés à la naissance .Ils ont pu être mis en évidence dès la 6ème semaine d'aménorrhée .l'Ag KEL1 est le plus immunogène.

L'action des enzymes protéolytiques sur les Ag KEL est variable mais aucune enzyme n'altère les Ag KEL. [5]

- **Importance transfusionnelle**

Le système KEL est après le système RH, le plus immunogène des systèmes de groupes sanguins car l'introduction d'Ag KEL1 par transfusion chez les sujets dont les hématies en sont dépourvues peut provoquer une allo-immunisation éventuellement responsable d'une réaction transfusionnelle.

Les accidents provoqués par les Anti-KEL1 sont graves, contrairement à ceux qui le sont par les autres anticorps du système KEL.

- c. Système FY ISBT 008 (anciennement DUFFY)**

Le système FY présente également un intérêt transfusionnel en raison du pouvoir immunogène de l'Ag FY1 qui se situe immédiatement après celui des Ag RH1 et KEL1, d'où la fréquence d'apparition d'Ac anti-FY1 chez les polytransfusés.

- **Le gène**

Le gène FY est localisé sur le bras long du chromosome 1 en position q22-q25, il code pour une glycoprotéine FY constituée de 336 aa appelée aussi DARC (Duffy Antigen Receptor of Chemokines). Ce locus comporte, dans les populations européennes, deux allèles codominants nommés FY1 et FY2. Ces deux allèles ne diffèrent que par une substitution nucléotidique G125A, un troisième allèle plus rare nommé FYx, est caractérisé par une substitution nucléotidique C286T survenue sur un allèle FY2.

Dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne, à côté des allèles FY1 et FY2, est mis en évidence un allèle silencieux FY qui est caractérisé par une mutation du promoteur érythroïde (-33 T>C) d'un allèle FY2.

La protéine FY présente un double intérêt biologique :

- La protéine FY est un récepteur in vivo et in vitro pour les mérozoïtes de Plasmodium Vivax, agent responsable de la MALARIA de l'homme. [15]
- La protéine FY est un récepteur des chémokines. [17]

• **Les antigènes et les phénotypes**

Les deux Ag principaux et antithétiques du système FY sont FY1 et FY2, ils permettent de définir trois phénotypes essentiels FY : 1,2, FY :-1,2 et FY : 1,-2

**Tableau 3** : fréquence des phénotypes du système FY dans la population marocaine [11]

PHENOTYPE	FY : 1,-2	FY : 1,2	FY :-1,2
FREQUENCE	20,17%	18,62%	35,99%

Leur polymorphisme repose sur la substitution d'un aa (Gly42Asp).

L'Ag FYX (absence de numéro ISBT compte tenu de l'absence d'anticorps spécifique [18]) caractérisé par une faible expression de l'Ag FY2.

Les Ag FY3 et FY6 : ce sont des Ag publics, présents chaque fois que FY1 et /ou FY2 soient présents.

L'Ag FY4 : l'appartenance de la spécificité FY4 au système FY n'est pas confirmée étant donné qu'un seul exemple d'anti FY4 a été décrit.

L'Ag FY5 : est un Ag de grande fréquence, mais absents sur les hématies RHnul même si FY1 et/ou FY2 soient présents.

Une relation entre le système RH et FY semble donc exister, elle peut être le résultat d'une association de structure des Ag FY et RH sur la membrane érythrocytaire ou être de nature génétique, les gènes du système RH et FY étant situé sur le même chromosome.

#### -Le phénotype silencieux FY :-1,-2

Un quatrième phénotype très fréquent chez les noirs et exceptionnel en dehors de la race noire est le phénotype FY :-1,-2, il proviendrait de la transmission en double dose de 2 gènes FY « silencieux ».

- **Particularités des antigènes**

Les Ag du système FY sont bien développés à la naissance et ont pu être mis en évidence dès la 6<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

L'Ag FY1 est le plus immunogène.

Les Ag FY1 et FY2 sont des polypeptides altérables par l'ensemble des protéases : chymotrypsine, pronase, ficine, broméline, et en particulier la papaïne qui les détruit totalement, la seule enzyme n'entraînant pas une altération de l'Ag FY1 est la trypsine pure dénuée de toute trace chymotrypsine, par contre l'Ag FY2 est modifié. [5]

- **Importance transfusionnelle**

Le pouvoir immunogène des Ag du système FY est relativement important et les place en troisième position après les Ag du système RH et KEL.

Les anti FY1 peuvent être responsables de réactions transfusionnelles.

**d. Système JK ISBT009 (anciennement Kidd)**

L'immunisation aux Ag JK plus particulièrement à l'Ag JK1 est une éventualité relativement fréquente chez les polytransfusés.

- **Gène**

Le locus JK localisé sur le chromosome 18 en région q12-q21 comporte deux allèles codominants nommés JKA et JKB (ne diffèrent que par une substitution nucléotidique G838A) qui dominant sur l'allèle silencieux, exceptionnel, nommé JK.

- **Les antigènes et les phénotypes**

Les deux Ag antithétiques JK1 et JK2 déterminent les trois phénotypes courants, dont les fréquences varient d'une population à l'autre JK : 1,-2, JK :-1,2 et JK : 1,2.

**Tableau 4 :** Fréquence de différents phénotypes JK dans la population marocaine [11]

PHENOTYPE	JK : 1,-2	JK: 1,2	JK :-1,2	JK:-1,-2
FREQUENCE	37,78%	41,95%	18,33%	1,94%

Leur polymorphisme repose sur la substitution d'un aa (Asp280Asn). [15]

-Le phénotype silencieux JK :-1,-2

Ce phénotype est rare mais présente une incidence plus importante dans les populations asiatiques et polynésiennes .les bases moléculaires de ce phénotype reposent sur deux types de mécanismes :

- Le premier est caractérisé par la présence d'un allèle silencieux en double dose [19]
- Le deuxième mécanisme est lié à la présence d'un gène inhibiteur autosomique dominant, non encore identifié, appelé In et non lié au gène JK. [15]

- **Particularités des antigènes**

Les Ag JK1 et JK2 se développent très tôt chez le fœtus, présents exclusivement sur les hématies.

La molécule portant les Ag JK joue un rôle dans le transport de l'urée à travers la membrane du GR, assurant l'équilibre osmotique de la cellule en particulier lors de son passage dans le filtre rénal ou elle est soumise à des pressions osmotiques très élevées et transitoires. [17]

- **Importance transfusionnelle**

Seul l'anti JK1 est tenu fréquemment responsable de réactions transfusionnelles, les Ac du système JK se développent rapidement in vivo, ceci peut entraîner des conséquences importantes, en effet un sujet qui ne possède pas

sur ses hématies l'Ag JK1, peut développer, dès la première introduction d'hématies JK : 1, des anti JK1 détectables dans le sérum pendant seulement une courte période de temps. En cas de transfusion ultérieure des hématies JK : 1 apparaîtront compatibles in vitro mais leur injection aura pour conséquence la production rapide d'anti JK1 (réponse secondaire) responsables d'une réaction transfusionnelle hémolytique retardée. Les anti JK sont typiquement en cause dans ce type d'accidents transfusionnels.

#### **e. Système LE ISBT007 (anciennement Lewis)**

Le système LE n'est pas un système de groupe sanguin au sens strict du terme, mais un système de sécrétion, voire un système tissulaire. Dans une cellule non encore identifiée [15], des substances LE sont synthétisées (LE1 et LE2) sous forme de glycoprotéines dans la salive et de glycosphingolipides dans le plasma. Ces dernières sont adsorbées secondairement sur la membrane des hématies.

- **Le gène**

Le gène FUT3 (LE) présent chez 90% des sujets est situé sur le bras court du chromosome 19 (19p13.3) Il code une protéine de 361 aa capable de traverser les membranes cellulaires est compatible avec la structure d'une glycotransférase. ((1,3) ou (1,4) fucosyltransférase) qui transfère un fucose sur le carbone 3 ou 4 de l' $\alpha$  N-acetyl glycosamine d'un précurseur terminal.

- **Les antigènes et les phénotypes**

Chez les sujets non sécréteurs, l'enzyme FUT3 ajoute un fucose au C4 du N-acétyl-D glucosamine subterminal d'un précurseur pour former l'Ag LE1 et donner un phénotype LE : 1,-2, chez les sujets sécréteurs, l'enzyme FUT3 fixe un fucose au C4 du N-acétyl-D-glycosamine d'un Ag H pour former l'Ag LE2 et donner un phénotype LE :-1,2

En l'absence d'enzyme FUT3 fonctionnelle, aucun de 2 Ag n'est formé et le phénotype sera LE :-1,-2, quel que soit le statut « sécréteur » du sujet.

La fréquence de ces phénotypes est : LE :-1,2 (70%) , LE :-1,-2 (10%) , et LE :1,-2 (20%)

Il n'existe pas de phénotype érythrocytaire LE : 1,2 chez l'adulte car l'Ag LE2 n'est que la superposition des spécificités LE1 et H sur la même molécule [15] et il n'y a pas de transférase spécifique, ni de gènes LE1 et LE2.

- **Particularités des antigènes**

A la naissance, les Ag LE sont encore absents du plasma, les hématies du nouveau né sont donc toutes LE :-1,-2, ce n'est que vers le 10e jour que les Ag LE sont décelables sur les hématies.

- **Importance transfusionnelle**

La présence chez un receveur de sang d'Ac du système LE réagissant à basse T° (4-22) n'a pas de signification transfusionnelle.

En revanche, il est prudent de tenir compte de leur présence au cas où ils réagissent à 37°C Les anti LE1 peuvent être en cause dans des réactions hémolytiques transfusionnelles.

#### **f. Système MNS ISBT 002(anciennement MNSs)**

Le système MNS mérite sa place parmi les systèmes immunogènes en raison de l'immunogénicité des Ag MNS3 et MNS4.

- **Le gène**

Les spécificités MNS1 et MNS2 sont portés par la GPA (transmembranaire de 131 aa qui est exprimée en abondance à la surface des hématies), alors que MNS3 et MN4 sont portés par la glycophorine B (glycophorine transmembranaire dont les 26 premiers aa sont identiques à ceux de GPA et dont l'expression à la surface des hématies est dix fois inférieure à celle de cette dernière). [15]

Les gènes codant pour ces glycophorines sont respectivement GYPA et GYPB qui sont des gènes homologues, étroitement liés, localisés sur le chromosome 4, en position q28-q31, ces derniers sont liées à un troisième gène homologue, le gène GYPE qui, bien que ne s'exprimant pas au niveau érythrocytaire, participe à des réarrangements géniques qui aboutissent à l'apparition de certains variants du système MNS. [15]

Le gène GYPA, GYPB et GYPE présentent près de 90% d'homologie et dérivent d'un gène ancestral commun. [20]

- **Les antigènes et les phénotypes**

Deux paires d'Ag antithétiques (MNS1/MNS2) et (MNS3/MNS4) sont couramment étudiés.

Les deux antigènes antithétiques MNS1 et MNS2 se différencient par deux substitutions d'aa, Ser1Leu et Gly5Glu. Ils déterminent trois phénotypes essentiels MNS : 1,2, MNS : 1,-2 et MNS :-1,2 dont la fréquence est comme suit :

**Tableau 5 :** Fréquence de différents phénotypes MNS : 1,2, MNS :-1 ,2 et MNS : 1,-2  
(Les données marocaines non disponibles)

PHENOTYPE	MNS : 1,2		MNS:- 1,2		MNS : 1,-2	
	BLANCS	NOIRS	BLANCS	NOIRS	BLANCS	NOIRS
FREQUENCE	50%	44%	22%	30%	28%	26%

Les deux antigènes antithétiques MNS3 et MNS4 se différencient par un seul aa, Met29Thr et déterminent les phénotypes : MNS : 3,4, MNS : 3,-4 et MNS :-3,4.

**Tableau 6 :** Fréquence de différents phénotypes MNS : 3,4, MNS :-3 ,4  
et MNS : 3,-4 dans la population marocaine. [11]

PHENOTYPE	MNS : 3,-4	MNS: 3,4	MNS :-3,4
FREQUENCE	8,61%	38,33%	50,56%

L'Ag MNS5 (U) :c'est un Ag présent sur la GPB et présent chez 100% des sujets blancs, certains individus sont U-.

La relation avec le système MNS est attestée par le fait que les sujets U- sont tous MNS:-3,-4, mais la réciproque n'est pas vraie.

La majorité des sujets U- sont MNS :-3,-4 témoignant d'une anomalie de synthèse de la GPB.

- **Particularités des antigènes**

Les Ag du système MNS sont bien développées à la naissance.

