ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

Année 198[illegible]

№ 11

ENQUETE PRELIMINAIRE SUR L'ALLO-IMMUNISATION POST TRANSFUSIONNELLE ANTI - ERYTHROCYTAIRE A BAMAKO

THESE

Présentée et Soutenue Publiquement Le **1-1989**
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Par **Boubacar SOW**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplome d'Etat)

EXAMINATEURS

Professeur Boubacar Cissé	President
Docteur Sidi Yeya Toure	Membres
Docteur Anatole Tounkara	
Professeur Ag Yaya Fofana	

SERMENT

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement. D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE ACADEMIQUE 1987-1988

Directeur Général	Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint	Professeur Bocar SALL
Conseiller Technique	Docteur Hubert BALIQUE
Secrétaire Général	Monsieur Demba DOUCOURE
Econome	Monsieur Hama TRAORE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur MILLIET	O.R.L.
Professeur Francis MIRANDA	BIOCHIMIE
Professeur Alain GERAULT	BIOCHIMIE
Professeur Michel QUILICI	IMMUNOLOGIE
Docteur François ROUX	BIOPHYSIQUE
Professeur Humbert GIONO-BARBER	PHARMACODYNAMIE
Professeur Oumar SYLLA	PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Jean REYNIER	PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Mlle Marie-Hélène ROCHAT	PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Guy BEOCHIS	BIOCHIMIE
Docteur Mme GIONO-BARBER	ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE
Monsieur El Hadj Maktar WADE	BIBLIOGRAPHIE

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA	OPHTALMOLOGIE
Professeur Bocar SALL	ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
Docteur Hubert BALIQUE	SANTE PUBLIQUE
Professeur Mamadou DEMBELE	CHIRURGIE GENERALE
Professeur Souleymane SANGARE	PNEUMO-PHTISIOLOGIE
Professeur A. Ag RHALY	MEDECINE INTERNE
Professeur Aly GUINDO	GASTRO-ENTEROLOGIE
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	CARDIOLOGIE
Professeur Yaya FOFANA	HEMATOLOGIE
Professeur Mahamane MAIGA	NEPHROLOGIE
Professeur Mamadou Lamine TRAORE	CHIRURGIE GENERALE-MEDECINE LEGALE
Professeur Abdel Karim KOUMARE	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
Professeur Bréhima KOUMARE	MICROBIOLOGIE

Professeur Sinè BAYO.....	Histo – Embryologie – Anatomie – Pathologie
Professeur Bouba DIARRA.....	Bactériologie
Professeur Moussa ARAM.....	Chimie – Organique – Analytique
Professeur Niamanto DIARRA.....	Mathématiques
Professeur N'Golo DIARRA.....	Botanique
Professeur Salikou SANOGO.....	Physique
Professeur Mamadou KOUMARE.....	Pharmacologie – Matières Médicales
Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....	Santé Publique
Professeur Souleymane TRAORE.....	Physiologie Générale
Professeur Yéya Tiémoko TOURE.....	Biologie
Professeur Amadou DIALLO.....	Génétique – Zoologie
Professeur Moussa TRAORE.....	Neurologie
Professeur Aly Nouhoum DIALLO.....	Médecine Interne
Professeur Boubacar CISSE.....	Toxicologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA.....	Parasitologie
Docteur Sory Ibrahima KABA.....	Santé Publique
Docteur Balla COULIBALY.....	Pédiatrie
Docteur Boubacar CISSE.....	Dermato – Lèpkologie
Docteur Issa TRAORE.....	Radiologie
Docteur Yéya TOURE.....	Anesthésie – Réanimation
Docteur Baba KOUMARE.....	Psychiatrie
Docteur Jean Pierre COUDRAY.....	Psychiatrie
Docteur Mamadou Marouf KEITA.....	Pédiatrie
Docteur Toumani SIDIBE.....	Pédiatrie
Docteur Eric PICHARD.....	Sémiologie Médicale – Hématologie
Docteur Gérard GROSSETETE.....	Dermato-Lèprologie
Docteur Marc JARRAUD.....	Gynéco-Obstétrique
Docteur Bénitiéni FOFANA.....	Gynéco – Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW.....	Gynéco – Obstétrique
Docteur Amadou Ingré IDLO.....	Gynéco – Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA.....	Urologie
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA.....	Stomatologie
Docteur Massaoulé SAMAKE.....	Gynéco – Obstétrique
Docteur Salif DIAKITE.....	Gynéco – Obstétrique
Docteur Abdoul Hassane TOURE.....	Chirurgie – Sémio – Chirur.
Docteur Djibil SANGARE.....	Chirurgie
Docteur Sambou SOUMARE.....	Chirurgie

Docteur Massaoulé SAMAKE..... GYNECO-OBSTETRIQUE

Docteur Salif DIAKITE..... GYNECO-OBSTETRIQUE

Docteur Abdoul Alassane TOURE..... CHIRURGIE SEMIO-CHIRUR.

Docteur Djibril SANGARE..... CHIRURGIE

Docteur Sambou SOUMARE..... CHIRURGIE

Docteur Ogobara DOUMBO..... PARASITOLOGIE

Docteur Moussa Issa DIARRA..... BIOPHYSIQUE

Docteur Mme THIAM Aïssata SOW..... BIOPHYSIQUE

Docteur Daouda DIALLO..... CHIMIE MINERALE

Docteur Abdoulaye KOUMARE..... CHIMIE GENERALE ORGANIQUE ANALYTIQUE

Docteur Hama CISSE..... CHIMIE GENERALE

Docteur Sanoussi KONATE..... SANTE PUBLIQUE

Docteur Georges SOULA..... SANTE PUBLIQUE

Docteur Pascal FABRE..... SANTE PUBLIQUE

Docteur Elimane MARIKO..... PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérad TRUSCHEL.....ANATOMI-SEMIOLOGIE CHIRURGICALE

Docteur Boulkassoum HAIDARA..... GALENIQUE

Docteur N'GOLO DIARRA.....BOTANIQUE

Professeur Souleymane SANGARE..... PHYSIOLOGIE GENERALE

Professeur NIAMANTO DIARRA..... MATHEMATIQUES

Docteur Boubacar KANTE..... GALENIQUE

Professeur Bouba DIARRA.....PARASITOLOGIE

Docteur Abdoulaye DIALLO.....GESTION

Docteur Bakary SACKO..... BIOCHIMIE

Docteur Souleymane DIA..... PHARMACIE CHIMIQUE

Docteur Modibo DIARRA..... BIOCHIMIE-NUTRITION

Docteur Jacqueline CISSE.....BIOLOGIE ANIMALE

Monsieur Cheick Tidiani TANDIA..... HYGIENE DU MILIEU

Monsieur Ibrahim CAMARA..... HYGIENE DU MILIEU

Docteur Sory Ibrahima KABA..... SANTE PUBLIQUE

Je dédie cette thèse :

. A la mémoire de mon Père,

bien que tu m'ais été arraché dès mon très jeune âge alors que j'avais encore besoin de ta protection contre les viscititudes de la vie, je reste fidèle à l'éducation que tu m'a léguée.

En témoignage de ma reconnaissance, que ton âme repose en paix.

. A ma Mère,

Femme courageuse et dévouée. Tu t'es privée de tout pour assurer notre éducation et notre confort matériel. Je te dois tout. Aucun mot, aucun qualificatif ne saurraient illustrer l'amour que je porte envers toi.

Trouve ici un bien faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde tendresse.

. A mes frères et soeurs, à tous les membres de la Famille SOW pour votre contribution à mon éducation.

. A tous mes amis et camarades de promotion. On dit souvent que :

"L'homme est l'avenir de l'homme".

Il nous appartient, dans la mesure du possible, de justifier cette maxime.

Trouvez ici l'expression de mon profond attachement et de ma conviction intime en une amitié durable et à une franche collaboration.

. A Mlle Aïchata SACKO, à tous les membres de la Famille SACKO.

En témoignage de ma reconnaissance pour le respect que vous m'avez accordé. Trouvez ici l'expression de mon profond attachement.

. Aux Membres du Jury

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Boubacar CISSE

Chef du Service de Toxicologie, I.N.R.S.P.

Votre simplicité, votre sensibilité aux problèmes spécifiques de la Pharmacie au Mali sont des qualités auxquelles nous avons été sensible.
Malgré vos multiples occupations, vous nous avez donné le meilleur de vous-même que ça soit en classe ou dans votre Service. Soyez assuré que nous resterons fidèle à l'enseignement que vous nous avez donné.

Aussi, veuillez trouver ici nos vifs remerciements pour avoir accepter de juger ce travail.

. A notre Maître et Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Yaya FOFANA
Chargé de cours d'Hématologie à l'Ecole Nationale
de Médecine et de Pharmacie de BAMAKO

Vous êtes et resterez pour moi, non seulement un Maître, mais également un parent sincère. Vous m'avez admis dans votre cercle familial, partagé le même repas avec moi et surtout guidé dans l'élaboration de ce présent travail. Votre disponibilité permanente, votre sens élevé du devoir sont autant de qualité que j'ai beaucoup apprécié en vous.

Que cette thèse, dont vous avez contribué à la réalisation pratique par vos conseils utiles, soit le témoignage d'une profonde et sincère admiration.

. A Monsieur le Docteur Sidi Yéya TOURE
Chargé de cours d'Anesthésie-Réanimation à
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
BAMAKO

Qui a bien voulu faire partie de notre Jury.

Qu'il en soit profondément remercié.

. A Monsieur le Docteur Anatole TOUNKARA
Immuno-hématologiste au Centre Nationale
de Transfusion Sanguine BAMAKO

Pour son accueil chaleureux, ses sages conseils et sa disponibilité à juger ce travail.

Il a droit à toute ma reconnaissance.

Je remercie :

Monsieur le Docteur Souleymane TRAORE
Directeur du Centre Nationale de Transfusion Sanguine de BAMAKO

Pour m'avoir offert gracieusement les réactifs qui ont permis de mener à bien ce travail.

Monsieur le Docteur Ibrahim COULIBALY
Responsable de la Pharmacie Centrale de l'Institut MARCHOUX

Pour sa disponibilité constante, ses conseils utiles et son estime envers ma personne. Je le remercie de tout coeur.

Monsieur le Docteur Pierre JAMET
Chef du Service Epidémiologie, Institut MARCHOUX

Pour son soutien matériel.

Messieurs Karim DJIRE, Diawoye Diatigui DIARRA

Pour leurs apports matériels dans la réalisation de ce présent travail.

Mademoiselle Oumou DIOUF
Secrétaire Sténo-dactylo à l'Institut MARCHOUX

Pour son appui technique dans la dactylographie de ce présent travail.

Tout le Personnel de l'Institut MARCHOUX

Pour m'avoir accepté comme un des leurs dans leur Service.

S O M M A I R E

INTRODUCTION 1

Première Partie

Chapitre I : Les systèmes de Marqueurs Erythrocytaires et les Anticorps Anti-érythrocytaires

A. Les Antigènes 4

I - LES SYSTEMES A ANTICORPS DITS "NATURELS" 4

1.1 Le système ABO 4

1.2 Le système Hh 4

1.3 Le système P 5

2.1 Le système Lewis 7

2.2 Le système MNSs 7

II - LES SYSTEMES DITS "IMMUNOGENES" 8

1. Le système Rhésus 8

1.1 L'antigène D standard 8

1.1.1 L'antigène D^u ou Ag Rh faible 8

1.1.2 Les antigènes D partiels 9

1.1.3 L'antigène D^u "déprimé" 9

1.2 Les autres antigènes 9

1.3 Les antigènes composés 10

1.4 Le phénotype Rh nul et les phénotypes Rh en délition 10

2. Le système Kell 11

3. Le système Duffy 12

4. Le système Kidd 12

III - LES AUTRES SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS 13

1. Le système Dombrock 13

2. Le système Drégo 13

3. Le système Cartwright 13

4. Le système Colton 13

5. Le système Luthéran 13

6. Le système Xg 14

7. Le système Wright 14

8. Les antigènes publics 14
9. Les antigènes privés 14

B. Les Anticorps Anti-érythrocytes 15

I - LES DIFFERENTS ALLO-ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTES 15

I1 Les anticorps de systèmes dits à "anticorps naturels" 15

1.1 Le système ABO et allo-immunisation 15

1.2 Le système Lewis et allo-immunisation 15

1.3 Le système P et allo-immunisation 15

1.4 Le système MNSs et allo-immunisation 15

I2 Les anticorps des systèmes dits "immunogènes" 16

2.1 Les anticorps du système Rhésus 16

2.2 Les anticorps du système Kell 17

2.3 Les anticorps du système Duffy 17

2.4 Les anticorps du système Kidd 18

I3 Les anticorps des autres systèmes de groupes 18

3.1 Les anticorps du système Luthéran 18

3.2 Les anticorps chez les sujets de phénotypes silencieux 18

3.3 Les associations d'anticorps chez les polytransfusés 18

II - NOTION D'IMMUNOGENICITE ET FREQUENCE D'APPARITION DES ALLO-ANTICORPS IMMUNS 19

1. Notion d'immunogénicité et ordre d'immunogénicité des antigènes érythrocytaires 19

2. Fréquence des allo-anticorps immuns 20

Chapitre II : Les Facteurs Impliqués dans l'Allo-immunisation Anti-érythrocyte 23

I - PRODUITS SANGUINS 23

1. L'allo-immunisation érythrocytaire "attendu" 23

2. L'allo-immunisation érythrocytaire "satellite" 23

II - AUTRES FACTEURS 24

1. Facteurs dépendants du receveur 24

a) Phénotype 24

b) Sexe 24

c) Grossesse 24

d) Age 24

e) Pathologie 24

2. Facteurs tenant à la transfusion 25
a) Choix du phénotype 25
b) Nombre de transfusions 26
c) Rythme de stimulations 26
d) Immunogénicité de l'Ag 26

Chapitre III : Conséquences Cliniques de l'Allo-immunisation-érythrocytaire 27

I - PHYSIOPATHOLOGIE 27
1. Caractéristiques de l'Ag et de l'Ac 28
2. Nombre de ♂ transfusés et l'activité de phagocytose du S.R.E. 30

II - LES DIFFERENTS ASPECTS CLINIQUES 33
1. Les accidents hémolytiques graves 33
1.1 Le choc transfusionnel 34
1.2 La coagulopathie de consommation 34
1.3 L'insuffisance rénale 34
2. Les accidents hémolytiques bénins 35
3. Les réactions hémolytiques retardées 35

III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES 36
1. Diagnostic des accidents hémolytiques graves 36
2. Diagnostic des accidents hémolytiques bénins 37
3. Diagnostic des accidents hémolytiques retardés 37

Chapitre IV : Règles Générales de Prévention de l'Allo-immunisation érythrocytaires 38

I - CONDUITE A TENIR AVANT TOUTE TRANSFUSION 38

II - RECHERCHE D'AGGLUTININES IRREGULIERES (RAI) 40
1. La R.A.I. négative 40
a) Cas de jeunes femmes 40
b) Cas des sujets candidats aux greffes d'organes 41
c) Chez les sujets candidats aux multiples transfusions 41
d) Chez les sujets ayant des antécédents sérologiques 41
2. La R.A.I. positive 41

Deuxième Partie

A. ECHANTILLONNAGE 43

I Méthode de Collecte 43
II Choix des Echantillons 43

B. METHODES 44
I Sensibilisation 44
II Prélèvements 44
III Acheminement et Conservation des Serums 44
IV Recherche d'Agglutinines Irrégulières 45
1. Choix des techniques 45
2. Choix des globules tests 47

C. RESULTATS 56

D. DISCUSSION 65

E. CONCLUSION 71

Bibliographie 74

Lexique

" Le but final de la transfusion sanguine est le bénéfice du malade et l'une des grandes orientations actuelles est de donner à chaque malade, parmi les produits préparés, celui dont il a réellement besoin. Aucun malade ne devrait recevoir autre chose que la fraction cellulaire ou plasmatique qui lui fait défaut. Transgresser cette règle est toujours inutile et le plus souvent dangereux."

SALHON, Ch.

INTRODUCTION

L'allotypie définit les spécificités liées à l'individu au sein de l'espèce (OUDIN et Coll. 1953-1956). Les groupes sanguins constituent chez l'homme des exemples d'allotypes (LETONTURIER 1978). La spécificité allotypique d'un groupe d'individus au sein de l'espèce répond à la loi de MENDEL (ROPARTS 1973).

Classiquement, l'allo-immunisation transfusionnelle est l'induction d'une réponse immunitaire contre des déterminants allo-typiques. Les allo-antigènes reconnus par des anticorps spécifiques dits allo-anticorps sont génétiquement déterminés et expriment à l'intérieur d'une même espèce les variations antigéniques. C'est donc le POLYMORPHISME GENETIQUE des allo-antigènes de groupes sanguins qui est la raison d'être profonde de l'allo-immunisation (30,31).

L'allo-immunisation humaine a d'abord été décrite à l'occasion de la maladie hémolytique du nouveau né en 1939 par LEVINE et STESTON (33,32,34). Ces derniers ont observé dans le serum de femmes ayant donné naissance à des enfants atteints de maladie hémolytique du nouvcau né, la présente d'un anticorps qui agglutine les globules rouges de l'enfant et du père, mais non ceux de la mère.

Cet anticorps agglutine les globules rouges de 85% de caucasiens définissant ainsi un nouvel antigène de groupe sanguin.

Nous devons la connaissance de son mécanisme aux travaux de WIENER et PETERS en 1941 (43, 32, 15). Cette allo-immunisation s'observe essentiellement dans 3 circonstances :

- les transplantations de tissus ou d'organes (13, 17). La réponse à une allogreffe se traduit principalement par des phénomènes d'immunité cellulaire, associée ou non à la synthèse d'anticorps. Actuellement le rôle bénéfique des transfusions est signalé dans la survie des allo-greffes rénales (5, 26).
- les grossesses incompatibles (32, 43).
  Le passage de cellules du foetus dans la circulation de la mère peut entrainer la synthèse d'anticorps et aboutir à une immunisation foetus maternelle susceptible de ménacer lors des grossesses ultérieures la viabilité de tout foetus porteur de l'antigène ayant induit l'inmmunisation.
- les transfusions de sang ou ses dérivés (25, 32, 15) représentent la cause majeure des allo-immunisations humaines.

Notre étude portera uniquement sur une partie de cette dernière circonstance de l'allo-immunisation humaine à savoir, l'allo-immunisation anti-érythrcytaire post-transfusionnelle. Compte tenu du polymorphisme génétique des antigènes de la membrane du globule rouge qui témoigne de "l'identité" et de la "solitude biologique"

.../...

de chaque être humain, toute transfusion de produits sanguins est donc immunologiquement incompatible. Par conséquent, l'allo-immunisation anti-érythrocytaire est une suite prévisible de toute injection de concentrés érythrocytaires ou de sang total (exception faite des transfusions entre jumeaux monozygotes).

Devant ce polymorphisme génétique humain en général et l'individualité biologique en particulier de chaque individu, quel sang transfuser aux drépanocytaires et aux thalassemiques ?
Au Mali, l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez nos malades polytransfusés n'a jamais été documentée jusqu'à présent. Aussi avons nous abordé l'étude de ce phénomène avec l'espoir que d'autres travaux y seront consacrés afin de mieux le cerner.

Quels sont les objectifs de ce présent travail ?

1. Savoir si les transfusions repétées induisent l'apparition d'allo-anticorps chez nos malades.
2. La fréquence de cette allo-immunisation chez nos malades polytransfusés.
3. Les anticorps les plus souvent impliqués dans cette allo-immunisation anti-érythrocytaire.

Pour cela, l'essentiel de notre travail a consisté à pratiquer au laboratoire, la recherche et l'identification des allo-anticorps.
Notre travail sera divisé en deux parties :

- La première partie comportera un rappel sur :
  . les systèmes de marqueurs érythrocytaires et les anticorps anti-érythrocytaires,
  . les transfusions sanguines et autres facteurs impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire,
  . les conséquences cliniques de cette allo-immunisation,
  . les règles générales de prévention.

Sachant que bien de cliniciens se passent de la R.A.I. (Recherche d'Agglutinines Irrégulières) avant, pendant et après une série de transfusions, les ambitions de ce modeste travail sont multiples :

1. dégager pour nos cliniciens des conseils utiles afin de prévenir l'allo-immunisation et les accidents transfusionnels qui y sont liés,
2. éviter à nos cliniciens d'aboutir avec leur malade à ce qu'on appelle l'impasse transfusionnelle.

3. assurer à nos malades une meilleure sécurité transfusionnelle et aussi une efficacité transfusionnelle.

Nous espérons par ce présent travail, ouvrir la voie à d'autres travaux sur l'allo-immunisation due aux antigènes membranaires de globules rouges, mais aussi à d'autres antigènes de groupes sanguins notamment ceux des plaquettes, des leucocytes et des protéïnes.

Première Partie

Chapitre I	Les Systèmes de marqueurs érythrocytaires et les anticorps anti-érythrocytes
Chapitre II	Les Facteurs impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocyte.
Chapitre III	Conséquences cliniques de l'allo-immunisation érythrocytaire.
Chapitre IV	Règles générales de prévention de l'allo-immunisation érythrocytaire.

C H A P I T R E I

LES SYSTEMES DE MARQUEURS ERYTHROCYTAIRES ET LES ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTES

Pour la commodité de notre étude, nous avons adopté la répartition de ces différents systèmes en trois catégories :

- Les systèmes de groupes sanguins à anticorps naturels

  A l'intérieur de ces systèmes, on opposera ceux qui, par la présence de leurs anticorps anturels REGULIERS, représentent un danger constant lors des transfusions :

  . le système ABO

  . les phénotypes silencieux des systèmes Hh et P

à ceux qui, par la présence de leurs anticorps naturels IRREGULIERS, ne représentent qu'un DANGER INCONSTANT :

  . le système Lewis

  . le système MNSS (pour M et N).

- Les systèmes de groupes sanguins dits "immunogènes"

  Ce sont le système Rhésus et ses "collègues" : Kell, Duffy et Kidd.

- Les autres systèmes de groupes sanguins

  Pour l'étude de ces différents systèmes, nous commencerons d'abord par décrire les différents antigènes et la fréquence de certains antigènes en Europe et au Mali. Ensuite nous décrirons les différents anticorps anti-érythrocytes et leurs conditions d'apparition.