Les antigènes MNS1 et MNS2 sont sensibles au traitement par la trypsine, la broméline et la papaïne. Les antigènes MNS3 et MNS4 résistent au traitement par la trypsine mais sont sensibles à un traitement par la papaïne et la broméline, sachant que l'antigène MNS3 est plus difficilement détruit. [18]

- **Importance transfusionnelle**

Les Ac anti-MNS1 et anti-MNS2 ne sont que très rarement responsables de réactions transfusionnelles étant donné que ce sont le plus souvent des Ac naturels, rares, de titre faible et actifs à 4°C.

L'anti MNS3 et plus rarement l'anti MNS4 peuvent être produits à la suite d'une transfusion incompatible et être responsable de réactions transfusionnelles, le rôle immunogène des Ag MNS3 et MNS4 est cependant moins important que celui des Ag du système RH, KEL, FY et JK.

### **g. Système P1 ISBT 003(anciennement P)**

L'Ag du système P1 est porté par les chaînes glucidiques de glycolipides membranaires. Les bases moléculaires du polymorphisme P1 restent toujours hypothétiques. [15]

- **Le gène**

Le gène du système P1 est localisé sur le bras court du chromosome 22 aux alentours de q11 codant pour une protéine jouant le rôle de récepteur de toxines bactériennes (Enterotoxine d'E. coli ou Strptococcus suis). [14]

- **Les antigènes et les phénotypes**

Le système P1 est constitué d'un seul Ag, l'Ag P1 qui détermine deux phénotypes principaux P1 et P2, dont les fréquences respectives sont de 75% et 25%. [18]

Il est à noter que l'antigène P1 voit son expression varier d'un individu à l'autre. Cette variation peut être liée à un effet-dose ou à la présence du gène inhibiteur In(Lu).

L'Ag P2 n'existe pas, le phénotype P2 désigne les sujets P1 négatif. [18]

Les sujets P1 développent fréquemment un Ac naturel irrégulier anti P1.

- **Particularités des antigènes**

L'expression antigénique P1 est élevée dès la 12e semaine de la vie fœtale puis diminue avec l'âge du fœtus, et à la naissance, par la suite, la densité antigénique.

Cet Ag est présent sur d'autres cellules sanguines (granulocytes, monocytes) et dans de nombreux fluides biologiques comme celui des kystes hydatiques.

L'Ag P1 est résistant aux protéases.

- **Importance transfusionnelle**

La plupart des anti-P1 présentent peu d'importance du point de vue transfusionnel, vu qu'ils ne réagissent qu'à des températures inférieures à 37 °C. Cependant si un anti P1 est actif à 37 °C, il est recommandé de transfuser du sang phénotypé P1 négatif.

#### **h. Système LU ISBT 005(anciennement lutheran)**

Le système LU comporte à ce jour 19 Ag exprimés sur la glycoprotéine membranaire Lu impliquée dans les processus d'adhésion cellulaire. [5]

- **Le gène**

Le gène LU est situé sur le bras long du chromosome 19, il code pour une protéine membranaire de 397 aa, faisant partie de la superfamille des immunoglobulines, cette protéine est un récepteur liant la laminine qui est un constituant de la matrice extracellulaire.

- **Les antigènes et les phénotypes**

Le système LU est essentiellement gouverné par deux allèles LU1 et LU2 qui produisent deux Ag antithétiques LU1 et LU2, définissant 3 principaux phénotypes LU : 1,2, LU : 1,-2 et LU :-1,2.

Les deux antigènes antithétiques LU1 et LU2 se différencient par un seul aa (His77Arg).

L'Ag LU1 présente une fréquence moyenne de 8% dans de nombreuses populations originaires d'Europe, d'Afrique et d'Amérique du nord. Il est beaucoup plus rare dans les autres populations.

L'Ag LU2 est un Ag de grande fréquence dans toutes les populations et seulement un individu sur 1000 apparait LU :-2.

Dans 2/3 des cas, il s'agit d'un phénotype LU : 1,-2 et dans un 1/ 3 des cas LU :-1,-2.

#### -Le phénotype silencieux LU :-1,-2

Il est du à trois mécanismes principaux :

- phénotype silencieux récessif : caractérisé par l'absence de tout Ag LU sur les hématies. Les sujets peuvent former un allo-Ac anti LU1LU2 (anti LU3) dans ce cas les individus LU :-1,-2 sont homozygotes pour l'allèle LU amorphe.
- phénotype silencieux dominant : caractérisé par une absence presque totale d'Ag LU sur les hématies, ces sujets ne peuvent pas former d'Ac anti LU1LU2 (anti LU3).Ce phénotype est secondaire à un gène dominant, In(Lu), qui inhibe l'expression des Ag LU.

Le dernier mécanisme est représenté par le phénotype LU :-1,-2 dont le mode de transmission récessif est lié au chromosome X. Ce phénotype est caractérisé par un affaiblissement important de tous les antigènes du système LU, Le locus régulateur.

- **Particularités des antigènes**

Les Ag LU sont souvent peu développés à la naissance, ils sont donc faiblement perceptibles, la force des Ag peut augmenter jusque vers l'âge de 15 ans. [17]

Les Ag LU sont détruits par certaines protéases (Trypsine, Chymotrypsine).

La réactivité des Ag LU montrent souvent un effet de dose, et occasionnellement des tests de fixation-élution sont nécessaires pour détecter les Ag faibles LU2 sur les cellules LU : 1,2.

- **Importance transfusionnelle**

Les Ac formés étant le plus souvent des Ac agglutinants actifs à 22 °C et de titre faible, ils n'ont que des conséquences mineures lors de transfusions incompatibles. Des rares Ac anti LU2 ont été associés à des réactions transfusionnelles hémolytiques. [12]



*Allo - immunisation anti-érythrocytaire*

## **V. ALLO IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE :**

### **1-Definition et généralités :**

L'Allo immunisation érythrocytaire est définie comme la présence dans le sérum de receveurs ou de femmes enceintes, d'anticorps de spécificité dirigée contre les antigènes de la membrane du globule rouge.

Lorsque les anticorps sont présents sans qu'une stimulation évidente (grossesse ou transfusion) soit reconnue, ils sont appelés "naturels" (c'est le cas du système ABO, LEWIS, I, LUTHERAN, MNS (M, N), et système P...). [21]

Alors que ceux qui apparaissent après sensibilisation par transfusions ou grossesses sont appelés "immuns", c'est le cas du système RH, KEL, DUFFY, KIDD, MNS (S,s) : Ce sont ceux qui répondent exactement à la définition d'allo-immunisation.

L'immunisation à l'intérieur de l'espèce humaine est susceptible de s'observer chaque fois qu'une cellule, ou plus rarement une protéine portant un déterminant étranger au receveur est introduite dans l'organisme de ce dernier.

Le polymorphisme des systèmes érythrocytaire est incontournable: 36 systèmes indépendants sont, à ce jour, identifiés et correspondent à plus de 380 antigènes de fréquence significative. [2], Ainsi la phéno-compatibilité entre le produit sanguin et le receveur ne peut être que relative et incompatible.

Pratiquement seuls les systèmes dits majeurs sont considérés en priorité : ABO, RH (D) KELLE

Les niveaux de prise en compte des autres systèmes de groupes sanguins ne concernent qu'une minorité de patients (DUFFY, KIDD, MNS...)

Dans un accident hémolytique, la majorité des antigènes de groupes sanguins peuvent être impliqués. L'importance de l'hémolyse et la fréquence des accidents peuvent varier selon le système concerné. La nature des anticorps et leur aptitude à fixer le complément sont des facteurs importants, responsables d'hémolyses intravasculaires ou intra-tissulaires.

## **2-Circonstances de survenue :**

L'allo immunisation érythrocytaire chez les l'Homme s'observe dans les situations suivantes :

**-La transfusion :** elle représente la cause majeure des allo immunisations humaines; l'immunisation anti érythrocytaire augmente avec le nombre des transfusions sanguines et le rythme de celles-ci. C'est à cette situation que s'intéressera particulièrement ce travail.

**-La grossesse :** au cours de laquelle, le passage de cellules de fœtus dans la circulation de la mère peut entraîner la synthèse d'anticorps et aboutir à une immunisation fœto-maternelle susceptible d'induire lors de grossesses ultérieures une destruction des globules rouges des fœtus.

**- La greffe**

### 3-Les facteurs d'apparition de l'allo immunisation [6]

L'apparition des anticorps immuns après stimulation par transfusion ou grossesse incompatible est conditionnée par plusieurs facteurs :

#### 3.1 Le rôle des transfusions :

Le risque d'allo immunisation érythrocytaire augmente avec le nombre de transfusions et le rythme de celles-ci.

La survenue d'une allo- immunisation chez un polytransfusé peut aboutir à un blocage transfusionnel : au fur et à mesure que les anticorps apparaissent chez un receveur polytransfusé et dans la mesure où ils correspondent à des antigènes de fréquence relativement élevé, le nombre des donneurs encore compatibles devient de plus en plus petit. Parfois chez un sujet déjà immunisé on peut voir paraître rapidement plusieurs autres anticorps, ce qui peut rendre dramatique la recherche du sang compatible.

Ci-dessous, quelques exemples des mélanges complexes observés chez les polytransfusés :

**Tableau 7:** Associations complexes d'allo- anticorps

<b>Anticorps</b>	<b>Fréquence de trouver du sang compatible</b>
<b>Anti- D+ C+ K+ Fya</b>	<b>0.05</b>
<b>Anti- c+ Jkb</b>	<b>0.04</b>
<b>Anti- e+ S+ Fya</b>	<b>0.03</b>
<b>Anti- c+ E+ S+ Jka</b>	<b>0.02</b>

En outre, des allo-immunisations plus complexes peuvent s'accompagner d'un dérèglement immunitaire plus global, avec apparition d'auto anticorps.

Ceux-ci peuvent se traduire par une hémolyse auto-immune post allo-immunisation. Ces situations, dont le diagnostic est souvent difficile, sont heureusement rares.

La réponse immunitaire vis-à-vis d'un même antigène est variable d'un individu à l'autre. La majorité des réponses immunitaires implique une coopération entre lymphocytes T et Lymphocytes B. Après activation, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes capables de sécréter les anticorps spécifiques de l'antigène cible. De façon générale, les facteurs influant sur la survenue d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire et sur son « étendue » sont de trois types : les facteurs immunologiques classiques (facteurs génétiques, voie d'immunisation), les facteurs liés aux polymorphismes génétique des systèmes de groupe sanguin et les autres facteurs.

### **3.2 Facteurs immunologiques classiques**

Les facteurs génétiques influant sur la réponse immunitaire comprennent des gènes liés ou non au CMH. Chez l'homme, le CMH est appelé système HLA (HLA pour human leukocyte antigens).

#### **a. Système HLA et immunisation anti-érythrocytaire.**

Une des caractéristiques du système HLA est son polymorphisme. La principale fonction des molécules HLA est la présentation des antigènes peptidiques aux lymphocytes T. D'une manière générale, les molécules HLA de

classe II présentent des antigènes exogènes aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires. Ces molécules HLA de classe II sont formées d'une chaîne Alpha et d'une chaîne Béta. Seule une bonne interaction entre le peptide et la cavité formée par les chaînes va permettre la présentation de ce peptide au lymphocyte T CD4+. L'activation des lymphocytes T CD4+ déclenche une coopération cellulaire avec les lymphocytes B pour la production d'anticorps spécifiques du peptide présenté. Les chaînes formant les molécules HLA de type II sont codées par les gènes HLA de classe II, regroupés en trois principales sous-régions, DR, DP, et DQ. Pour chaque locus, DR, DP, et DQ, un gène A1 et un gène B1 codent les chaînes correspondantes. Au locus DR, trois autres gènes, DRB3, DRB4, et DRB5, codent une chaîne (3,4 ou 5) qui s'associe à la chaîne pour former une deuxième molécule HLA-DR. Les gènes de classe II fonctionnels sont les gènes DRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1 et DPB1.

Il existe un grand nombre d'allèles DRB1. Plusieurs études ont montré qu'il existait une surreprésentation de certains allèles DRB1 chez les patients présentant une allo-immunisation anti-érythrocytaire. Chez les patients immunisés contre l'antigène JK1 (Jk<sup>a</sup>), la fréquence des allèles DRB1\*01 et DRB1\*02 était supérieure à celle attendue dans une population caucasienne témoin [22]. Par la suite, d'autres études ont montré une fréquence supérieure des allèles DRB1\*11 et DRB1\*13 chez les patients immunisés vis-à-vis de l'antigène KEL1 (Kell), et une fréquence supérieure des allèles DRB1\*04 et DRB1\*1501 chez les patients immunisés vis-à-vis de l'antigène FY1 (Fy<sup>a</sup>), par rapport à celle attendue dans une population européenne [23,24]. L'ensemble de ces études suggère que l'induction

d'une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes érythrocytaires KEL1 (Kell), FY1 (Fy<sup>a</sup>) et JK1 (Jk<sup>a</sup>) dépend de la présentation peptidique par les molécules HLA-DR.