A. LES ANTIGENES ERYTHROCYTAIRES

Les groupes sanguins se répartissent en systèmes : ABO, Rhésus, etc... ; chacun d'entre eux est défini par un ensemble d'antigènes allotypiques, de la membrane du globule rouge, génétiquement induits par une unité génétique monofactorielle et génétiquement indépendants les uns des autres (SALMON et Coll.).

I - Les Systèmes à Anticorps Naturels

En matière de transfusion, un danger CONSTANT est représenté par la présence d'anticorps naturels REGULIERS.

1.1 Le système ABO

Découvert par Landsteiner en 1900, ce système est défini par deux types

.../...

d'antigènes A et B de nature glycolipidique, et par deux types d'anticorps naturels l'anti A et l'anti B.

Le système est sous la dépendance de trois allèles A, B et O dont deux seulement (A et B) expriment un produit à la surface du globule rouge, et aussi sur les cellules de nombreux tissus.

Le système présente la particularité d'être définissable à la fois par la détermination des antigènes érythrocytaires (Réaction de Beth Vincent) et par la mise en évidence des anticorps sériques (Réaction de Simonin Michon) anti A et/ou anti B (42)

L'antigène A est défini en fait par deux anticorps : un anticorps anti A_1 et un anticorps anti A_2. La distinction entre ces différents anticorps permet d'aboutir aux six phénotypes du système ABO : A_1, A_2, B, A_1B, A_2B, O (voir tableau I).

LA PRESENCE CONSTANTE DES ANTICORPS NATURELS DU SYSTEME ABO DETERMINE LES PREMIERES REGLES DE SECURITE TRANSFUSIONNELLE.

Groupe	Phénotypes	Génotypes	Anticorps naturels	Fréquence Phénotype Europe %	Fréquence Phénotype Mali %
A	A_1 A_2	A_1/A_1 A_1/O A_1/A_2 A_2/O A_2/A_2	Anti B Anti B Anti A_1	45	25
B	B	B/B B/O	Anti A + A_1	9	28
AB	A_1B A_2B	A_1/B A_2/B	Anti A_1	3	6
O	O	O/O	Anti A + A_1 Anti B	43	41

Tableau 1 : montre les phénotypes et les génotypes possibles du système sérique, leur fréquence en Europe et au Mali (2, 10, 12).

1.2 Le système Hh

L'antigène H est le précurseur de A et B, c'est le substrat sur lequel agissent les enzymes (A et B), produits de gènes correspondants.

L'existence de cette substance H est due à la présence d'un gène H qui peut exister en double dose (H-H) ou en simple dose (Hh). Le système Hh est fonctionnellement lié au système ABO mais il lui est génétiquement indé-

pendant.

Tous les sujets sont de phénotype H, exceptés les "Bombay" et les "Para Bombay".

LES SUJETS DE PHENOTYPES SILENCIEUX "BOMBAY" POSSEDENT DES ANTICORPS NATURELS, ACTIFS A 37°C DE SPECIFICITE ANTI H ET SONT DONC DES RECEVEURS DANGEREUX.

1.3 Le système P

Découvert par Landsteiner et Levine en 1927, le système P comprend trois antigènes : P_1, P_2, P^K qui définissent les différents phénotypes. Ces différents phénotypes sont définis par :

- des anticorps naturels réguliers (anti P des sujets P^K, anti T_{ja} des sujets Tja (-))
- ou irréguliers (anti P_1 des sujets P_2).

Les sujets de phénotypes silencieux P sont comme les "Bombay" de véritables receveurs dangereux : la présence d'un anticorps naturel actif à 37°C, implique un risque constant et sévère comme dans le cas de incompatibilité ABO.

La présence de l'anticorps naturel irrégulier anti P_1 des sujets P_2 est sans danger car il est pratiquement inactif à 37°C.

Phénotype	Antigènes du groupe	Anticorps naturels	Fréquence phénotype en Europe
P_1	P_1P	Aucun	75 %
P_2	P	Anti P_1 fréquent	25 %
P_1K P_2K	$\frac{P_1\ P^K}{P^K}$	Anti P constant	Exceptionnelle
P (T_{ja} (-))		Anti T_{ja} ou Anti $P+P_1+P^K$	-

Tableau II : phénotypes érythrocytaires du système P (16).

I2 En matière de transfusion, un danger inconstant est représenté par la présence d'anticorps naturels IRREGULIERS.

.../...

2.1 Le système Léwis

Longtemps considéré comme un système classique à deux allèles : Le ^{a} (Mourant 1946) et Le ^{b} (Andersen 1948), le système Léwis est considéré actuellement comme un "faux" groupe sanguin.

En effet, le groupe Léwis n'est pas produit dans l'érythroblaste : une cellule inconnue déverse dans le plasma des glycolipides Léwis qui sont transportés sur la membrane du globule rouge. Ces glycolipides Le^{a} (si Le EST SEUL PRESENT), Le^{b} (si Le et H sont présents à la fois) s'adsorbent sur la membrane du globule rouge lui donnant ainsi son phénotype de "groupe sanguin Léwis".

Les phénotypes érythrocytaires sont :

- Le (a + b-) 20 % (Europe)
- Le (a - b-) 70 %
- Le (a - b-) 10 %.

L'antigène Le^{a} est important en transfusion sanguine, en raison de la présence éventuelle d'anticorps naturels chez le sujet Le (a - b-).

2.2 Le système MNSs

Le système est défini par deux couples d'allèles : M et N ; S et s. Les antigènes M et N sont exceptionnellement impliqués dans l'allo-immunisation. Quant aux antigènes S et s, ils sont relativement immunogènes.

Les anticorps naturels sont rares.

LES ANTICORPS SONT IRREGULIERS ET HABITUELLEMENT SANS DANGER CAR PRESQUE TOUJOURS INACTIFS A 37°C.

Phénotypes	Génotypes	Fréquence phénotype en Europe (%)
MS	MS/MS	5,7
MSs	MS/Ms	14
Ms	Ms/Ms	10,1
MNS	MS/NS	3,9
MNSs	MS/Ns Ms/NS	22,4
MNs	Ms/Ns	22,6
NSs	NS/Ns	5,4
Ns	Ns/Ns	16,6

Tableau III : phénotypes érythrocytaires du système MNSs (2, 29).

II - LES SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS DITS "IMMUNOGENES"

Ce sont les systèmes : Rhésus, Kell, Duffy et Kidd.

Ces différents systèmes polymorphes et immunogènes sont les plus impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire (2, 29, 25).

1. Le système Rhésus

Découvert en 1939 par Lévine à la suite d'une grossesse incompatible, le système doit son nom à Landsteiner et Wiener après leur découverte d'un hétéro-anticorps chez le lapin immunisé par les globules rouges d'un singe, Macacus rhésus (44).

Cependant, il faut distinguer les systèmes RH et L.W (Landsteiner Wiener) qui sont :

- deux systèmes génétiquement indépendants
- reconnus par deux types différents d'anticorps : l'allo-anti Rh pour le système Rhésus, l'hétéro anti LW pour le système LW.

Le système Rhésus est un système d'antigènes distincts : D, C, c, E, e ; commandés par trois couples principaux de gènes étroitement liés : Dd, Cc, Ee. Ils sont situés sur le chromosome n°1 et se transmettent en bloc sous forme d'haplotypes dont les plus fréquents sont : DCe, DeE, dce (44, 20).

1.1 L'antigène D

L'antigène rhésus standard ou antigène D est un antigène essentiellement érythrocytaire. Il correspond à deux génotypes : DD, Dd. Sa présence ou son absence à la surface du globule rouge définit le rhésus positif (D+) ou négatif (D-).

Au Mali, 92 % des sujets sont D+ (10, 12).

L'antigène D est le plus immunogène des antigènes du système Rhésus (20, 44). Assimilé en pratique courante au caractère rhésus positif, il exprime un polymorphisme. Ces différentes formes s'apparentent à trois catégories :

- les antigènes D^u
- les antigènes D partiels
- le D affaibli (46).

1.1.1 L'antigène D^u ou Ag Rh faible

Stratton décrit en 1946 un antigène réconnu par certains sérums et non par d'autres (15). Ce caractère fut nommé "D^u". Cet an-

.../...

tigène D^u est une variante génétique faible de l'antigène D.
Selon Van Loghem, l'antigène D^u seul serait peu immunogène, son immunogénicité serait due à la présence de l'antigène G (25).
Les sujets D^u sont considérés comme donneurs rhésus positif mais comme receveurs rhésus négatif. Sa transmission est héréditaire.

1.1.2 Les antigènes D partiels

L'antigène D normal étant une mosaïque de six fragments antigéniques (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6) explique l'existence de D partiels (33).
Ces sujets D partiels sont alors capables de s'immuniser contre cette "portion" d'antigène commune à la majorité des individus et absente chez eux (27, 14), base de l'allo-immunisation chez certains D+.

1.1.3 L'antigène D^u "déprimé"

L'antigène D^u "déprimé" doit être distingué de la faible réactivité de l'antigène D (Ag Rh faible).
En effet, cet affaiblissement est dû généralement à la combinaison de deux haplotypes particuliers : r' (dCe) apparié à Ro (Dce) ou R_1 (DCe). Contrairement au D^u faible, la transmission du D^u "déprimé" n'est pas héréditaire. En effet, dans la descendance de ces sujets R^0r' ou R^1r', ce caractère D "déprimé" n'est pas retrouvé puisqu'une ségrégation s'établit entre les haplotypes présents (7).

1.2 Les autres antigènes : C, c, E, e, C^w

Si l'antigène D est le plus important sur le plan transfusionnel, il n'en demeure pas moins que les autres antigènes C, c, E, e, sont eux-aussi fréquemment impliqués dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire (19).
Les antigènes c et e sont antithétiques de C et E (28, 44). L'antigène C^w (C Willis) ou Rh 8 est une variante génétique des antigènes C et E. Il est mis en évidence par un allo-anticorps spécifique observé chez les sujets c/c.

Antigènes	France (%)	Mali (%)
C	70	19,5
c	80	99,5
E	26	13
e	95	99
C^w	0,5	?

(12)

Tableau I : fréquence des autres antigènes Rhésus au Mali et en France

1.3 Les antigènes composés : CE, Ce, cE, ce

Ces antigènes composés définis par des anticorps spécifiques correspondants sont produits lorsque les deux gènes adjacents (C et E, C et e, c et E, c et e) sont situés respectivement sur le même chromosome (15).

L'antigène G pourrait être assimilé aux antigènes composés car il est mis en évidence par des serums anti D + C.

La nomenclature des 5 antigènes du système Rhésus est variée. C'est ainsi qu'on distingue :

- la nomenclature de Fisher et Race : D, C, E, c, e
- la nomenclature de Wiener : Rho, rh', rh", hr', hr"
- la nomenclature de Rosenfield : Rh 1, 2, 3, 4, 5.

Phénotypes		Génotypes probables		Fréquence génotype probable	
Ecriture	Langage			France	Mali
Dccee	R_0r	Dce/dce Dce/Dce	r^0r R^0R^0	2,32	66,49
DCcee	R_1r	DCe/dce DCe/DCe	R^1r R^1R^1	34,39	11,21
DccEe	R_2r	DcE/dce	R^2r	12,24	8,40
ddcccee	rr	dce/dce	rr	15,40	5,86
ddCce	r'r	dCe/dce	r'r	0,95	2,21

Tableau V : la fréquence du génotypype probable pour le Mali a été obtenue en calculant la moyenne des fréquences des thèses (10, 12).

NB : - L'expression écrite d'un phénotype se fait avec des chiffres en indice de la lettre. Ex : R_1

- Dans l'expression écrite d'un génotype les chiffres sont placés en exposant. Ex : R^1.

1.4 Le phénotype Rh nul et les phénotypes Rh en délétion

Les sujets Rh nul sont des individus dont les hématies ne sont reconnues par aucun anticorps du système Rhésus. Ils ne sont ni Rh+ ni Rh- (41).

.../...

Chez ces rares sujets, on observe un anticorps naturel Rh 29. Ces sujets sont de véritables receveurs dangereux.

Les sujets de phénotype Rh en délétion sont des individus Rh+ mais dépourvus des autres antigènes Rh: C;E,e,c. Le phénotype de ces sujets est D- correspondant au génotype D-/D- (45).

La probabilité d'une allo-immunisation est beaucoup plus grande chez tous ces individus..

2. Le Système Kell

Le plus immunogène après Rh, le système Kell entraine souvent des allo-immunisations par grossesse et transfusion.

Le système est défini par deux allèles K (Kell) et k (Cellano) et aussi par 3 couples de pseudo-allèles : Kp^aKp^b, Js^aJs^b, $K_{11}K_{17}$.

En réalité le système compte plus de 18 antigènes connus dont les plus importants sont K et k (8, 21).

En raison du pouvoir immunogène de l'antigène K et de sa fréquence dans la population blanche (91 % de Kell "négatif"), le système Kell sera très fréquemment impliqué dans les allo-immunisations érythrocytaires.

Phénotype	Génotype	Fréquence Phénotype France
K-	kk	91 %
K+	KK Kk	9 %

Tableau VI : Fréquence phénotypique en France (8, 16).

Cas particuliers

- Le phénotype silencieux Peltz ou K^o : K, k, K_p (a-b-) Js (a-b-)

Ce phénotype apparaît comme un caractère recessif apparaissant dans les familles à taux de consanguinité élevé (15). Les hématies de ces sujets sont dépourvus de tous les antigènes du système Kell.

- Les phénotypes Mc leod et Claas : antigènes déprimés

Les sujets de phénotype Mc leod ne possèdent qu'une trace des antigènes k, K_p^b, Js^b qui agglutinent avec les serums anti K^u des sujets K^o (1, 22). Les sujets de phénotype Mc leod sont très voisins des phénotypes dits Claas. Le risque d'allo-immunisation de tels sujets est très grand dès la première transfusion.

.../...

Actuellement, l'antigène K^x ou K_{15}, découvert, présente un intérêt particulier. En effet, cet antigène serait présent à la surface des hématies des sujets Ko, K+ et également sur les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Son absence serait à la base du syndrome de Mc leod et d'une anémie hémolytique (22, 1).

3. Le Système Duffy

Situé sur le même chromosome n°1 que le système Rhésus, le système se défini à partir de deux allèles Fy^a et Fy^b qui sont antithétiques (9).
Si l'existence de l'allèle silencieux Fy est exceptionnelle chez les blancs, par contre elle est beaucoup plus fréquente chez les noirs (27, 33).Plus récemment, le système s'est compliqué par la découverte de trois antigènes : Fy_3, Fy_4, Fy_5.

- Fy_3 serait un précurseur de Fy^a ou de Fy^b
- Fy_4 qui pourrait être l'allèle de Fy_3
- Fy_5 l'anti Fy^5 n'agglutine pas les hématies des sujets Rh nul.

En raison du pouvoir immunogène des deux antigènes Fy^a surtout, le système Duffy est très important sur le plan transfusionnel.

Phénotype	Génotype	Fréquence Phénotype France
Fy (a +b-)	Fy^aFy^a	15
Fy (a - b+)	Fy^bFy^b	37
Fy (a + b +)	Fy^aFy^b	47
Fy (a-b-)	FyFy	Exceptionnel : blanc Fréquent : noir

Tableau VII : Fréquence phénotypique du système en France (16).

4. Le Système Kidd

Le système a deux allèles Jk^a et Jk^b qui définissent les deux antigènes Jk^a et Jk^b, le système Kidd est très souvent impliqué dans les allo-immunisations. La découverte de l'antigène Jk permit l'expression de quatre phénotypes :

.../...

Phénotype	Génotype	Fréquence Phénotype France
Jk (a+b-)	Jk^aJk^a	28
Jk (a-b+)	Jk^bJk^b	22
Jk (a+b+)	Jk^aJk^b	50
Jk (a-b-)	JkJk	Exceptionnelle

Tableau VIII : Fréquence du phénotype en France (16).

III - LES AUTRES SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS

Leur étude sera brève compte tenu de leur rôle modéré dans l'allo-immunisation anti-érythrocytaire.

1. Le Système Dombrock

   Système à deux antigènes : Do^a et Do^b. Ces deux antigènes sont peu immunogènes. Les anticorps n'apparaissent en règle générale que chez les poly-immunisés (33, 15).

2. Le Système Diego

   Système à deux allèles : Di^a et Di^b. Les deux antigènes Di^a et Di^b sont peu immunogènes. Le phénotype le plus fréquent en Europe est Di (a+b+).

3. Le Système Cartwright

   Système défini à partir de deux antigènes :
   - Yt^a de grande fréquence
   - Yt^b de faible fréquence.

   L'antigène Yt^a semble peu immunogène chez les rares sujets qui en sont dépourvus (33, 15). Le phénotype le plus fréquent est Yt (a+b-).

4. Le Système Colton

   Système à deux antigènes : Co^a de grande fréquence et Co^b de faible fréquence. Les antigènes Co^a et Co^b sont peu immunogènes (27, 15).

5. Le Système Luthéran

   Système à deux allèles : Lu^a et Lu^b. Les phénotypes les plus fréquents en Europe sont : Lu (a+b-) ; Lu (a-b+) ; Lu (a+b+).
   Le phénotype silencieux Lu (a-b-) est exceptionnel.
   Les deux antigènes Lu^a et Lu^b présentent peu d'intérêt transfusionnel (33,15)

6. Le Système Xg

Système à un seul antigène Xg^a. C'est le seul antigène dont le gène est porté par le chromosome sexuel X. Les anticorps Xg^a sont très rares.

7. Le Système Wright

Système à deux antigènes : Wr^a de faible fréquence et Wr^b de grande fréquence.

8. Les antigènes publics

- August (AT^a), Dp, EL, Gerbich (Ge^a), Grégory (Gy^a), Vel^a;;; Les rares sujets qui en sont dépourvus peuvent s'immuniser contre ces antigènes. Si l'anticorps anti public est hémolysant (Ex Vel^a) on se trouve devant un grand problème transfusionnel qui nécessitera pour les transfusionsà à venir le concours de la banque de sang.

- L'antigène Chido et le système Rogers
  L'antigène Chido Ch^a est un antigène de grande fréquence.
  L'antigène Rogers Rg^a est aussi un antigène de grande fréquence.
  Les rares sujets qui en sont dépourvus peuvent s'immuniser contre.

9. Les antigènes privés

Parmi ces antigènes privés on peut citer : Bishop, Box, Batty, Swann... Ces antigènes sont de fréquence extrêmement rare. Néanmoins des anticorps dirigés contre ces antigènes peuvent être à l'origine d'une allo-immunisation post transfusionnelle. La mise en évidence de ces anticorps est extrêmement difficile et nécessite le recours à un panel particulier.

B. LES ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTES

I - LES DIFFERENTS ALLO-ANTICORPS IMMUNS ANTIERYTHROCYTES

I1. Les anticorps des Systèmes dits à "Anticorps Naturels"

Les transfusions successives peuvent provoquer des modifications dans les caractères physiques et biochimiques de ces anticorps. Cela se traduit soit par une augmentation de leur titre sérique, soit par une modification de leur optimum thermique, soit par l'acquisition du caractère hémolysant (13, 16).
La plupart de ces anticorps sont de nature IgM (Ex P_1, A_1, M, N). Certains de ces anticorps, bien qu'étant des IgM, ne fixent pas le complément, ils n'ont donc généralement pas d'activité hémolytique, sauf s'ils sont actifs à 37°C (2, 29, 35).

1.1 Système ABO et allo-immunisation

Chez les sujets A et B, les anti B et anti A immuns sont des IgM (2). Chez les sujets O, les anti A et anti B immuns sont des IgG et IgM. L'acquisition de ces anticorps par ces sujets (conditions déjà citées) imposent des règles de "sécurité"transfusionnelle".. Par exemple un sujet O ayant acquis des anti A et anti B immuns ne doit plus être transfusé ultérieurement qu'en isogroupe tant que l'hémolysine persistera.

1.2 Système Lewis et allo-immunisation

L'apparition d'un anti Lewis immun ne semble pas être lié aux stimulations transfusionnelle. Les anti Le^a sont rares et n'apparaissent que chez les sujets Le (a-b-) sécreteurs ; les anti Le^b apparaissent chez les sujets non sécreteurs. Ces anti Lewis sont de la classe desIgM et fixent le complément (24, 15).
L'acquisition du caractère hémolysant des anti Lewis ne peut être rattachée de façon formelle à une réactivation par transfusion. Cependant, ce caractère hémolysant de quelques anti Lewis qu'il soit acquis ou naturel impose des restrictions en matière de transfusion :

TOUS LES SUJETS POSSEDANT UN ANTI LEWIS (A, B ou X) HEMOLYSANT OU DE TITRE ELEVE DOIVENT ETRE TRANSFUSES AVEC DU SANG Le (a-b-).

1.3 Système P et allo-immunisation

L'allo-immunisation vis à vis des antigènes du système P, ou la réactivation des anticorps naturels par transfusion ne semble pas exister (29).

1.4 Système MNSs et allo-immunisation

Le système MNSs est caractérisé par la présence d'anticorps naturels IgG ou IgM inactifs à 37°C, d'anticorps irréguliers et des anticorps immuns responsables d'accidents hémolytiques post transfusionnels.

.../...

C'est un système impliqué dans l'allo-immunisation anti érythrocyte. Les anti M et N sont des anticorps naturels irréguliers.
Les anti S et s sont des anticorps d'allo-immunisation malgré que la fréquence de l'anti s soit faible (29, 24).

I2. Les anticorps des systèmes dit "immunogènes"

Ces différents systèmes ne possèdent pas d'anticorps naturels. La plupart des anticorps sont d'origine immune acquis soit après une grossesse incompatible, soit après transfusions. Ce sont des anticorps de la classe des IgG ou IgM fixant ou non le complément.

2.1 Les anticorps du système Rhésus

Les anticorps du système Rh sont d'origine immune pour la plupart.

- L'anti D

L'antigène D étant le plus immunogène du système par conséquent l'immunisation à l'anti D est la plus importante.. IL faut signaler également la présence d'un anticorps apparemment naturel et inconstant : un anti D froid rencontré chez 3 % d'hommes non transfusés (24). Cet anti D froid se rencontre chez les sujets porteurs d'antigènes Rh partiels.
Le R.A.I. est donc nécessaire qu'il s'agisse de D positif ou de D négatif chez les polytransfusés et les femmes multipares candidates aux transfusions (4).

- L'anti E et l'anti c

Ces deux types d'anticorps se rencontrent chez les polytransfusés soit isolés, soit en association. Les associations les plus courantes sont : anti E + c et anti D + E (15, 36).