### **b. Voie d'immunisation**

Le risque d'allo-immunisation diffère selon que l'introduction d'antigènes érythrocytaires extérieurs à l'organisme se fait par le biais de la transfusion ou d'une grossesse. En cas de transfusion, l'allo-immunisation est définie comme étant pluri-directionnelle, de nombreux antigènes érythrocytaires entrant en jeu. Le risque d'introduire dans l'organisme des antigènes de faible fréquence ne représente pas un risque réel sachant que, par définition, la fréquence de l'antigène en question est « faible », voire « très faible ». Ce risque augmentera cependant en fonction du nombre d'unités de sang transfusées.

### **c. Dose antigénique**

La dose antigénique est un facteur classique intervenant dans l'induction d'une réponse immunitaire. Dans ce sens, il faut avoir à l'esprit que les études portant sur l'allo-immunisation anti-RH1 (D), montrant un pourcentage d'immunisation d'environ 85 % des individus RH:-1 (D-) ayant reçu du sang RH:1 (D+), ont été réalisées après transfusion d'une quantité importante d'hématies RH:1 (D+) (200 ml ou plus). La réponse anti-RH1(D) serait, en revanche, inférieure à 50 % en cas d'injection d'une dose unique de 0,5 à 1 ml d'hématies RH:1 (D+). [25]

#### **d. Fréquence de l'immunisation**

Le nombre d'expositions à l'antigène fait partie des facteurs contrôlant la réponse immunitaire. Il existerait un lien entre l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et le nombre d'expositions à l'antigène, c'est-à-dire le nombre d'unités de sang reçues. Plusieurs études ont montré que le nombre d'unités de sang transfusées aux patients immunisés était significativement différent de celui noté chez les patients non immunisés [26,7]. Dans une publication princeps de 1990, le nombre médian d'unités de sang reçues par les patients drépanocytaires non immunisés (n = 75) était de 12, alors que ce nombre était de 23 chez les patients drépanocytaires immunisés (n = 32) [26,7]. Récemment, une étude rétrospective réalisée aux Pays-Bas sur un nombre important de patients (3002 patients non immunisés, sans antécédents transfusionnels) a montré que l'incidence cumulative d'apparition d'un premier anticorps anti-érythrocytaire était de 1 % après transfusion de cinq unités de sang, 2,4 % après dix unités de sang, 3,4 % après 20 unités de sang et de 6,5 % après 40 unités de sang [27]

Ainsi, Les transfusions itératives exposent les patients à des risques potentiels d'allo-immunisation multiples. Pinto et al. [28] ont rapporté que le risque de développer un allo-anticorps anti-érythrocytaire est 16 fois plus élevé chez les patients ayant reçu plus de 10 transfusions sanguines. D'après Sarnaik et al. [29], pour les patients déjà immunisés, le risque de développer un autre anticorps est multiplié par 3,5 %. Rosse et al. [30] ont montré que 45 % des patients immunisés avaient développé un seul anticorps, alors que 17 % des patients immunisés avaient 4 anticorps anti-érythrocytaires ou plus. Schonewille et al. [31] ont rapporté

que 21 % des patients déjà immunisés, développent un anticorps anti-érythrocytaire additionnel après de nouvelles transfusions. La médiane étant après transfusion de 2 unités de sang. D'autres auteurs suggèrent que le risque de développer un anticorps additionnel soit génétiquement déterminé et serait lié au profil de bons répondeurs des patients [29,32]. En effet, une étude rétrospective réalisée sur 13 255 patients, avec un suivi sur 15 ans, a montré que l'impact du nombre d'unités de sang transfusées sur le nombre d'allo- anticorps produits était faible [32]. Aussi, Higgins et al. [32] estiment que les patients qui répondent à la stimulation sont pré-disposés génétiquement et représentent 13 % de la population générale. Ces auteurs considèrent que les patients ayant développé au moins un allo-anticorps sont de bons répondeurs. Les facteurs influençant l'apparition des allo-anticorps restent multiples et concernent aussi bien le patient que le produit sanguin transfusé [33].

#### **e. Allo-immunisation multiple**

Compte tenu de l'importance du polymorphisme des systèmes de groupe sanguin, du nombre d'épitopes définissant un antigène érythrocytaire, il est licite de penser que le risque induit par la transfusion de multiples unités de sang pourrait correspondre à la somme de l'immunisation vis-à-vis d'un certain nombre de systèmes de groupe sanguin. Chez les patients drépanocytaires, Rosse et al. ont montré que 45 % des patients immunisés avaient développé un seul anticorps anti-érythrocytaire, alors que 17 % des patients immunisés avaient quatre anticorps anti-érythrocytaires ou plus [26].

Il apparaît qu'une fois qu'un patient présente une immunisation anti-érythrocytaire, le risque de développer un nouvel anticorps serait multiplié par 3,5 [29]. Chez les patients déjà immunisés, 21 % d'entre eux produisaient un anticorps anti-érythrocytaire additionnel après de nouvelles transfusions, la médiane étant après transfusion de deux unités de sang [34]. Cette notion de risque d'allo-immunisation multiple en fonction du nombre d'unités de sang reçues est cependant remise en question par certains auteurs. Pour eux, ce risque n'augmenterait pas en fonction du nombre croissant d'unités de sang reçues, mais serait lié au profil « bons répondeurs » des patients. Ce profil serait génétiquement déterminé, indépendant de la maladie, indépendant de l'âge du patient, et peu dépendant du nombre d'unités de sang reçues [29,32]. En effet, une étude rétrospective réalisée en 2008 chez 13 255 patients, avec un suivi de 15 ans, a montré que l'impact du nombre d'unités de sang transfusées sur le nombre d'allo-anticorps produits était faible [32]. Par exemple, plus de 100 patients ayant un seul type d'allo-anticorps anti-érythrocytaire avaient été transfusés avec plus de 25 unités de sang.

### **3.3 Facteurs liés au polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin**

La fréquence des allo anticorps anti-érythrocytaires dépend du type de patients transfusés et des pratiques transfusionnelles. Le risque d'immunisation est particulièrement élevé au cours de certaines pathologies, telles que la drépanocytose et la thalassémie.

Chez les patients thalassémiques souvent transfusés dès leur plus jeune âge, les études ont rapporté une fréquence comprise entre 5 et 21 %. [35] Outre la susceptibilité génétique et la sensibilité des techniques, un des principaux facteurs pouvant expliquer la large fourchette de fréquence d'allo-immunisation existant au sein d'une même « catégorie » de patients serait le niveau de « phéno-compatibilité » des unités de sang transfusées, notion impactée par le polymorphisme génétique des systèmes de groupe sanguin. L'exigence de compatibilité phénotypique entre donneurs et receveurs peut se situer à des niveaux différents. Selon les pays, la pratique transfusionnelle, lorsqu'aucun anticorps anti-érythrocytaires n'est détecté, est d'avoir une compatibilité donneur/receveur au niveau ABO-RH1 (D) seulement, ou au niveau ABO, RH, et KEL1 (Kell). La compatibilité au niveau ABO, RH, KEL1 (Kell), FY (Duffy), JK (Kidd) et MNS n'est recommandée que dans certains cas. Ainsi, en cas de compatibilité au niveau ABO-RH1 (D) seulement, le risque d'allo-immunisation serait lié à la différence ethnique entre donneurs et receveurs, reflétant le polymorphisme génétique des systèmes RH, KEL, FY (Duffy), et JK (Kidd) notamment.

Dès 1961, Giblett avait noté que le risque d'allo-immunisation des patients d'origine africaine était supérieur si les unités de sang provenaient de donneurs caucasiens plutôt que de donneurs d'origine africaine [5] Le choix d'unités de sang « phéno-compatibles » au-delà du phénotype ABO, RH et KEL1 (Kell) n'était effectif qu'en cas d'allo-immunisation démontrée vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires donnés. Chez les patients drépanocytaires, transfuser avec une compatibilité de niveau ABO, RH et KEL1 (Kell) qui est le niveau minimum

classique en France, permettrait de réduire la fréquence des allo anticorps anti-érythrocytaires de plus de 50 % [36]. Chez les patients thalassémiques, la fréquence d'allo anticorps anti-érythrocytaires évaluée à 33 % lorsque la compatibilité était au niveau ABO-RH1 (D) seulement était réduite à 2,8 % lorsque la compatibilité était au niveau ABO, RH et KEL1 (Kell) [37].

Au total, il serait souhaitable de revoir la notion de fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires avec des données actualisées en termes de pratiques transfusionnelles fondées sur l'ethnicité donneurs/receveurs notamment.

### **3.4 Autres facteurs**

#### **a. La maladie**

L'aptitude à s'immuniser dépend de l'état immunitaire du receveur. Le risque d'immunisation anti-RH1 (D) est moins important chez les patients que chez les volontaires sains, en dehors d'un problème de sensibilité des techniques. La probabilité que des patients de phénotype RH:-1(D-), transfusés avec des unités de sang RH:1 (D+) développent un anticorps anti-RH1 (D), serait de l'ordre de 20 –30 % contre 85 % chez les volontaires sains [38,39,40]. Il existerait même chez ces patients une corrélation inverse entre le nombre d'unités de sang transfusées et le risque d'immunisation anti-RH1 (D) [38]. De façon générale, le risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire est diminué chez les patients hypogammaglobulinémiques ou lorsque les patients présentent une immunodépression acquise consécutive à une chimiothérapie. Enfin, les données concernant un risque accru d'allo-immunisation anti-érythrocytaire dans le cadre de certaines maladies, telles que la cirrhose, la leucémie aiguë myéloblastique [6], sont contradictoires.

Des données récentes ont montré que le diabète, les néoplasies, étaient des facteurs de risque d'allo-immunisation, alors que les maladies lymphoprolifératives et l'athérosclérose « protégeaient » de l'allo-immunisation [41].

### **b. Âge**

Les résultats des études comparant la fréquence d'allo-immunisation chez les enfants et chez les adultes sont contradictoires. Dans le cadre de la drépanocytose, les enfants s'immuniseraient moins contre les antigènes érythrocytaires que les adultes. Rosse et al. ont montré que la fréquence d'allo-immunisation des enfants drépanocytaires âgés de moins de dix ans était significativement inférieure à celle des patients drépanocytaires âgés de plus de dix ans ( $p = 0,009$ ), même après correction des données en fonction du nombre d'unités de sang transfusées [30]. De même, une étude plus récente datant de 2002 a confirmé une fréquence d'allo-immunisation de 29 % chez les enfants drépanocytaires, contre une fréquence de 47 % chez les adultes drépanocytaires [42].

### **c. Sex-ratio**

A nombre égal de transfusions, les femmes, en excluant celles ayant eu des enfants, s'immunisent deux fois plus que les hommes. Selon Bauer et al. , le sexe féminin serait effectivement un facteur de risque d'allo-immunisation [41].

### **d. Splénectomie**

La rate est un organe lymphoïde secondaire jouant un rôle majeur dans le développement des réponses immunitaires dirigées contre les antigènes présents dans la circulation sanguine. La rate se compose de deux compartiments : la pulpe

rouge, compartiment majeur et site de destruction des hématies, et la pulpe blanche composée de tissu lymphoïde. La splénectomie (ablation de la rate) est indiquée dans le traitement de certaines indications des hémoglobinopathies, telles que la thalassémie. Dans ce cadre, Thompson et al. ont constaté qu'il existait une différence significative entre la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les patients thalassémiques après splénectomie (21 %) et la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les patients thalassémiques non splénectomisés (7,7 %) ( $p < 0,001$ ) [43]. La splénectomie précédait la survenue de l'allo-immunisation dans la plupart des cas.

### **3.5 Les «receveurs dangereux» dits publics négatifs :**

Les receveurs dangereux dépourvus d'un antigène de très grande fréquence (k-, Vel, Lan...) peuvent rapidement s'immuniser et toute transfusion deviendra impossible si l'on ne dispose pas d'une réserve de globules rouges conservés par congélation ; il faut, en tout état de cause, rechercher des phénotypes analogues dans la fratrie du malade.

### **3.6 Apparition et disparition des anticorps**

Les anticorps apparaissent et disparaissent au rythme des stimulations : leur concentration varie donc avec le temps. Il est beaucoup plus fréquent de trouver un anticorps 10 à 15 jours après une série de transfusions, qu'au moment du test de compatibilité. Il faut toujours tenir compte du moment où interviennent les recherches d'anticorps. Un sujet ayant un anticorps à un moment donné, en doit plus jamais recevoir l'antigène correspondant, d'où l'intérêt du dossier transfusionnel pour chaque receveur polytransfusé.

Ces situations sont dépistées par la RAI (Recherche des agglutinines irrégulières) et le test de compatibilité direct au laboratoire (TCDL). Dans certaines allo-immunisations complexes, la disponibilité du produit compatible est presque impossible et il est alors nécessaire de disposer de réserves de globules rouges congelés (sang du malade lui-même ou de sa fratrie ...).

#### **4- Mise en évidence de l'allo-immunisation :**

La mise en évidence de l'allo-immunisation est basée sur la recherche des agglutinines irrégulières (RAI et l'épreuve de compatibilité directe au laboratoire (TCDL),

##### **4.1 Epreuve de compatibilité directe au laboratoire**

L'épreuve de compatibilité directe au laboratoire permet de dépister certains allo-anticorps de titre élevé et les anticorps anti-privés.

Il est réalisé par la mise en contact entre le sérum du patient et les globules rouges qui vont lui être transfusés. Il permet d'assurer la sécurité immédiate, à condition que les techniques soient correctes utilisant en particulier le test de Coombs (Test à l'AGH).

Cependant, l'épreuve de compatibilité a ses limites. Par exemple, elle peut ne pas déceler un anticorps de faible activité si les hématies du donneur sont hétérozygotes dans le système en cause : un anti-JK1 chez un malade peut ne pas reconnaître les hématies JK (1,2) du donneur cependant vont provoquer une réactivation dangereuse.

L'épreuve de compatibilité ne dispense donc pas des recherches d'agglutinines irrégulières.

## **4.2 Recherche des agglutinines irrégulières (RAI) [44], [45], [5], [46] et [47].**

### **a. Intérêt et objectif :**

La RAI est devenue une analyse incontournable pour assurer non seulement la surveillance de l'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaires non ABO en obstétrique mais aussi la prévention et le diagnostic des incompatibilités anti-érythrocytaires en transfusion sanguine.

La RAI a pour objectif la mise en évidence et l'identification des anticorps anti-érythrocytaires,

Les données de l'hémovigilance confirment la fréquence élevée des incidents hémolytiques. La RAI systématique pré-transfusionnelle doit contribuer à limiter la fréquence de ces hémolyses immédiates ou différées.

### **b. Principe :**

La RAI consiste à mettre le sérum à étudier en présence de cellules de groupe O dont on connaît les phénotypes érythrocytaires les plus courants (panel de dépistage et/ou d'identification).

La présence d'anticorps se traduit classiquement par une réaction d'agglutination qui comporte deux étapes :

- Formation d'un complexe Ag-Ac
- Mise en évidence du complexe formé.

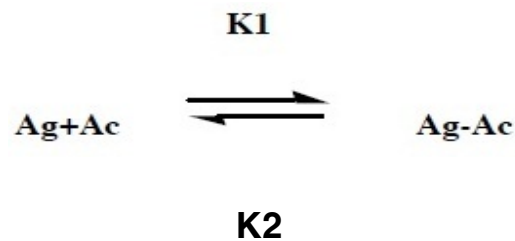
### 1°-Formation d'un complexe Ag-Ac

- la fixation de l'anticorps éventuellement présent dans le sérum du receveur sur ses antigènes spécifiques, présents sur les hématies tests du panel : elle a toujours lieu.

La réaction Ag-Ac est une réaction en équilibre ou la formation des complexes et leur dissociation sont soumises à la loi d'action de masse. Il en résulte une constante K appelée constante d'équilibre ou constante d'association qui permet d'apprécier la force de liaison

Ag-AC.

Constante d'équilibre des anticorps :



$$\text{Loi d'action de masse : } \frac{(Ag)(Ac)}{(AgAc)} = \frac{K1}{K2} = K_0, \text{ constante d'équilibre.}$$

Cette constante d'équilibre n'est pas une valeur fixe, elle dépend de différents paramètres ; dont les plus importants sont ;

**- Concentration en antigènes et en anticorps :**

(Trop de globule rouge réduit le nombre de molécules d'anticorps fixées par cellule et dès lors la capacité d'agglutination).

**- Température de réaction :**

On distingue

- Les anticorps chauds : optimum thermique à 37°C
- Les anticorps froids : optimum thermique à 10°C.

**- PH du milieu :**

Le pH des Ig G varie entre (6.0-9.0).

**- Temps d'incubation :**

Le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre varie d'un anticorps à l'autre.

**- Force ionique du milieu :**

En solution saline normale, les ions Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> neutralisent partiellement les charges opposées se trouvant sur les antigènes et les anticorps. Lorsque la force ionique du milieu est diminuée, les interactions antigène anticorps sont favorisées.

**2 -Mise en évidence du complexe formé**

Cette mise en évidence a reposée pendant de très nombreuses années sur la formation d'agglutinats par les hématies sensibilisées ; mais récemment d'autres approches ont été proposés (Technique en gel , technique en phase solide ).

Lorsqu'un complexe Ag-AC est formé, l'agglutination des hématies sensibilisées n'est pas systématique. La survenue de ce phénomène va dépendre en particulier :

- Classe des immunoglobulines concernées (Ig G, Ig M) ;
- Force de répulsion (Potentiel Zêta) ;
- Nombre de sites antigéniques sur la membrane ;
- Accessibilité des sites antigéniques ;
- Nature chimique des antigènes.

L'agglutination des hématies sensibilisées par des anticorps de type Ig G ne pourra être obtenu que par une modification du potentiel Zêta ou par l'utilisation d'une molécule complémentaire capable de réaliser un pont entre les molécules d'anticorps fixées sur les sites antigéniques du globule rouge (Anti-globuline Humaine).

### **c. Etapes : [48]**

La RAI comporte deux étapes :

- ✓ **Une première étape de dépistage des anticorps** : Le dépistage permet seulement de détecter et non pas d'identifier les anticorps correspondants aux antigènes que porte le panel de dépistage.

Au terme de cette étape de dépistage on pourra répondre " dépistage positif " ou " dépistage négatif " d'anticorps anti-érythrocytaires. En cas de dépistage positif, l'identification de l'anticorps est obligatoire.

- ✓ **Une seconde étape : L'identification** : elle consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents, en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes sur les gammes d'hématies-tests utilisées. Cette phase doit permettre l'identification d'un anticorps courant isolé, ainsi qu'une orientation dans l'identification des mélanges d'anticorps.

Lors de cette phase d'identification, il peut être utile voire indispensable d'utiliser en complément les techniques dites enzymatiques, notamment dans le cadre de difficultés d'identification (association d'allo-anticorps).

#### **d. Modalités pratiques de la RAI :**

##### **1- Les réactifs de la RAI :**

La RAI est un examen de réalisation délicate, en effet, elle fait intervenir plusieurs composants réactionnels :

- **Sérum du patient :**

La RAI doit être réalisée sur un prélèvement frais et conservé dans de bonnes conditions (à 4°C). Elle a une validité maximum de 3 jours.

Le sérum des patients contient à l'inverse des réactifs standardisés et puissants, des anticorps de force très variable, parfois très difficiles à détecter. Il doit être correctement étiqueté.

▪ **Panel des hématies-tests : [45]**

Le panel d'hématies-tests est un ensemble d'hématies d'origine humaine de groupe O dont le phénotype a été rigoureusement établi et contrôlé.

Ces hématies sont utilisées pour la détection (et l'identification) des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires.

La sensibilité des préparations d'hématies-tests varie selon le contenu en antigènes. Des hématies fortement réactives sont utilisées pour la détection et l'identification des anticorps. Tandis que des hématies peu réactives peuvent être utilisées pour la réalisation des témoins permettant la validation technique des RAI.

▪ **Panel de dépistage :**

L'étape de dépistage repose sur l'utilisation d'une gamme de dépistage comportant au moins 3 hématies tests de groupe **O** qui doivent permettre la détection des anticorps correspondants aux antigènes des systèmes RH, KEL, FY, JK, MNS, LE, P1, et LU.

- Les phénotypes RH suivant doivent être obligatoirement représentés sur la gamme de dépistage :
- RH: 1, 2,-3,-4,5
- RH: 1, -2, 3, 4, -5
- RH: -1, -2, -3, 4, 5.

- De plus, une expression phénotypique homozygote doit être respectée pour les antigènes FY1, JK1 et JK2 MNS3 et recommandé pour les antigènes FY2 et MNS4
- Une des trois cellules tests doit être positive pour l'antigène P1, KEL1, LE1 et LE2
- Si possible une des trois cellules doit être positive pour KEL3 et LU1.

▪ **Panel d'identification :**

L'étape d'identification repose sur l'utilisation d'une gamme d'hématies tests, d'au moins 10 hématies-tests. L'ensemble de ces hématies de groupe O doit comporter les antigènes suivants : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5, RH6, RH8 (Cw), KEL 1, KEL 2, KEL 3, KEL 4, FY1, FY2, JK1, JK2, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4, LE1, LE2, P1, LU1, LU2.

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

▪ **Anti-globuline Humaine:(AGH)**

On distingue deux types de réactifs Coombs: l'antiglobuline polyvalente et les antiglobulines spécifiques. L'une et l'autre sont obtenues par des injections chez l'animal (lapin chèvre,...) de sérum humain (immunoglobulines polyvalentes) et des fractions purifiées (Ig G, Ig M,...) pour le second. Le réactif est débarrassé des hétéro-agglutinines et le produit final doit être contrôlé.

- Les antiglobulines polyvalentes contiennent des proportions adéquates à la fois des anti-IgG et des anti C3d.

- Les anti-globulines spécifiques ne contiennent qu'un seul type d'antiglobulines
- Les anti IgG ou
- Les anti compléments (anti C3d)...

- **Enzymes protéolytiques**

Les enzymes protéolytiques (la Papaïne, la Broméline, la Trypsine...) éliminent les groupements sialiques de la surface érythrocytaire. Le retentissement majeur est caractérisé par une diminution des charges électriques aboutissant à un rapprochement inter-globulaire compatible avec « l'envergure » de l'anticorps sensibilisant. De plus, cette action est renforcée par une meilleure accessibilité antigénique ainsi qu'une potentialisation des interactions ioniques entre l'antigène et l'anticorps en rapport avec une diminution de l'hydratation globulaire.

## **2- Principales techniques de la RAI : [47]**

- ✓ **RAI en milieu de Coombs indirect :**

- **Principe :**

La révélation des complexes antigène- anticorps est obtenue après adjonction d'une anti-globuline qui va réaliser un réseau entre les hématies sensibilisées. L'anti-globuline vient se fixer sur les molécules d'immunoglobulines ou sur les fractions de complément fixées sur les hématies sensibilisées et réalise ainsi indirectement l'agglutination des hématies.

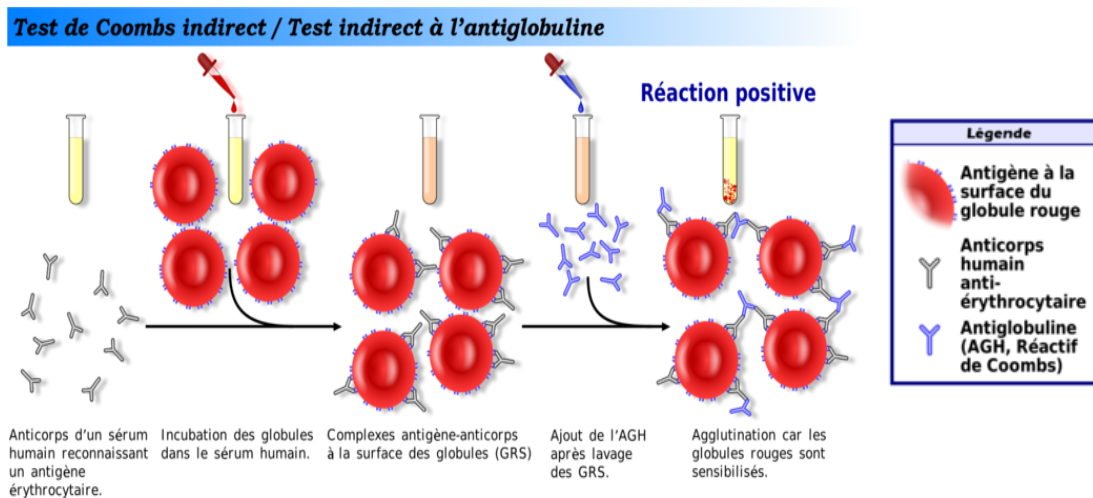
Il s'agit toujours d'une technique qui se déroule en deux étapes :

▪ **Phase de sensibilisation des hématies :**

L'incubation des hématies à tester avec les sérums tests contenant les anticorps correspondant à leur spécificité. La durée de cette incubation doit être suffisante pour permettre d'atteindre l'état d'équilibre entre les complexes antigènes- anticorps formés.