- L'anti c

Rarement mis en cause dans les allo-immunisations, cet anti c est impliqué comme auto-anticorps dans les anémies hémolytiques auto-immune (38).

- L'anti C

Cet anti C est souvent associé à l'anti D et parfois à l'anti C^W.
LA PRESENCE DES ANTICORPS DU SYSTEME RH REPRESENTE UN OBSTACLE MAJEUR POUR LES TRANSFUSIONS ULTERIEURES ; ET PEUT ETRE SOURCE D'ACCIDENTS HEMOLYTIQUES.

.../...

2.2 Les anticorps du système Kell

Les anticorps de ce système sont en général des allo-anticorps immuns. L' anticorps anti Kell apparemment "naturel" est très rare..

- L'anti K

D'après les travaux de KONSTAD et HEISTO, la fréquence d'apparition de l'anti K chez les sujets Kell négatif après stimulation serait de : 1 sujet sur 10 (25, 24).

Actuellement, il est admis qu'il existe une corrélation entre l'apparition d'un anti D et un anti K.

Les travaux de FREDA M. et ROBERTS nous renseignent sur cet effet coordonné de l'allo-immunisation (24). Ces deux chercheurs immunisent des sujets de phénotype K (-) et D (-) avec du sang K (+) et D (+).:

. 19 sujets ne forment ni anti D ni anti K

. 12 forment an anti D et 6 de ces sujets fabriquent en plus un anti K.

L'anti K est l'anticorps immun dont la fréquence est la plus élevée après celle de l'anti D dans les allo-immunisations.

- L'anti k : anti Cellano

Son rôle est très minime dans l'allo-immunisation anti-érythrocyte compte tenu de la faible fréquence des sujets k (24, 15).

- Les anti Kp^a, Kp^b, Js^a et Js^b

Très rarement impliqués dans l'allo-immunisation compte tenu du caractère public de ces antigènes. Néanmoins, les rares sujets qui en sont dépourvus peuvent s'immuniser dès la première transfusion.

2.3 Les anticorps du système Duffy

Ce sont des anticorps d'origine immune de la classe des IgG.

- L'anti Fy^a

Anticorps exceptionnel chez les noirs, cet anticorps peut être à l'origine d'accidents hémolytiques sévères chez les blancs.

- L'anti Fy^b

Très peu impliqué dans l'allo-immunisation.

- L'anti Fy^3

Cet anticorps apparaît chez les rares sujets de phénotype silencieux Fy (a-b-) ayant été transfusés.

.../...

2.4 Les anticorps du système Kidd

D'origine immune, les anticorps du système Kidd sont perfides et dangereux. Ils sont de la classe des IgG ou IgM fixant ou non le complément.

- L'anti Jk^a

De fréquence élevée dans les allo-immunisations, l'anti Jk^a est un anticorps très difficile à mettre en évidence. Il est responsable d'accidents hémolytiques sévères post transfusionnels.

- L'anti Jk^b

Particulièrement labile, l'anti Jk^b est souvent retrouvé dans les associations d'anticorps. Il est très rarement impliqué dans les allo-immunisations anti-érythrocytes.

- Lanti Jk^3

Exceptionnel, cet anticorps se retrouve parfois dans les associations d'anticorps, exemple : $Jk^a + Jk^3$ ou $Jk^b + Jk^3$.

I.3. Les Anticorps des Autres Systèmes de Groupes

3.1 Les anticorps du système Luthéran

- L'anti Lu^b

Exceptionnel, apparaît chez les rares sujets Lu (a-b-). Son rôle a été mis en évidence dans les réactions hémolytiques retardées (24).

- L'anti Lu^a

Anticorps immun transitoire et de faible titre. C'est l'anticorps immun le plus souvent mis en évidence dans la première semaine, lors des transfusions massives. Il ne provoque aucune réaction transfusionnelle.

3.2 Les anticorps chez les sujets de phénotypes silencieux

Les sujets Ko, Lu (a-b-), Jk (a-b-), Vel négatif, Kp (b-)... vont s'immuniser dès les premières transfusions. Toute transfusion future alors devient impossible.

3.3 Les associations d'anticorps chez les polytransfusés

Les associations d'anticorps s'observent chez les polytransfusés. Quand ces anticorps correspondent aux antigènes de haute fréquence, le pourcentage de donneurs compatibles diminue et cela peut même aboutir à une "impasse transfusionnelle".

.../...

Exemple d'association	Fréquence des sujets compatibles
Anti D + C + E...	15 p 100
Anti D + K	12 p 100
c + Jk^a	5 p 100
K + Fy^a	30 p 100

Exemple de mélanges complexes d'anticorps observés chez les polytransfusés (SALMON, ch) (15).

II - NOTION D'IMMUNOGENICITE ET FREQUENCE D'APPARITION DES ALLO-ANTICORPS IMMUNS

1. Notion d'immunogénicité et ordre d'immunogénicité des antigènes

L'immunogénicité d'un antigène est la capacité plus ou moins grande de cet antigène à susciter la formation d'anticorps.

L'immunogénicité de l'antigène indépendamment de sa fréquence dans la population de donneurs ou de receveurs conditionne l'apparition des anticorps allo-immuns.

L'étude de la spécificité des anticorps apparaissant chez les polytranssés a permis d'effectuer un classement des antigènes par ordre d'immunogénicité décroissante. En effet, les fréquence phénotypiques connues permettent de préciser le maximum d'anticorps de telle ou telle spécificité que l'on devrait observer dans une population de polytransfusés.

Le rapport du nombre d'anticorps observés sur le nombre d'anticorps attendus donne la hiérarchie du pouvoir immunogène des antigènes (36).

Cet ordre est le suivant : K, E, c, Fy^a, Jk^a.

Les calculs de GIBLETT confirment le même ordre soit, l'antigène K trois fois plus immunogène que les antigènes E et c 25 fois plus que l'antigène Fy^a et 50 fois plus que l'antigène Jk^a (24).

Antigènes	Anticorps chez 2 209 polytransfusés			
	Attendus	Observés	Ac observés/Ac attendus	Rapport Ac isolés/Ac associés
K	6,5 p 100 : 143	50	0,35	1,6
E	21 p 100 : 463	37	0,08	1
c	13,5 p 100 : 298	15	0,05	0,96
Jk^a	19 p 100 : 419	14	0,033	0,5
Fy^a	23 p 100 : 508	8	0,015	0,30

Tableau IX : Etude statistique des allo-anticorps observés chez des polytransfusés (en dehors des anticorps anti D) (SALMON, ch).

2. Fréquence des allo-anticorps immuns

La fréquence d'apparition des allà-anticorps-immuns dans le serum des malades polytransfusés est la même dans les différentes études menées par SALMON (37), GIBLETT (24), et MOLLISON (24).

Des études effectuées aussi au C.N.T.S. de Paris chez 800 polytransfusés permirent de classer par ordre de fréquence décroissante les différents allo-anticorps immuns. Cet ordre est le suivant : D, E, K, c, Jk^a, Fy^a, S (37).

Parmi ces 800 polytransfusés, 76 ont développé des allo-anticorps-immuns. En plus de ces allo-anticorps-immuns, des allo-anticorps probablement naturels ont été observés (voir tableau).

ALLO ANTICORPS IMMUNS			ALLO ANTICORPS PROBABLEMENT NATURELS*		
Spécificité de l'anticorps	Nombre de cas	Système en cause	Spécificité de l'anticorps	Nombre de cas	Système en cause
Anti D	27	Rh	Anti Le^a	07	Lewis
Anti E	19	Rh	Anti Le^a +Le^b	01	Lewis
Anti K	19	Kell	Anti Lu^a	02	Luthéran
Anti C	12	Rh	Anti P	02	P
Anti c	7	Rh			
Anti Jk^a	5	Kidd			
Anti Fy^a	4	Duffy			
Anti S	2	MNSs			
Anti C^w	2	Rh			
Anti Fy^b	1	Duffy			
Anti e	1	Rh			

Tableau X : Types d'allo-anticorps identifiés chez 76 malades parmi 800 sujets polytransfusés (16).

* Ces anticorps ont été observés chez des malades polytransfusés ; mais leur caractère immun n'est pas certain, étant donné qu'ils peuvent aussi s'observer chez des sujets non transfusés ou des femmes n'ayant pas eu de grossesse.

.../...

	SERIES			TOTAL	
	1	2	3	Nombre	%
D	1 079	231	68	1 368	32,7
C	610	154	39	803	19,2
C ou (Ce)	-	28	1	29	0,7
E	86	20	0	106	2,5
K et (k)	978	174	46	1 198	28,7
Fy^a et (Fy^a)	372	72	22	466	11,2
Jk^a et (Jk^b)	141	17	20	178	4,3
S et (s)	6	9	0	9	0,2
Autres	21	0	0	21	0,5
	3 193	705	176	4 177	100,0

Tableau XI : (d'après MOLLISON) (36).

Série 1 : L'étude porte sur 18 banques de sang Américaines

Série 2 : L'étude porte sur 1 grand centre de transfusion Anglais

Série 3 : L'étude porte sur 1 grand centre de transfusion Allemand.

La synthèse des trois séries incluant malades polytransfusés et femmes enceintes a permis à MOLLISON de regrouper 30 000 allo-anticorps. Parmi ces allo-anticorps on a :

- l'anti - D qui le plus fréquemment rencontré, en fréquence par rapport aux autres en temps variable de 3 pour 1 à 4 pour 1,
- les autres anticorps du système Rh (hormis l'anti D, l'anti C - E, l'anti C-D) non énumérés 30 % du total des anticorps
- les anti K et Fy^a représentent 40 % du total
- les autres antigènes se partagent les 10 %.

En 1977 une étude rétrospective effectuée par SALMON sur les sérums positifs (R.A.I. +) des malades transfusés de 1969 à 1973, a confirmé que l'ordre des spécificités antigènes restait le même.

.../...

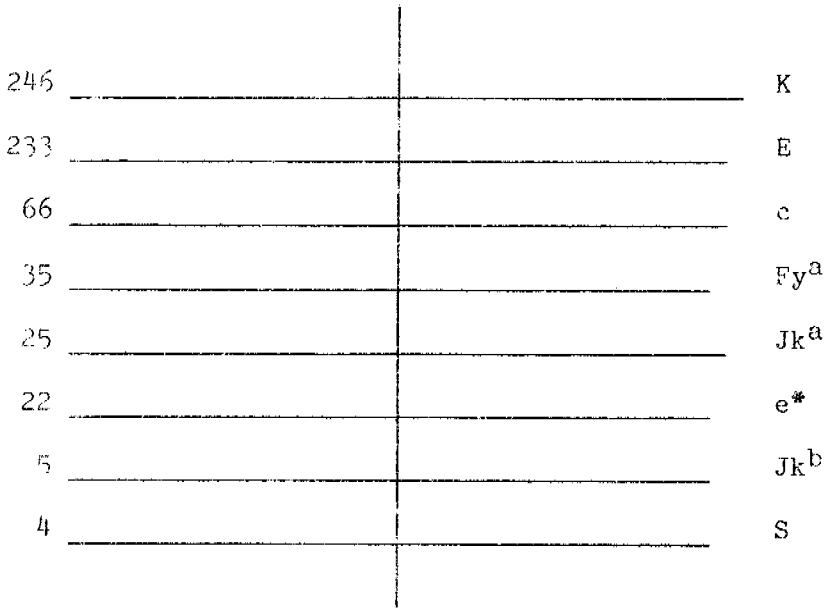


Tableau XII (d'après SALMON) (2, 16).