▪ **Phase de révélation :**

C'est l'étape de l'adjonction de l'anti-globuline. Elle est précédée par une série de lavages des hématies sensibilisées pour éliminer toute trace d'anticorps libres. La réaction antigènes- anticorps est révélée par l'addition d'une anti-globuline humaine qui provoque l'agglutination des hématies sensibilisées.



**Figure 5 :** Principe du Test de Coombs indirect

✓ **RAI en milieu enzymatique:**

▪ **Principe :**

Il repose sur le traitement des globules rouges par des enzymes protéolytiques (Papaïne, Broméline...), il entraîne l'élimination d'un certain nombre de molécules d'acide sialique responsable de la charge négative de l'hématie. Il en résulte une diminution de la charge négative des globules rouges et par conséquent du potentiel Zêta, ainsi les hématies se rapprochent et les anticorps Ig G deviennent agglutinants.

L'action des enzymes s'accompagne aussi de l'élimination de certaines glycoprotéines hydrophiles avec une conversion de la membrane vers une structure beaucoup plus hydrophobe, favorable à un rapprochement des hématies.

Le traitement des hématies par des enzymes protéolytiques améliore la mise en évidence de certains anticorps comme ceux du système RH et LE (mais aussi certains auto anticorps chauds ou froids). A l'inverse certains Antigènes sont totalement détruits : c'est le cas des antigènes FY, MNS1, MNS2, MNS3, MNS4 des systèmes MNS, XG. Ce phénomène limite les performances de la technique enzymatique qui ne peut pas être utilisée isolément.

Le traitement des hématies tests lavées doit être réalisé selon les conditions précisées par le producteur sur la notice d'utilisation. Les temps de traitement doivent être scrupuleusement respectés et suivis immédiatement de lavages préconisés.

### **e. Lecture et résultats de la RAI :**

Le dépistage est soit négatif, soit positif ; Si le dépistage est négatif, la RAI est négative. Si le dépistage est positif la RAI est positive, il convient de déterminer les spécificités des anticorps.

*N. B : La réaction n'est interprétable que si les témoins donnent les résultats attendus.*

#### **⇒ Test de coombs indirect ou test à l'anti-globuline (TDA) :**

TDA permet de dépister des anticorps de type Ig G de toutes spécificités :

##### **❖ Allo-anticorps :**

- Anti-RH
- Anti-KELL
- Anti- FY
- Anti-JK
- Anti-S, anti-s.
- .....
- Il ne permet pas de dépister certains anticorps de type RH et Lewis

##### **❖ Auto-anticorps :**

- Auto-anticorps anti-RH

#### **⇒ Test aux enzymes protéolytiques :**

Il permet de dépister des anticorps de type IgG correspondants aux antigènes non détruits par les enzymes protéolytiques :

❖ **Allo-anticorps :**

- Anticorps du système RH (technique de prédilection)
- Anti-KELL
- Certains anti-Lewis,
- anti-Jka, anti-P1

❖ **Auto-anticorps :**

- Auto-anticorps anti-RH
- Certains anticorps faussaires

### **4.3 Nouvelles techniques [49]**

Des améliorations à ces techniques de base se sont développées tendant à augmenter la sensibilité de la recherche des agglutinines irrégulières et la fiabilité des résultats, on distingue :

#### **a- Techniques de filtration**

▪ **Principe:**

Il Consiste à détecter une agglutination par filtration des hématies au travers d'une micro colonne contenant un milieu définis. Trois types de procédés sont couramment mis en œuvre:

- **Le gel test :** (typage et détection d'anticorps par le test indirect à l'antiglobuline)

Dans ces conditions le milieu contient de l'antiglobuline humaine et les particules de gel fonctionnent comme un filtre qui arrête après centrifugation, les hématies sensibilisées in vitro par l'anticorps spécifique et laisse passer celles qui ne le sont pas. [50]

**- Les microbilles de verre :**

Comme pour le gel-test, en fonction des réactifs présents dans le milieu, les microbilles peuvent piéger de la même façon des hématies agglutinées et des hématies sensibilisées.

**- Les colonnes d'affinité :**

Dans ce procédé. Un ligand tel que la protéine A ou G qui se fixe spécifiquement au fragment Fc des immunoglobulines G, est associé à un gel. Ce ligand peut ainsi capturer des hématies sensibilisées lors de leur passage au travers de la colonne. De même un anticorps spécifique, préalablement fixé sur le ligand, peut arrêter des hématies porteuses de l'antigène correspondant.

**▪ Avantage :**

- **Sensibilité** : de nombreuses études rapportent une plus grande sensibilité des techniques de filtration. Une part significative de cette meilleure performance semble liée à la praticabilité du test lui-même et l'objectivité de sa phase de lecture contrairement au test indirect à l'antiglobuline en tube, ou une agitation excessive lors de la remise en suspension représente la cause principale de faux négatifs.

Le test de Coombs indirect par filtration doit être effectué selon les recommandations du producteur. C'est le test le plus performant, le plus sécurisant et le plus utilisé de nos jours.

- **Absence de lavage** : lors de la phase de centrifugation, les éléments cellulaires extraits de l'environnement protéique se déplacent vers le bas de la colonne en entraînant avec eux uniquement ce qui est spécifiquement fixé à leur surface (anticorps réactifs). Ce phénomène associé à une antiglobuline en excès,

évite l'inhibition de ce réactif et rend inutile la phase de lavage préalable. La suppression de cette phase et de contrôles de qualité systématiquement associés (hématies sensibilisées pour chaque réaction négative) représente un gain de temps significatif.

- Stabilité de la phase réactionnelle
- Standardisation des phases d'exécution technique et de lecture
- Pré répartition des réactifs.
- Faible quantité des réactifs
- Automatisation possible.

▪ **Inconvénients :**

- **Risque de non détection de certaines agglutinations très faibles.** Ces failles semblent liées à des forces de cisaillement qui détruisent les faibles agglutinats durant leur passage forcé dans la matrice de filtration au cours de la centrifugation.

- **Les doubles populations ne sont pas toujours visibles** par piégeage de petites quantités d'hématies libres dans l'agglutinat bloqué dans la partie supérieur de la colonne.

- **Non applicable à certains champs d'application analytique :** la technique de filtration n'est pas adaptée à l'interprétation de certaines analyses comme le titrage des anticorps immuns chez la femme enceinte ou le contrôle anti-RH1 passifs, en raison du risque des résultats par excès pouvant aboutir à des décisions thérapeutiques mal adaptées.

### **b- Alternative actuelles aux techniques d'agglutination :**

Ces dernières années ont vu l'introduction de nouvelles technologies qui ont pour objectif une amélioration des performances avec parfois la mise en œuvre d'alternative à l'agglutination (immuno-adhérence) voire à l'immunologie (biologie moléculaire). L'élément moteur de cette amélioration ne se limite pas à la recherche d'une augmentation tous azimuts du couple spécificité sensibilité. Il prend aussi en considération la capacité de détecter en priorité le « cliniquement significatif » ainsi que les limites de la fiabilité humaine qui justifie l'introduction de l'automatisation et de l'informatisation.

#### **▪ Technique en phase solide :**

Le principe repose sur l'utilisation de microplaque avec des hématies « pré-fixées » ou fixés extemporanément. Après addition du sérum-test, la microplaque est incubée, puis sont effectuées des lavages en solutions saline 0.15M pour éliminer les protéines non spécifiquement fixées. Les anticorps fixés sont ensuite révélés par immuno-adhérence en ajoutant des hématies révélatrices sur lesquelles est fixée de l'antiglobuline humaine anti-IgG.

Ces hématies indicatrices s'étalent sur toute la surface du puits en cas de réaction positive.

Une réaction négative est matérialisée, après centrifugation, par un bouton cellulaire au centre du puit. Ce procédé est applicable aussi bien au typage érythrocytaire qu'à la détection des anticorps anti- érythrocytaire.

Un nouveau type d'immuno-adhérence sans lavage, sans centrifugation et sans hématies révélatrices est en cours d'évaluation pour la réalisation de l'ensemble des analyses d'immuno-hématologies dont le typage érythrocytaire. Les hématies sont préalablement mises en suspension dans une solution assurant leur « magnétisation » instantanée.

Ces hématies et les réactifs considérés sont répartis dans une microplaque dont les puits sont tapissés d'un anticorps monoclonal anti-isotype. Secondairement et de manière simultanée les hématies sont incubées soumises à un champ magnétique vertical et horizontal qui les attire vers le fond du puit. En cas de sensibilisation par le réactif les hématies retenues par l'anticorps anti-isotype s'étalent sur le fond du puits. En absence de sensibilisation les hématies restent libres et sont ramenées vers le centre du puits par le champ magnétique horizontal.

### **c. Autres alternatives techniques :**

D'autres techniques peuvent être mise en œuvre pour détecter la réaction antigène -anticorps anti-érythrocytaire. Ces procédés ne sont pas utilisés en routine mais plutôt à des fins de typage antigénique spécifique. Parmi ceux-ci nous pouvons citer la cytométrie de flux particulièrement bien adapté aux dépistages d'hématies fœtales ou suivi de chimérisme post greffe, l'immunofluorescence, les techniques radio-immunologiques, les techniques ELISA et la technique MAIEFA (monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens essay).

#### **d-Alternatives actuelles aux techniques immunologiques :**

Il s'agit essentiellement des techniques de biologie moléculaires permettant de déduire la présence de l'antigène par la détection du gène. Bien que ces techniques ne puissent se substituer en routine aux techniques immunologiques, elles n'en possèdent pas moins des indications spécifiques. A titre d'exemple nous pouvons citer le typage RH1 fœtal à partir d'un prélèvement maternel ou le phénotype chez un patient dont les antécédents transfusionnels empêchent toute validation compte tenu de la persistance d'hématies transfusées dans la circulation.

Ces techniques largement utilisées en recherche (mise en évidence de nombreuses variantes) sont parfois complémentaires des techniques sérologiques lorsque celles-ci s'avèrent défailtantes (phénotypage faible : Fyx) ou discordantes (antigène RH1 partiel). Parfois ce type de technique est exposé à certain piège du fait de l'absence de parallélisme strict entre présence et fonctionnement du gène conditionnant la présence de l'antigène (gène RH1 présent avec antigène RH1 absent des hématies).

## **5. Principaux allo-anticorps anti-érythrocytaires identifiés :**

[46, 51]

### **5.1 -Les anticorps anti-RHESUS :**

Le système RH est impliqué au premier degré dans les phénomènes d'allo-immunisation par transfusion : Immunogénicité très importante de l'antigène D : après une seule injection de globules rouges Rhésus positif, 30 à 50 % des receveurs Rhésus négatif développent un anti-D dans les six mois.

La détermination du phénotype RHESUS (D, C, c, E et e) est un examen préalable à toute transfusion surtout chez les polytransfusés et les femmes en âge de procréer.

Les anticorps du système RHESUS sont souvent des allo- anticorps immuns :

- Ils apparaissent après transfusion ou immunisation fœto-maternelle.
- Ce sont des IgG : IgG 1 et surtout IgG 3.
- Ils sont actifs à 37°C, incomplets (non agglutinants au milieu salin).
- Détection optimale en milieu enzymatique et en coombs indirect.
- La plupart n'activent pas le complément.
- L'anti-D, L'anti-c et l'anti-E sont très fréquents et dangereux.

**a- L'anti-D :**

L'anti-D est l'anticorps le plus fréquent, il peut causer des maladies hémolytiques néo-natales sévères (MHNN), et des réactions transfusionnelles graves. Il se rencontre dans le sérum des sujets Rhésus négatifs transfusés avec du sang Rhésus positif (ou ayant donné naissance à des enfants Rhésus positif). Ces anticorps peuvent également apparaître chez les sujets « Rhésus partiel » transfusés avec du sang Rhésus positif (l'anticorps est alors dirigé contre la ou les sous unités manquantes).

**b- L'anti-C :**

Il est rarement seul, il est souvent présent en mélange: anti-C + D. Il peut provoquer la MHNN et des réactions transfusionnelles.

**c- L'anti-E :**

Il est fréquent, il peut causer des maladies hémolytiques néo-natales sévères et des réactions transfusionnelles graves.

**d- L'anti-c :**

Il est très fréquent, il peut causer des maladies hémolytiques néo-natales sévères et des réactions transfusionnelles.

**e- L'anti-e :**

Il est peu fréquent, il peut provoquer la maladie hémolytique néo-natale et des réactions transfusionnelles.

## **5-2 Les anticorps anti- KELL:**

Les anticorps du système KELL résultent généralement d'une allo-immunisation inter-humaine, ils sont de nature IgG, détectés par le test de Coombs indirect.

### **a- L'anti- KEL1 :**

Indépendamment de l'antigène D, l'antigène K est l'antigène le plus immunogène (les sujets K- représentent 91 % des caucasiens).

Les anti- KEL sont responsables de maladies hémolytiques du nouveau né (attaquent les précurseurs hématopoïétiques) et de réactions transfusionnelles graves.

Ce sont des IgG (IgG1), rarement des anticorps agglutinants (IgM).

Ils fixent rarement le complément.

Ils sont plus rares, en relation avec la fréquence des antigènes correspondants.

Ils sont d'origine immune, de type IgG.

Ils peuvent provoquer des maladies hémolytiques du nouveau né et des réactions transfusionnelles.

Le système KELL est après le système RHESUS, le plus important des systèmes immunogènes. L'existence de nombreuses variétés d'antigènes du système KEL de caractère public, fait que les très rares sujets qui en sont dépourvus (exemple : k-, Kpb-, Jsb-...) s'immunisent le plus souvent dès la première transfusion, toute transfusion ultérieure devient alors dangereuse à moins de disposer de ces mêmes phénotypes exceptionnels.

Pratiquement tout sujet K+ doit être phénotypé vis-à-vis de l'antigène cellano , s'il est k- il doit recevoir du sang k- (seulement 0.2. p .100 des sujets sont k- ).

### **5-3 Les anticorps anti-FY:**

Les anticorps FY résultent d'une allo immunisation inter- humaine , le plus souvent de nature Ig G , fixant parfois le complément, ils sont détectés par le test de coombs indirect .

#### **a- L'anticorps anti- Fy a (FY1)**

C'est un anticorps fréquent en raison de la grande immunogénicité de l'antigène Fy a (après les antigènes D et K).

C'est un anticorps dangereux en transfusion et peut être responsable de maladie hémolytique du nouveau- né.

Il est difficile à mettre en évidence d'où l'importance d'avoir des hématies tests de recherche d'anticorps anti- érythrocytaires homozygotes Fy (a+ b-) pour mieux les démasquer.

#### **b- L'anticorps anti- Fy b (FY2)**

Il est rare chez les blancs, exceptionnel chez les noirs. Il est plus souvent associé à d'autres anticorps anti- érythrocytaires (RHESUS et KELL par exemple).

L'antigène Fya a un grand pouvoir immunogène, il est impliqué fréquemment dans les réactions transfusionnelles, son respect fait partie des règles de sécurité transfusionnelle de base.

#### **5-4 Les anticorps anti- Kidd : Anti-JK**

Les anticorps du système Kidd sont perfides et dangereux. Ce sont des IgG (parfois des IgM) actifs à 37°C, qui fixent le complément.

##### **a- L'anti- Jka (JK 1)**

L'anti- Jka est fréquent en raison de l'immunogénécité de l'antigène Jka.

C'est un anticorps très difficile à mettre en évidence.

La méthode de détection préférentielle est le test à l'anti-globuline avec des globules rouges traités à la trypsine.

##### **b- L'anti- Jkb (JK 2)**

L'anti- Jkb est un anticorps rare et souvent associé à d'autres anticorps anti-érythrocytaires.

L'anticorps anti- Jka est difficile à détecter (test de Coombs indirect), il peut devenir infradélectable au cours du temps (techniques sensibles /gel test). Il est souvent responsable de réactions transfusionnelles hémolytiques de type retardée.

Afin de garantir une meilleure sécurité transfusionnelle :

- Les cellules du panel de dépistage des anticorps anti-érythrocytaires doivent comporter au moins une cellule homozygote pour le Jk a : Jk (a+b-).
- Il faut donner des concentrés érythrocytaires Jk (a-) aux patients polytransfusés Jk (a-) même si l'anticorps Jka n'a pas été mis en évidence.

En raison de la difficulté de l'identification de l'anti-Jka, sa présence doit être évoquée ou soupçonné devant tout accident hémolytique ou transfusion inefficace.

## **5-5 Les anticorps MNS :**

### **a- L'anti- MNS1 :**

Ce sont des anticorps souvent immuns, ils peuvent provoquer des réactions hémolytiques. Ils nécessitent la sélection des globules rouges MNS-1.

### **b- L'anti-MNS2:**

Ce sont des anticorps presque toujours immuns. Ils provoquent rarement des réactions hémolytiques.

## **6. Conséquences de l'allo-immunisation**

La mise en présence d'un antigène et de l'anticorps correspondant aboutit immédiatement à la fixation du premier sur le second, et cette combinaison amène des modifications à la surface de la membrane érythrocytaire qui porte l'antigène. Ceci peut entraîner des conséquences plus ou moins graves chez le patient transfusé. [52,53]

### **6.1 Conséquences immédiates**

Tous les degrés de gravité peuvent être observés, depuis l'accident hémolytique immédiat, compliqué d'insuffisance rénale jusqu'à la transfusion sans bénéfice. [54, 55, 56]

**a. Hémolysé intra vasculaire** Elle est la conséquence de la fixation de l'anticorps sur le globule rouge et de l'activation du complément. Elle concerne les anticorps de nature Ig M, Ig G1, Ig G3. La fixation de l'anticorps entraîne dans un premier temps l'activation séquentielle du complément jusqu'au C3, puis dans un second temps est mis en jeu le complexe d'attaque membranaire (C5b-6, 7, 8,9).

Elle correspond essentiellement à une hémolyse intra vasculaire dont les principales conséquences cliniques sont :

- Des perturbations vasomotrices allant de l'hypertension à l'hypotension voire au collapsus cardiovasculaire.

- Des troubles de la coagulation essentiellement de type coagulation intra vasculaire localisée ou disséminée pouvant entraîner un état hémorragique.

- Des troubles de la fonction rénale, à type d'insuffisance rénale, entraînant une oligurie, voire une anurie. Cette insuffisance peut être transitoire ou définitive. La gravité de ces manifestations cliniques associées peut aboutir au décès du patient. [57,58] En dehors des formes graves citées ci-dessus, nous avons les formes mineures qui constituent des signes d'alarme pour les transfusions ultérieures et se manifestent par un syndrome de frissons hyperthermie, un ictère du lendemain.

**b. Hémolyse intra tissulaire ou extravasculaire** Elle est induite par la fixation de l'anticorps sur l'hématie sans activation (ou activation limitée) du complément. Les Ig G, fixées sur les antigènes de groupes sanguins présents sur la membrane des hématies, interagissent avec les récepteurs de leur fragment Fc présents sur les cellules du système des phagocytes mononuclées au niveau de la rate, entraînant ainsi la phagocytose des hématies et leur lyse. On observe alors un ictère post transfusionnel : le malade a cliniquement bien toléré sa transfusion mais, le lendemain, il apparaît un sub-ictère ou un ictère franc avec parfois un retentissement rénal. L'ictère peut être retardé et n'apparaît qu'au cinquième ou sixième jour. [66,67]

## Hémolyse extravasculaire

## Hémolyse intravasculaire

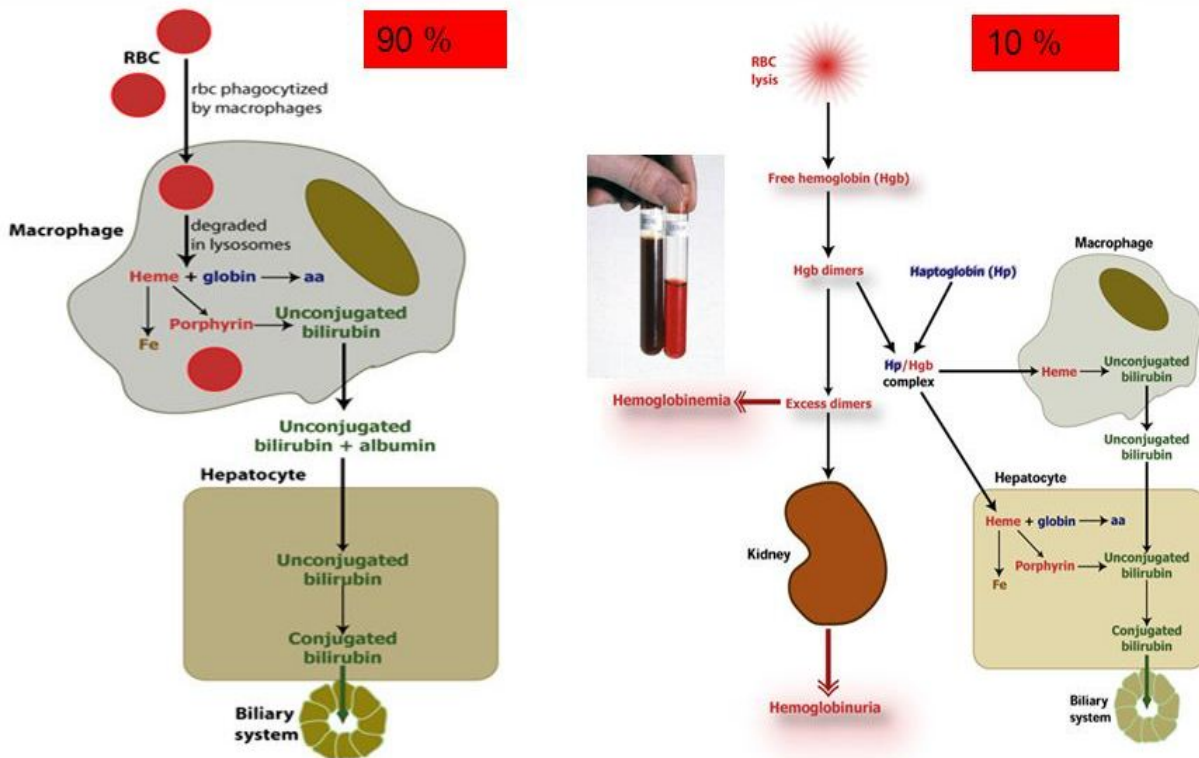


Figure 6 : Mécanismes de l'hémolyse

### **c. Transfusion sans bénéfice**

La lyse frustre et précoce des hématies transfusées ne s'accompagnent d'aucune symptomatologie clinique immédiate ou retardée. La non augmentation du taux d'hémoglobine après la transfusion confirme souvent l'échec transfusionnel. [67]

### **6.2 Conséquences retardées**

Une allo immunisation transfusionnelle peut se révéler des années après une transfusion immunisante et compromettre l'avenir transfusionnel et surtout obstétrical chez la femme. En effet, lors d'une nouvelle transfusion, l'immunisation antérieure peut soit provoquer un danger hémolytique direct (si les anticorps sont présents à un titre suffisant), soit plus souvent provoquer une hémolyse retardée (si les anticorps sont présents à un titre faible ou même non décelable sérologiquement lors de la nouvelle transfusion). Chez la femme ayant été transfusée même une seule fois, il y a lieu de s'inquiéter pour sa descendance, l'apparition de la Maladie Hémolytique Néo Natale (MHNN). [59]

## **7. Prévention de l'allo-immunisation**

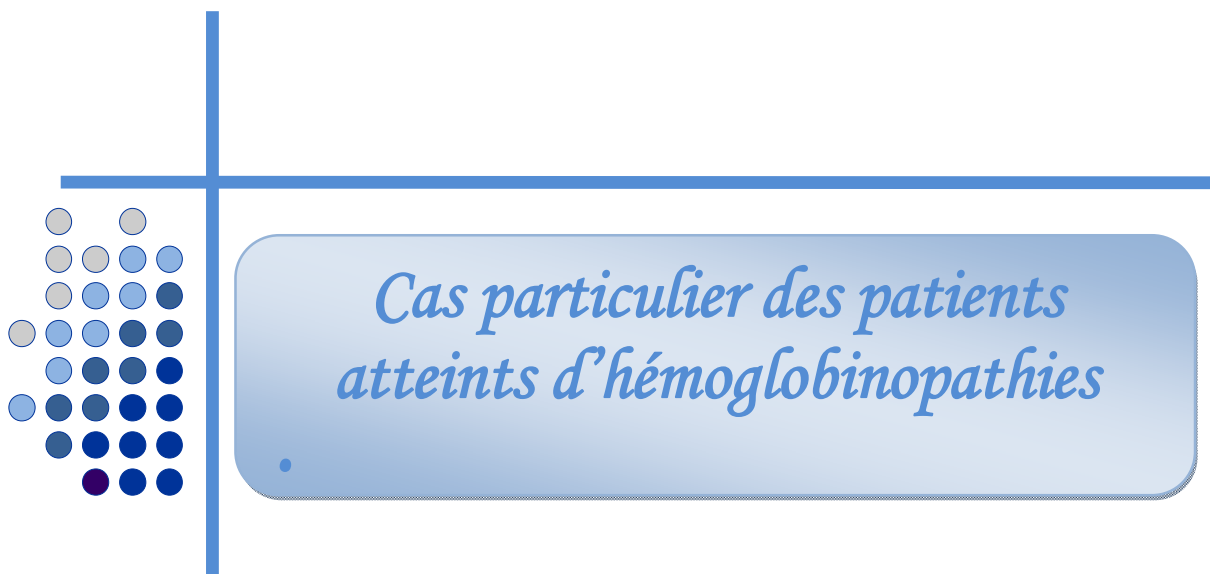
La prévention de l'allo-immunisation a pour objectif d'éviter toute formation d'allo-anticorps chez le receveur de sang, notamment le transfusé itératif ; et donc d'éviter tout conflit immunologique entre un antigène donné et l'anticorps correspondant.