* La plupart des anti e sont des auto-anticorps.

C H A P I T R E I I

LES FACTEURS IMPLIQUES DANS L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-ERYTROCYTE

I - PRODUITS SANGUINS

Compte tenu du polymorphisme des antigènes de groupes sanguins, toute transfusion sanguine est immunologiquement incompatible et entraine donc un risque potentiel d'allo-immunisation. Cette allo-immunisation, conséquence prévisible de toute transfusion, est qualitativement différente selon la nature du produit sanguin transfusé. C'est ainsi qu'on distingue :

1. L'allo-immunisation érythrocytaire "attendu"

Les vecteurs possibles de cette allo-immunisation 'attendue" sont :

a) Le sang total : il est constitué par la suspension dans le plasma de globules rouges, de leucocytes et de plaquettes.
La transfusion du sang, compte tenu du nombre important d'antigènes qu'elle apporte au receveur, peut entrainer non seulement une allo-immunisation anti-érythrocyte, mais également d'autres types d'allo-immunisation telle que : l'allo-immunisation leuco-plaquettaire et protéique (exclue de ce travail).
EN THERAPEUTIQUE TRANSFUSIONNELLE, L'UTILISATION DU SANG TOTAL, SOIT POUR CORRIGER UNE ANEMIE, SOIT POUR PREVENIR UNE ANOXIE, ENTRAINE UN RISQUE POTENTIEL D'ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE ET LEUCO-PLAQUETTAIRE.

b) Les concentrés globulaires non deleucocytés
Leur usage entraine les mêmes risques que le sang total.

c) Les concentrés globulaires deleucocytés
Au centre national de transfusion en France, ces concentrés globulaires déleucocytés sont préparés par congélation-décongélation, et lavages. Cette méthode ne laisse qu'environ 0-2 % de leucocytes, principalement des lymphocytes.
Le sang déleucocyté n'est pas toujours passé par la congélation-décongélation.

2. L'allo-immunisation érythrocytaire "satellite"

Les vecteurs possibles de cette allo-immunisation sont :

a) Les concentrés de plaquettes

Ces concentrés de plaquettes sont obtenus par cytaphérèse à partir d'un donneur.

La cytaphérèse est une opération par laquelle on soustrait à un donneur des globules blancs (le terme cytaphérèse est alors synonyme de leucophérèse) ou des plaquettes (le terme devient alors synonyme de plaquettophérèse) en lui restituant les autres éléments de son sang. Cette intervention nécessite l'usage d'un appareil appelé "séparateur de cellules" (16).

b) Les concentrés de leucocytes

Egalement obtenus par cytaphérèse, ces concentrés (plaquettes, leucocytes) sont obligatoirement contaminés par quelques cm^3 de globules rouges. Ceci est alors à la base de l'allo-immunisation érythrocytaire "satellite".

L'ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE POTENTIELLE DOIT ETRE SYSTEMATIQUEMENT RECHERCHEE APRES UNE LONGUE PERIODE THERAPEUTIQUE UTILISANT CES DERIVES (11).

II - AUTRES FACTEURS

1. Facteurs dépendants du receveur

a) Phénotype

L'homozygote a plus de chance de rencontrer un antigène qu'il ne possède pas. Ex : CCDee _____ anti c + E probable (6).

b) Le sexe

La prédominance de l'allo-immunisation chez la femme est confirmée par presque toutes les statistiques (en dehors de la grossesse). Les études de SALMON ont montré qu'en moyenne la femme s'immunise deux fois plus que l'homme (6, 36, 39).

c) La grossesse

La grossesse augmente les possibilités d'immunisation anti-érythrocyte (6,39).

d) L'âge

L'âge ne joue pas un rôle important. Néanmoins, la synthèse d'Ac est plus faible chez les sujets âgés.

e) Pathologie

Toute source de déficit immunitaire entraine une diminution de l'allo-immunisation. SALMON a classé les pathologies selon leur capacité d'immu-

nisation (39, 6).

Pathologie	Fréquence %
Cirrhose	49
Maladie de Hodgkin	
Hémophilie	21
Epithéliomas	19
Aplasies medullaires	17
Leucemie lymphoïde	12
Leucemie aigüe	7

Tableau XIII : Fréquence des allo-immunisations selon les pathologies (d'après SALMON 1960) (37).

Les chimiothérapies immuno-supressives semblent elles aussi bien retarder ou diminuer cette allo-immunisation (29, 39).

2. Facteurs tenant de la transfusion

a) Choix du phénotype

L'idéal serait le choix d'unités de sang de même phénotype que le receveur dans tous les systèmes. Pour des raisons statistiques, cela est quasiment impossible. Ceci explique la différence capitale qui existe entre l'immunisation foeto-maternelle et l'immunisation post transfusionnelle (39, 6).

Transfusion : stimulation "tous azimuts"

Grossesse : stimulation "polarisée"

Exemple : maximum de chance de s'immuniser contre les AgK et c en cas de transfusion ou de grossesse.

	L'Ag Kell %	L'Ag c %
Grossesse	8,2	16
Transfusions	91	20

Après une seule stimulation, la probabilité d'immunisation est la même qu'il s'agisse d'une grossesse ou d'une transfusion (39, 6).

.../...

b) Nombre de transfusions

L'immunisation anti-érythrocyte augmente avec le nombre de transfusion (6), mais cette augmentation n'est pas directement proportionnelle au nombre de transfusions.

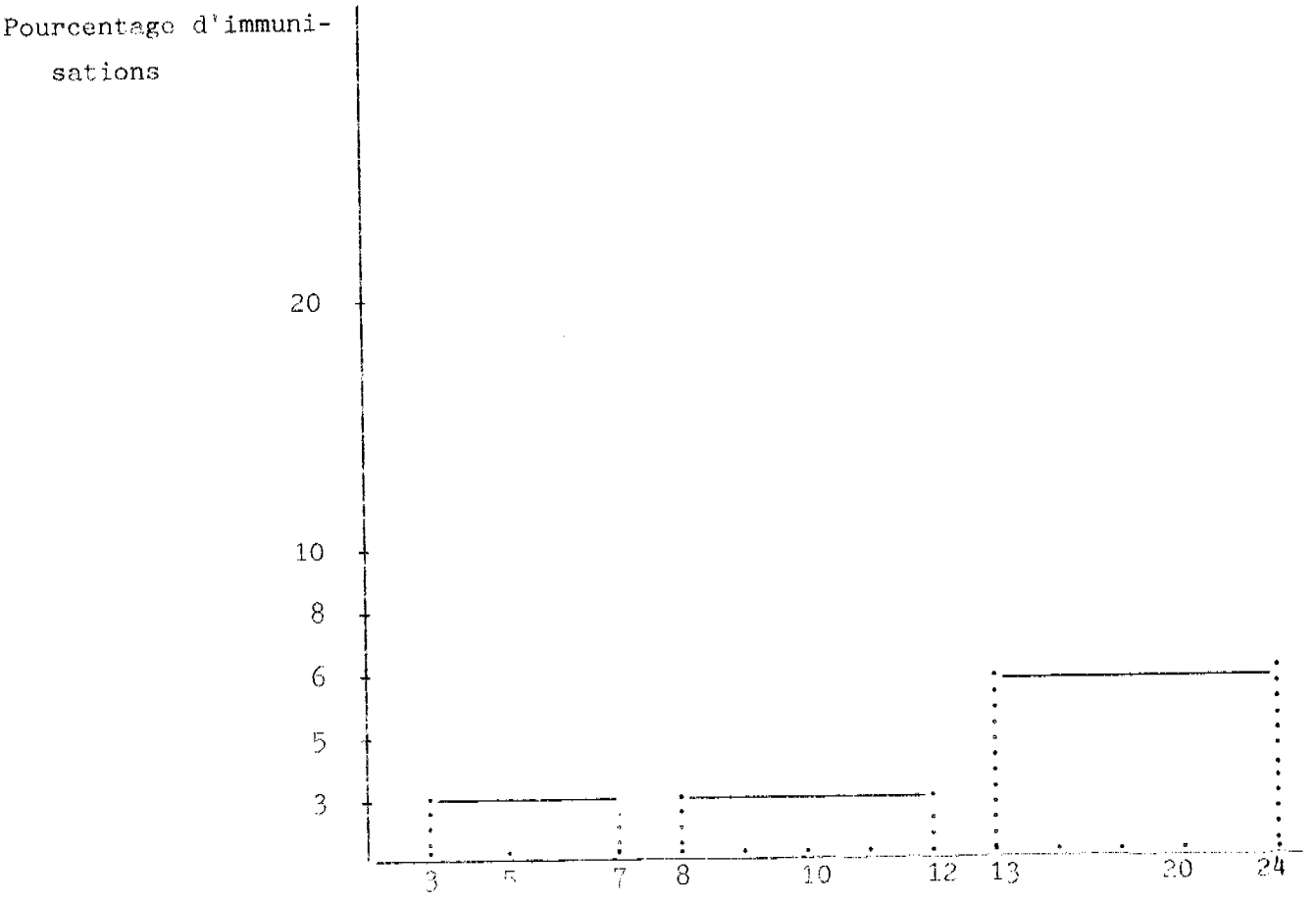


Tableau XIV : Fréquence des allo-immunisations érythrocytaires en fonction du nombre de transfusions (6).

c) Rythme des stimulations

Le rythme des stimulations joue un rôle important. On observe plus d'allo-immunisations avec des transfusions répétées et espacées qu'après une transfusion massive ou un apport important sur une période ramassée dans le temps. (39)

d) Immunogénicité

Antigènes considérés isolément : pour étudier ce paramètre, on compare la fréquence d'Ag observés à celle qu'on pouvait attendre compte tenu des fréquences phénotypiques. Cela permet d'établir une classification.

.../...

C H A P I T R E I I I

CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE : "L'HEMOLYSE IMMUNOLOGIQUE"

On distingue plusieurs types d'incompatibilité transfusionnelle. Cette distinction est basée sur la présence de l'anticorps chez le donneur ou chez le receveur. Selon le cas, on parle d'incompatibilité mineure ou majeure. Dans tous les deux cas, la présence d'allo-anticorps immuns et d'anticorps apparemment naturels est responsable d'accidents hémolytiques immédiats ou retardés.
Le conflit immunologique entre anticorps du receveur et antigène du donneur ou inversement conduit, en fait toujours à la lyse des érythrocytes. Ce conflit immunologique peut s'exprimer sous une forme gravissime (choc transfusionnel, CIVD, insuffisance rénale), ou sous la forme d'une simple inefficacité transfusionnelle en passant par l'ictère post transfusionnel.

La lyse des érythrocytes du donneur (situation la plus fréquente) ou de ceux du receveur, est fonction de la classe des anticorps concernés et de leur affinité plus ou moins grande pour l'antigène correspondant.
Le mécanisme de l'hémolyse est soit à prédominance intravasculaire : (cas du malade de groupe O recevant du sang A ou B). On observe dans ce cas les accidents les plus graves pouvant porter atteinte à la fonction rénale du receveur.