Elle dépend d'une sélection précise du composant sanguin à injecter ou malade.

Elle se fait par le phénotypage érythrocytaire ; surtout chez les sujets à risque.

Ce test permet à l'aide d'anti- sérums spécifiques de caractériser la présence ou l'absence d'antigènes de groupe érythrocytaire les plus immunisant, à la surface des hématies.

Il est difficile de décrire une technique standard concernant le phénotypage érythrocytaire, celles- ci étant très diverses en fonction des sérums utilisés. Il est donc impératif de s'en remettre aux modalités techniques préconisées par le fabricant et de les suivre scrupuleusement. Cependant, l'automatisation du test de phénotypage étendu chez les donneurs de sang est une priorité qu'il faut instituer pour réduire la charge de travail au laboratoire. En effet, le phénotypage étendu en technique manuelle et à partir des tubulures est une tâche difficile à réaliser au quotidien, outre le risque d'erreur inhérent à toute technique manuelle.



*Cas particulier des patients  
atteints d'hémoglobinopathies*

## VI. CAS PARTICULIER DES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOGLOBINOPATHIES :

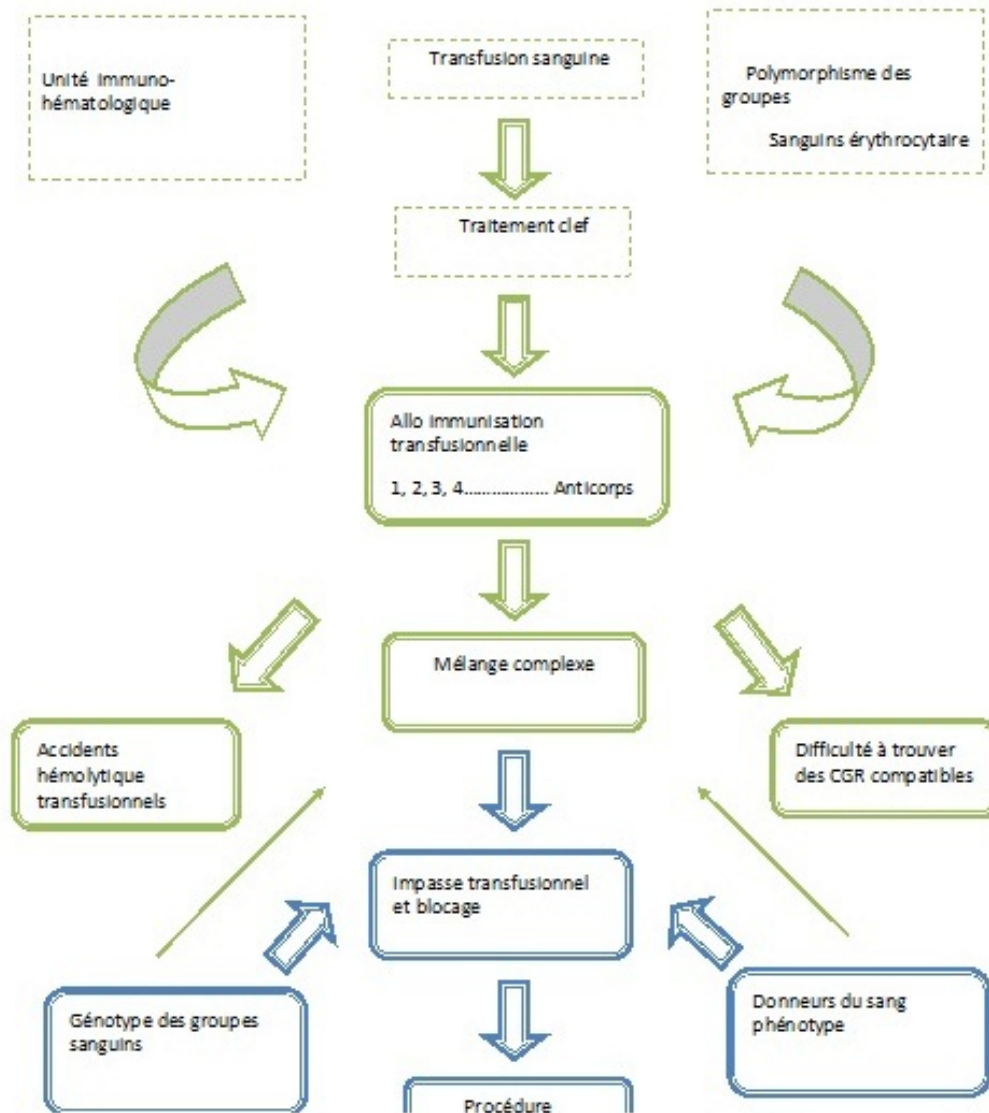


Figure 7 : Cadre de référence

La transfusion sanguine constitue la clef dans la PEC des hémoglobinopathies. Elle permet de prévenir et de traiter les complications.

Le risque immunologique est imparfaitement maîtrisé du fait de l'extrême polymorphisme des groupes sanguins érythrocytaires et de l'unicité immunologique de chaque individu.

Le risque immunologique peut engendrer, suite aux transfusions érythrocytaires, une allo immunisation, laquelle se manifeste par des incidents ou accidents immunologiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du receveur.

Cet allo-immunisation peut devenir complexe et aboutir à un blocage transfusionnel, où il devient presque impossible de trouver du sang compatible.

Dans un objectif de contourner ces complications, la mesure du risque immunologique par la détermination de la fréquence des allo anticorps dans la population des receveurs, permettra certainement d'appliquer une politique transfusionnelle adéquate tout en permettant d'avoir une base de données locale et actuelle sur l'incidence de l'allo-immunisation ce qui permettra également d'améliorer la sécurité transfusionnelle des receveurs.

- Toutefois le traitement transfusionnel est associé à un risque d'immunisation anti-érythrocytaire élevé dû aux transfusions répétées et aux incompatibilités phénotypiques entre les donneurs de sang et les patients.

- Une surveillance immuno-hématologique régulière est par conséquent nécessaire et constitue un élément indispensable de la prise en charge de ces polytransfusés, d'où la nécessité d'instaurer une stratégie transfusionnelle préventive Afin d'éviter l'évolution vers la situation d'impasse transfusionnelle et d'assurer une sécurité transfusionnelle optimale [60] :
- Transfusion de CGR, RH, KELL compatible.
- Surveillance par recherche d'agglutinines irrégulières et test de Coombs direct.



*Recommandations*

Suite à notre travail, nous proposons les recommandations suivantes :

- Réalisation d'une étude similaire nationale comportant tous les patients polytransfusés thalassémiques et Drépanocytaires ayant des mélanges complexes, afin d'avoir une approche plus précise des mélanges développés par ces patients polytransfusés et les intégrer dans des protocoles transfusionnels adaptés, évitant l'évolution vers le blocage transfusionnel :

- Recrutement de donneurs de sang phénotype élargi (FY, JK, MNS)  
Génotypages des groupes sanguins érythrocytaires.

- Création de registres nationaux de donneurs de sang rare pour transfuser ces patients poly-immunisés et les receveurs à risque tel que les patients « public négatif » à l'échelle nationale.



La transfusion est un élément majeur du traitement des patients atteints d'un grand nombre de pathologies.

Cependant, ce procédé thérapeutique n'est pas anodin. Il est en particulier associé à un risque d'immunisation anti-érythrocytaire par incompatibilités phénotypiques entre donneurs et receveurs [33]. Ce risque d'allo-immunisation, favorisé par le polymorphisme des antigènes de groupes sanguins, est accru en cas de transfusions itératives. Il peut engager le pronostic vital du receveur [61].

À ce jour, l'International Society of Blood Transfusion (ISBT) a identifié plus de 300 antigènes érythrocytaires, répertoriés dans 36 systèmes de groupes sanguins.

Tout acte transfusionnel devrait donc faire l'objet d'une évaluation rigoureuse du bénéfice en fonction du risque d'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

Le risque d'allo-immunisation augmente avec le volume transfusé, la fréquence des transfusions et l'immunogénicité des différents antigènes de groupes sanguins [62,63]. Ce risque peut engendrer des retards transfusionnels et conduire parfois à des situations d'impasse transfusionnelle [64].

En cas de transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) incompatibles, les allo-anticorps anti-érythrocytaires peuvent induire une hémolyse post-transfusionnelle grave. Les conséquences cliniques vont de l'inefficacité transfusionnelle au décès du patient [62,65]. Cette allo-immunisation, lorsqu'elle survient chez des femmes enceintes, peut être responsable d'une maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHNN) parfois sévère [65]. Le recours à la transfusion fœtale intravasculaire a complètement transformé le pronostic de cette pathologie, permettant d'éviter de nombreux décès in utero.

La thérapeutique transfusionnelle n'est efficace que si l'allo immunisation est maîtrisée avec une stratégie. A titre d'exemple, une procédure nationale de prise en charge transfusionnelle des thalassémiques et des Drépanocytaires a été élaborée, et elle doit être appliquée par tous les CRTS référents du pays afin d'éviter la formation de mélanges complexes d'anticorps. [60]

Ainsi, Le risque d'allo-immunisation a été réduit par la transfusion de CGR iso-phénotypes dans les systèmes RH-KEL 1 qui constituent les systèmes de groupes sanguins les plus immunogènes. Mais, il subsiste encore un risque d'immunisation dans d'autres systèmes, en particulier les systèmes Duffy, Kidd et MNS [66].

Les principaux écueils à la mise en place d'une politique efficace de prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire sont les ressources limitées en unités de sang compatibles et le coût inhérent au phénotypage systématique des multiples systèmes de groupes sanguins [62].

Les limites du phénotypage par hémagglutination peuvent cependant être contournées grâce au développement du génotypage érythrocytaire rendu possible par la description des bases moléculaires des principaux antigènes de groupes sanguins [67].

La disponibilité de CGR compatibles avec le phénotype de ces patients apparaît donc comme le défi à relever pour une prise en charge optimale des patients. La gestion d'un stock de CGR doit garantir la possibilité de délivrer à un patient donné le PSL approprié dans un délai correct. Pour ce faire, il faut promouvoir le don de sang ciblé et fidéliser les donneurs de sang [68].



## RESUME

**Titre :** L'allo-immunisation anti-érythrocytaire en transfusion sanguine.

**Auteur :** EL OUALI Soumaya

**Mots clés :** Allo-immunisation anti-érythrocytaire ; Polytransfusés ;  
hémoglobinopathies

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire correspond à la réponse immunitaire d'un individu vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires étrangers, c'est-à-dire non présents à la surface de ses hématies. Cette allo-immunisation peut représenter un obstacle majeure dans la prise en charge des patients atteints d'une hémoglobinopathie ; chez qui le risque immuno-hémolytique est fréquent, constant et complexe. Les systèmes les plus immunogènes étant le RH, KEL, DUFFY, KIDD et MNS. La seule possibilité de parvenir à prévenir ce risque est de comprendre les mécanismes immunologiques, les facteurs influents l'apparition des anticorps, les moyens de dépistage et de recherche efficaces et les conséquences cliniques.

Ainsi, ce travail a pour objectif de représenter un support de formation sur les notions de base de l'allo immunisation anti-érythrocytaire en transfusion, et constitue un point de départ théorique poussant à réflexion dans le but d'élaborer des stratégies de prise en charge et de renforcement de la sécurité transfusionnelle chez les polytransfusés.

## **ABSTRACT**

**Title :** Transfusionnal red blood cell allo-immunization

**Author :** EL OUALI Soumaya

**Keywords :** red blood cell allo-immunization ; multitransfused ; hemoglobinopathy

Red blood cell allo-immunization is the immune response of an individual to foreign red blood cell antigens not present on the surface of their own cells. This allo-immunization may represent a major obstacle in the management of patients with hemoglobinopathy; in whom the immuno-hemolytic risk is frequent, constant and complex. The most immunogenic systems are RH, KEL, DUFFY, KIDD and MNS. Understanding the immunological mechanisms, the factors influencing the antibodies, the effective means of screening, and the clinical consequences.

This work aims to be a theoretical reference on the basics of red blood cell allo-immunization , and starting point for the development of strategies on hemoglobinopathy management and transfusion safety.

## ملخص

**العنوان :** الإستجابة المناعية ضد كريات الدم الحمراء إثر تحاقن الدم

**المؤلف:** سمية الوالي

**الكلمات الأساسية:** الإستجابة المناعية ضد كريات الدم الحمراء - متعدد تحاقن الدم - أمراض الهيموجلوبين

تمثل الإستجابة المناعية ضد كريات الدم الحمراء ردة فعل الفرد إتجاه مولدات مضاد الكريات الحمراء الأجنبية, التي لا توجد على سطح الكريات الحمراء التي يحملها. تشكل هذه الإستجابة المناعية عائقا هاما أمام الرعاية الطبية للمرضى المصابين بأمراض الهيموجلوبين والذين يعتبرون عرضة للإصابة بتحلل الدم المناعي الناتج عن تحاقن الدم المتكرر.

و تبقى الإمكانية الوحيدة للوقاية من هذا الخطر هي فهم الآليات المناعية، العوامل المؤثرة، طرق الفحص و العواقب السريرية.

بهذا فإن هذا العمل يهدف إلى رصد المعارف الضرورية المتعلقة بالإستجابة المناعية ضد كريات الدم الحمراء و تحاقن الدم ، كما يشكل نقطة إنطلاق نحو بلورة إستراتيجيات للرفع من مستوى السلامة أثناء نقل الدم.



*Bibliographie*

- [1] **Rouger P**, Evolution des risques transfusionnels en 15ans (1987-2002). Annales française d'Anesthésie et de Réanimation, 2004, 23,1102-1106.
- [2] **Storry JR, Castilho L. et al, International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology : Berlin report Vox sang 2011 : 101 : 77-82**
- [3] **Jacques Chiaroni et al**, L'immuno-hématologie des receveurs de sang ; quels tests utiles
- [4] **Remi Courbil et al**, Comment gérer une impasse transfusionnelle
- [5] **P.A. Queloz, M.A. Siegenthaler J. et al.** , Immunohématologie, base de la médecine transfusionnelle. Edition 2005.
- [6] **Salmon. Ch, Lartron.Jp, Rouger. Ph.**, Les groupes sanguins chez les hommes. Paris, Masson, 2<sup>ème</sup> édition 1990.
- [7] **Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA**, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Allo- immunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. N Engl J Med 1990;322:1617–21.
- [8] [www.isbtweb.org](http://www.isbtweb.org)
- [9] **A.Dragon-Durey**, cours d'immunologie biologique n°6, 2011
- [10] **Cours immuno**
- [11] **M.bouzekri et H.adi**, Détermination de la fréquence des antigènes immunogènes chez chez les donneurs de sang au CRTS de RABAT, mémoire de fin d'études, 2004.

- [12] **Marielle Lafontaine, Sylvia lebrun**, Immunohematologie, 1985.
- [13] **M.benkirane et al**, La gazette de transfusion, 1997.
- [14] **Ch. Gérard**, Notions approfondies sur les groupes sanguins, module n°2, 2002/2003.
- [15] **J. Chiaroni et al**, Groupes sanguins érythrocytaires, EMC hématologie, 2005.
- [16] **M.benkirane et al** , La gazette de transfusion, 2002.
- [17] **Ch. Janot et al**, Immunohematologie et groupes sanguins, cahier de formation N°26, 2002.
- [18] **Philippe Rouger**, Immunohem atologie érythrocytaire approfondie, UV5, Document INTS.
- [19] **Philippe Rouger**, Immunohematologie érythrocytaire données essentielles, UV4, Document INTS.
- [20] **Ch. Saumon, les groupes sanguins ou l'écriture des gènes, Flammarion, 1997.**
- [21] **Mlle Asmath. Seyadou Malangou Mr Mohammed Damhaz, Mlle Rana.Karsifi**, Validation théorique et pratique du panel de dépistage des anticorps anti-érythrocytaire au CRTS de Rabat,2001.

- [22] **Ansart-Pirenne H, Zeliszewski D, Lee K, Martin-Blanc S, Rouger P, Noizat- Pirenne F.** Identification of immunodominant alloreactive T-cell epitopes on the Jka red blood cell protein inducing either Th1 or Th2 cytokine expression. *Blood* 2004; 104 :3409–10.
- [23] **Chiaroni J, Dettori I, Ferrera V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, et al.** HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation. *Br J Haematol* 2006;132:374–8.
- [24] **Picard C, Frassati C, Basire A, Buhler S, Galicher V, Ferrera V, et al.** Positive association of DRB1 04 and DRB1 15 alleles with Fya immunization in a Southern European population. *Transfusion* 2009;49:2412–7.
- [25] **Klein HG, Anstee DJ.** Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 11th ed Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd; 2005.
- [26] **Hoeltge .GA, Domen . RE, Rybicki . LA, Schaffer. PA.** Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159 262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med* 1995 , 119 : 42-5.
- [27] **Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, van der Bom JG.** Red- blood-cell allo-immunization and number of red-blood-cell transfusions. *Vox Sang* 2011;102:144–9.

- [28] **Pinto PC, Braga JA, Santos AM.** Risk factors for alloimmunization in patients with sickle cell anemia. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:668–71.
- [29] **Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM.** The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. *Transfusion* 1986;26:249–52.30
- [30] **Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al.** Transfusion and allo-immunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1990;76:1431–7.
- [31] **Schonewille H, van de Watering LM, Brand A.** Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006;46:630–5.
- [32] **Higgins JM, Sloan SR.** Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood* 2008;112:2546–53.
- [33] **Ben Amor N, Louati H, Khemekhem A, Dhieb H, Rekik M, Mdhaffar.** Immunisation anti-érythrocytaire dans les hémoglobinopathies : à propos de 84 cas. *Transfus Clin Biol* 2012;19:345–52.
- [34] **Schonewille H, van de Watering LM, Brand A.** Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006;46:630–5.

- [35] **Sirchia G, Zanella A, Parravicini A, Morelati F, Rebulli P, Masera G.** Red cell alloantibodies in thalassemia major. Results of an Italian cooperative study. *Transfusion* 1985;25:110–2.
- [36] **Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S.** Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion* 2002;42:684–90.
- [37] **Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP.** Allo-immunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000;96:3369–73.
- [38] **Frohn C, Dümbgen L, Brand JM, Görg S, Luhm J, Kirchner H.** Probability of anti-D development in D- patients receiving D+ RBCs. *Transfusion* 2003;43:893–8.
- [39] **Yazer MH, Triulzi DJ.** Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells. *Transfusion* 2007;47:2197–201.
- [40] **Gonzalez-Porras JR, Graciani IF, Perez-Simon JA, Martin-Sanchez J, Encinas C, Conde MP, et al.** Prospective evaluation of a transfusion policy of D+ red blood cells into D- patients. *Transfusion* 2008; 48:1318–24 .

- [41] **Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus M, Vandenbroucke JP, Briët E.** Clinical predictors of allo-immunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007; 47:2066– 71.
- [42] **Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V.** Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002;42:37–43.
- [43] **Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R, et al.** Red cell allo-immunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011;153: 121–8.
- [44] **Mannessier, Lejeallea, Rabam.** Le groupe immunohématologie de la société de transfusion sanguine. Etude de la réactivité des antigènes des hématies de conservation. *TCB*, 1994, 4: 905-906
- [45] **Mlle Asmath. Seyadou Malangou Mr Mohammed Damhaz, Mlle Rana.Karsifi,** Validation théorique et pratique du panel de dépistage des anticorps anti-érythrocytaire au CRTS de Rabat, 2001.
- [46] **Goudmand M.** Bases génétiques et immunologiques de la transfusion sanguine. Edition Flammarion ,1991 : 351-386.
- [47] **Rouger P., Charles Salmon.** Techniques de laboratoire n°6 : La pratique de l'agglutination des érythrocytes et du test du coombs, Edition MASSON 1981

- [48] **Lamy. B, Tissot. C, Heyd. C, Lamy. C.** Red cell antibody screening, red cell antibody identification and compatibility testing with the column Agglutination Technologie (CAT). the biovue system. TCB, 1994, 2: 121-127.
- [49] **Woods L.L. And Johsons.** Pratical application of news théorie and technologie in ABO Rh and antibody identification . Americain Association of blood Banks : Berthesda ,1993
- [50] **Burin Des Rosiers N. Nasro.** Recherche des anticorps irréguliers par la méthode du gel test. Analyse de 35582 echantillons Transf. Hémobiol. 1993, 36 : 391-399.
- [51] **Goudmand M.-Salmon. Ch.** Immuno-hématologie et immunogénétique. Editions Flammarion, Paris-1980 : 588
- [52] **Rouger (P.),** Cours d'Immuno hématologie. Formation continue : UV6, INTS, Paris, 1986 : 9 -50
- [53] **Schmidt,** The mortality from incompatible transfusion. Prog Clin Biol Res 1980; 43251-61.
- [54] **Dofonhakou (A.),** Contribution à l'étude de l'allo immunisation foeto-maternelle en République du Bénin. Mémoire de fin cycle, CPU, 1988
- [55] **Lefrere Jean-Jacques, Rouger Philipe ,** La Transfusion Sanguine: une approche sécuritaire. Édition John Libbey Eurotext, Paris, 2000 : 244-275
- [56] **Tissier (A.M.), Le Pennec (P.Y), et al.,** Les accidents immuno hématologiques transfusionnels.

- [57] **Anani (L.), Guerreri (C.), et al.**, Prévention des risques immunologiques transfusionnels à Cotonou au Bénin. *Le Bénin médical* 2000 ; 16 : 13-21.
- [58] **Dofonhakou (A.)**, Contribution à l'étude de l'allo immunisation foeto-maternelle en République du Bénin. Mémoire de fin cycle, CPU, 1988.
- [59] **Debo (D.O), Hounkponou (J.B.M.)**, Intérêt des tests de comptabilité au 54 laboratoire (à propos de 1900 poches cédées). Mémoire de fin de cycle, CPU, 1998-1999.
- [60] **M.Hakam**, Guide pratique pour la prise en charge transfusionnelle des patients thalassémique
- [61] **Thibert B, Danic B, Delamaire M, Delugin L, Dugor C, Le Vacon F, et al.** Organisation de la prise en charge des besoins transfusionnels des patients atteints d'hémoglobinopathie à l'Établissement français du sang Bretagne. *Transfus Clin Biol* 2015;22:5–11.
- [62] **Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P.** Allo-immunisation anti-érythrocytaire. *Transfus Clin Biol* 2012;19:321–32.
- [63] **Flourie F, Ghazi M, Duboeuf S, Benamara H.** Contribution de la technique d'élution à la découverte d'une nouvelle allo-immunisation chez les patients transfusés présentant un TDA positif. *Transfus Clin Biol* 2014;21:234–42.
- [64] **Duboeuf a S, Flourié F, Courbil R, Benamara A, Rigal E, Cognasse F, et al.** Identification d'allo-anticorps et leurs association : bilan d'une année à l'Établissement français du sang Auvergne-Loire. *TCB* 2012;19: 358–65.

- [65] **Noisat F, Pyrenne P, Bierling.** Drépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Etablissement français du sang. *Feuill Biol* 2014;317: 317
- [66] **Diarra AB, Guindo A, Kouriba B, Dorie A, Diabaté DT, Diaxara SI, et al.** Sécurité transfusionnelle et drépanocytose à Bamako, Mali. Séroprévalence des infections à VIH, VHB, VHC et allo-immunisation anti-Rh et kell chez les drépanocytaires. *Transfus Clin Biol* 2013;20:476–84.
- [67] **Silvy M, FilosaL, ChiaroniJ, Bailly P.** Apport du génotypage érythrocytaire à l'immuno-hématologie receveur à travers trois années d'activité à l'EFS Alpes-Méditerranée. *Transfus Clin Biol* 2014;21:289–95.
- [68] **Achargui S, et al.** Identification des allo-anticorps seuls et associés : bilan de trois années au centre régional de transfusion sanguine de Rabat/Maroc et difficultés de prise en charge transfusionnelle. *Transfusion Clinique et Biologique* (2017).

## *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 أبقراط

بسم الله الرحمن 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 بوانزع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مرضي هدي في 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 بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم:

سنة : 2017

## الإستجابة المناعية ضد كريات الدم الحمراء جراء تحاقن الدم

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة: سمية الوالي

المزودة في: 15 دجنبر 1991

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الإستجابة المناعية ضد كريات الدم الحمراء – تحاقن الدم –  
الفصائل الدموية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

السيد: عبد القادر بلمكي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي  
السيد: سعد المراني  
أستاذ في علم الدم البيولوجي  
السيد: أنس اجعيدي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي  
السيد: طارق دندان  
أستاذ في الإنعاش الطبي

أعضاء