Les accidents de ce type peuvent être facilement évités en respectant les règles de sécurité transfusionnelle.
Soit à prédominance extravasculaire due à l'existance d'allo-anticorps d'immunisation apparaissant à la suite de transfusions ou de grossesses, et à celle d'anticorps "naturels" non agglutinants. En réalité cette distinction entre les deux mécanismes (intra et extravasculaire) est théorique. Les deux mécanismes doivent coexister pour expliquer que certaines incompatibilités dues aux anti-rhésus, aux anti Kell, anti Duffy et anti Kidd puissent se compliquer d'accidents graves : choc transfusionnel et anurie.

I - PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme de l'hémolyse est soit à prédominance intravasculaire, soit à prédominance extravasculaire. Comme il a été rappelé tantôt, ces deux mécanismes doivent coexister pour expliquer certaines incompatibilités graves. L'intensité de cette lyse érythrocytaire est fonction d'un certain nombre de facteurs :

.../...

1. Caractéristiques de l'anticorps et de l'antigène

- - Concentration plasmatique de l'anticorps (titre)
  - Nature de l'anticorps qui peut être :
    . soit hémolysant
    . soit agglutinant
    . ou non agglutinant (anticorps "incomplet"
  - L'optimum thermique d'activité de l'anticorps qui peut être actif ou non à 37°C
  - La classe ou sous classe d'immunoglobuline à laquelle appartient l'anticorps (IgG, IgM) dont dépend la capacité de fixation du complément (IgG_1, IgG_3 fixent le complément)
  - La capacité d'activation du complément par le complexe immun (Ag-Ac)
  - L'abondance de sites antigéniques à la surface du globule rouge.

Les IgG et IgM actifs à 37°C et capables de fixer le complément sont responsables d'accidents hémolytiques graves. Les IgG qui ne fixent pas le complément entrainent une destruction intra splénique des globules rouges et la symptomatologie de l'hémolyse se résume à la simple inefficacité transfusionnelle. La rapidité de cette destruction est fonction du titre de l'anticorps.

Dans certains cas, l'accident peut révéler une forme gravissime comparable à une incompatibilité ABO et se traduira par une hémolyse intravasculaire (ex : anti D) (36).
Certains anticorps bien qu'étant des IgM ne fixent pas le complément (ex : anti Lu^a, anti Kp^a). Ils peuvent fixer le complément seulement s'ils sont actifs à 37°C et en général ils ne modifient pas la durée de vie des globules rouges incompatibles transfusés.

Caractéristiques sérologiques in "vitro"	Spécificités	Classe d'immunoglobuline	Destruction in "vivo"
Hémolysant rapide	Anti A, -B	IgM ou IgG	Destruction intravasculaire
Hémolysant lent	Anti Le^a, -Le^b	IgM	Destruction extravasculaire en partie
Agglutinant Fixe le complément	Anti A_1, HI, P_1	IgM	Destruction à prédominance extravasculaire
Ne fixe pas le complément	Anti D, -c, -H	IgM	
"Incomplet" Fixe le complément	Anti Jk^a quelques anti Fy^a et K	IgG	Destruction à prédominance dans le foie
Ne fixe pas le complément	Anti D, -c quelques anti Fy^a, -K	IgG	Destruction à prédominance extravasculaire, prédominante dans la rate.

Tableau XV : (d'après MOLLISON) (24)

Relation entre les caractéristiques sérologiques de quelques anticorps et le mode de destruction cellulaire in "vivo".

Tableau XVI : Fixation du complément par certains anticorps de groupes sanguins (MOLLISON) (24)

Anticorps	Hémolyse facilement détectable in vitro	Test à l'antiglobuline (anti complément) positif
Anti A, anti B	20 %	20 %
Anti A_1	0	5 %
Anti H	100 %	(100 %)
Anti Le^a	10 %	100 %
Anti Le^b	5 %	20 %
Anti P_1	5 %	5 %
Anti P_1 Pk	100 %	(100 %)
Anti P (allo)	20 %	(100 %)
Anti D	0	10 %
Anti C, -E	0	0
Anti K	0	20 %
Anti Fy^a	0	20 %
Anti Jk^a	5 %	100 %
Anti M, N	0	0
Anti S, s	0	10 %
Anti Lu^a, Lu^b	0	0

2. Nombre de cellules transfusées et l'activité de phagocytose du SRE

Une transfusion de moins de 200 ml de sang en situation d'incompatibilité ABO entraine dans 25 % des cas une oligurie , sans CIVD ni décès.

Une transfusion de plus de 200 ml de sang dans la même situation entraine dans 67 % des cas un décès, le CIVD dans 55 % des cas et l'oligurie dans 45 % des cas (MANNONI d'après les travaux de GLASSER).

Ainsi les cellules sensibilisées par les anticorps sont captées par le SRE, mais cette captation est limitée par unité de sang.

.../...

3. Les différents modes de destruction des hématies sensibilisées par un anticorps

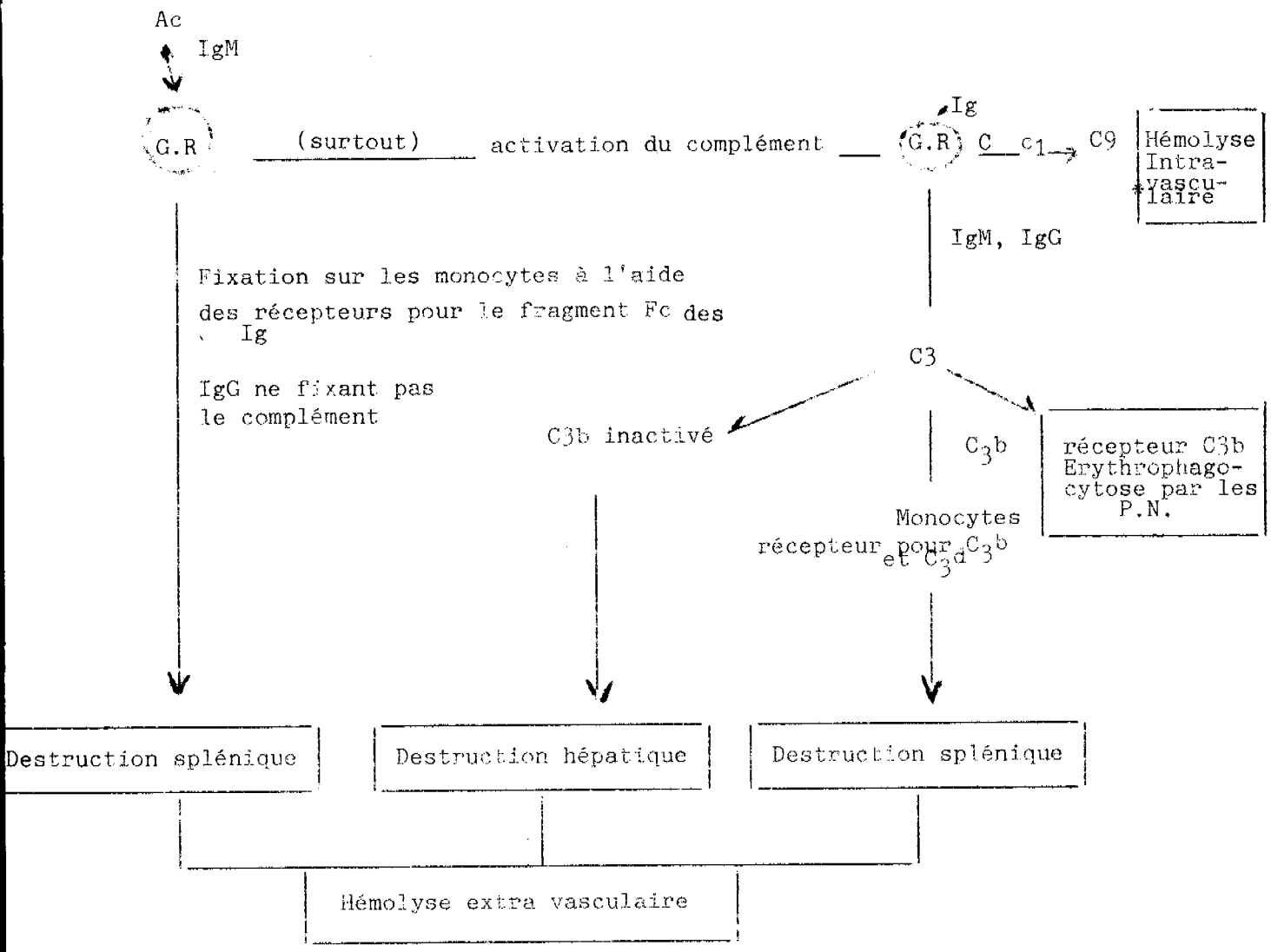


Tableau XVII : Destruction in vivo des hématies sensibilisées par un anticorps (15).

La présence d'anticorps lors d'une transfusion de globules rouges portant les les antigènes correspondants aura pour conséquence la destruction plus ou moins rapide des globules rouges injectés. Cette lyse des globules rouges dépend de plusieurs paramètres déjà cités : température, affinité de l'anticorps pour l'antigène, titre sérique de l'anticorps et surtout la capacité d'activation du complément sérique par le complexe antigène-anticorps.

Le complément est un système enzymatique complexe formé de onze enzymes qui interviennent dans un ordre déterminé lors des réactions antigènes-anticorps.

.../...

Ses composants sont numérotés de un à neuf ; C1 comprend trois sous unités : C_1q, C_1r, C_1s.

L'activation du complément est initiée par la fixation de C_1q sur au moins deux sites différents portés par les fragments Fc des Ig d'un complexe antigène-anticorps ; le C_1s acquiert alors une activité estérasique qui active C_4 puis C_2, lesquels se fixent sur la membrane cellulaire. Le schéma qui suit résume la suite d'intervention des autres enzymes jusqu'à C_9.

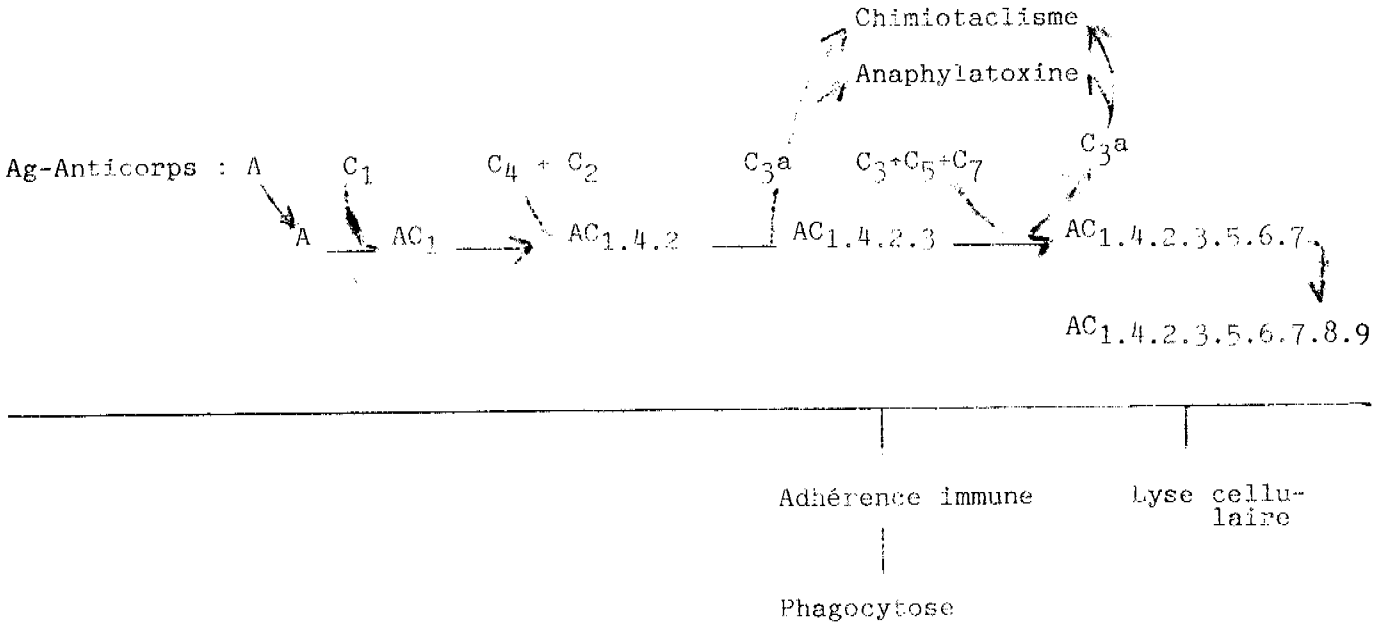


Tableau XVIII : L'activation du complément et ses conséquences biologiques (23).

L'intervention du système du complément peut aboutir à la lyse du globule rouge par dommage irréversible de la membrane. Une seule molécule d'IgM est capable d'activer une molécule de C_1q première fraction du complément, alors qu'il faut au moins deux molécules d'IgG pour que cette activation soit possible. Rappelons que seules les IgM et les sous classes IgG_3 et IgG_1 sont capables de fixer le complément.

Cette fixation du C_1q peut aboutir à différents résultats : ça peut être l'intervention du système entier du complément jusqu'à C_9 qui aboutit à la lyse du globule rouge par perforation de la membrane, cas probablement observé en cas d'hémolyse brutale intravasculaire. En d'autres circonstances, le complément est activé jusqu'à C_3b Les globules rouges recouverts par ce métabolite sont alors reconnus par les monocytes (ou macrophages) qui possèdent des récepteurs pour

C_3b et C_3d . Les hématies ainsi sensibilisées sont alors phagocytées par ces cellules. Mais la seule "sensibilisation" des hématies par les anticorps IgG ne fixant pas le complément , entraine aussi leur destruction. Deux mécanismes sont invoqués.

Dans le premier, on considère que la fixation de l'anticorps entraine des altérations de la membrane et l'apparition d'une sphérocytose. Le globule rouge, ayant perdu la possibilité physiologique de se déformer, est éliminé dans la rate comme l'est un érythocyte âgé. L'autre mécanisme est l'élimination par phagocytose des G.R. sensibilisés, les macrophages dotés d'un récepteur pour les IgG activés étant responsable de cette destruction.

L'hémolyse intravasculaire

Les anticorps les plus souvent impliqués dans ce mécanisme sont : l'anti A, l'anti A + B, l'anti B. Ces anticorps peuvent être responsables d'accidents aigüs gravissimes observés en cas de transfusions ABO incompatibles.

En dehors de ces anticorps du système ABO, d'autres anticorps peuvent entrainer une hémolyse intravasculaire rapide : les anti Tj^a (des sujets Tj (a-) ou PP), l'anti Vel apparu après stimulation chez les rares sujets Vel-, les anti Lewis.

L'hémolyse extravasculaire

La majorité des anticorps entraine une destruction extravasculaire des globules rouges, principalement dans le foie ou la rate, au niveau des cellules du système réticulo-histiocytaire. La destruction au niveau du foie serait surtout le fait des anticorps fixant le complément alors que la rate interviendrait préférentiellement pour les anticorps de type IgG ne fixant pas le complément.

L'élimination des érythrocytes incompatibles dépend de certains facteurs quantitatifs : nombre de molécules d'anticorps et/ou de compléments fixés à la surface du globule rouge. Lorsque des G.R. incompatibles sont injectés chez des receveurs présentant de titres d'Ac très faibles, on peut observer un retard dans l'élimination des hématies.

II - DIFFERENTS ASPECTS CLINIQUES

Les différents signes cliniques observés lors d'une hémolyse sont fonction de la sévérité du conflit immun.

1. Les accidents hémolytiques graves

Le choc transfusionnel, la coagulopathie de consommation et l'insuffisance rénale constituent les trois tableaux graves qui peuvent être successifs ou

concomitants. Ces accidents sont à prédominance intravasculaire.

1.1 Le choc transfusionnel

Le choc peut apparaître dès la transfusion des premiers millilitres de sang incompatible.

Chez le malade conscient, il signale une sensibilité particulière de la veine de perfusion (impression de brûlure). Le visage devient rouge, le malade éprouve des sensations de frisson, des douleurs lombaires, douleurs thoraciques constrictives, la dyspnée n'est pas un signe constant. La pression artérielle s'abaisse alors que le pouls s'accélère.

Le collapsus profond, signe direct de l'hémolyse et de la CIVD, est quelquefois irréversible et le tableau clinique se complique par le décès rapide du malade.

Chez le malade endormi ou présentant des troubles de la conscience, le diagnostic est établi à partir de deux signes majeurs : l'hypotension malgré une compensation des pertes volumiques, le saignement anormal au niveau du champ opératoire dû aux points d'injection intraveineux.

1.2 La coagulopathie de consommation

Le saignement en nappe au niveau du champ opératoire ou au niveau des points d'injection est un signe précurseur d'une CIVD. Le diagnostic biologique montre une thrombopenie, l'effondrement des facteurs V et VII, la chute pondérale du fibrinogène et la présence des produits de dégradation de la fibrine (PDF). L'intensité de la CIVD est parallèle au degré de sévérité de l'hémolyse.

1.3 L'insuffisance rénale

L'aligourie, précède l'anurie qui s'installe rapidement.

LES ANTICORPS RESPONSABLES DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES GRAVES SONT TOUS CEUX QUI FIXENT LE COMPLEMENT ET ENTRAINENT UNE HEMOLYSE RAPIDE EN 2-3 MN.

Anticorps fréquents

Anti A, anti B

Quelques anti Le^a puissants et hémolysants : anti D, -K, -c, Jk^a, -E, -C, -S, -s.

Anticorps rares

Anti P, $-Tj^a$

Anti k, -P, $-Rh^{29}$

Anti Kp^b, - Fy^3, $-Jk^a$, - Vo^a

(Dr B. HABIBI CNTS France).

2. Les accidents hémolytiques bénins

Lors de ces accidents hémolytiques à prédominance extravasculaire, les tableaux cliniques peuvent exister séparément ou apparaître simultanément chez un même patient.

1) L'ictère hémolytique sans retentissement rénal apparaît dans les jours qui suivent la perfusion incompatible. Cet ictère hémolytique peut être plus ou moins prononcé.

2) L'hépato-splénomégalie s'explique par la destruction des hématies incompatibles dans le système réticulo-histiocytaire au niveau du foie et de la rate.

3) "Frisson-hypothermie" sont des symptômes quelquefois observés lors d'un conflit immun antiérythrocyte.

4) La simple inefficacité transfusionnelle isolée.

3. Les réactions hémolytiques retardées

Ce type de réaction est dû à l'accélération de la destruction des globules rouges transfusés, sans incompatibilité immunologique apparente. Les signes à rechercher sont :

- la fièvre
- les signes d'hémolyse plus ou moins variables comme un ictère différé apparaissant entre le 5e et 8e jour suivant la transfusion.

L'explication physiopathologique de ces réactions hémolytiques retardées peut s'appuyer sur deux hypothèses :

- ou bien les anticorps existent, mais à un taux faible et la transfusion stimule la remontée des anticorps qui sensibiliseront les globules rouges incompatibles encore présents,
- ou bien l'immunisation primaire n'existe pas et n'est que latente, et la 'réactivation' conduira à la sensibilisation et à la destruction des cellules entre le 5e et le 10e jour.

LES ANTICORPS RESPONSABLES DE CES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES RETARDES SONT DES ALLO-ANTICORPS IMMUNS IgG NE FIXANT PAS LE COMPLEMENT :

Anti Jk^a, -E, -c, -Fy^a, -K, -D

Anti A, -Le^a, -Le^b, -Jk^b

Anti C, -S.

(Dr B. HABIBI, CNTS).

.../...

III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES "IMMUNOLOGIQUES"

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du conflit antigène-anticorps.

1. Diagnostic des accidents hémolytiques graves

Dans un premier temps, on doit recueillir :

- des renseignements cliniques, diagnostic précis de la maladie (pouvant expliquer une difficulté de groupage)
- le nombre, la quantité et le numéro des unités de sang transfusées
- les symptômes apparus
- les éventuels antécédents sérologiques (pouvant expliquer une allo-immunisation antérieure).

Dans un second temps, on doit pratiquer une succession d'examens immuno-hématologiques (au laboratoire). Parmi ces examens, on note :

- la revérification systématique des groupes ABO et Rh du donneur et du receveur
- une épreuve de compatibilité rapide, et une nouvelle RAI doivent être faites attentivement sur les prélèvements avant toute transfusion (RAI voir 2e partie) ; ces démarches n'ont pas de valeur prédictive certaine surtout dans certains cas où l'anticorps responsable peut être indétectable
- le test de COOMBS Direct pratiqué juste après l'accident permet la mise en évidence du conflit antigène-anticorps ; l'élution de l'anticorps permettra son identification
- l'examen du serum reste souvent négatif, l'anticorps étant entièrement adsorbé sur les globules rouges incompatibles.

La RAI et l'identification de l'anticorps doivent être **repétées entre** les 2e et 6e jour après l'accident et même quelquefois plus tardivement. L'existence d'un mélange d'anticorps peut rendre quelquefois l'identification difficile. L'anticorps identifié peut ne pas être l'anticorps responsable ; le deuxième anticorps adsorbé par les globules rouges incompatibles n'apparaîtra que dans les jours suivants.

Dans un troisième temps, on doit pratiquer un phénotypage érythrocytaire du receveur dans les systèmes Rhésus, Kell, Lewis, Duffy, Kidd et MNSs.
Ceci peut se revéler indispensable chez un patient déjà immunisé et qui doit recevoir d'autres transfusions. Afin d'éviter l'impasse que représente la difficulté de phénotypage des hématies après un accident d'hémolyse, il est indispensable de disposer d'un prélèvement effectué chez le patient avant toute transfusion.

.../...

2. Diagnostic des accidents hémolytiques bénins

Le diagnostic biologique repose sur le dosage de la biluribine libre et la "non remontée" de l'hémoglobine chez un malade récemment transfusé.
La recherche systématique de l'efficacité transfusionnelle permet dans quelques cas à elle seule de suspecter la destruction des globules rouges.
La mise en route des batteries de tests immuno-hématologiques effectuée avec la même rigueur comme dans le cas des accidents hémolytiques graves permet de poser le diagnostic.

3. Diagnostic des accidents hémolytiques retardés : l'ictère différé ou la simple inefficacité transfusionnelle

Les signes biologiques d'un ictère différé par rapport à la transfusion, la chute quelquefois isolée de l'hémoglobine au bout de six jours ou l'apparition d'une anémie retardée isolée, constituent les différents paramètres de diagnostic de ce type d'accident et témoignent d'un conflit immun érythrocytaire.
La RAI permet la mise en évidence de l'allo-anticorps immun. Le test de COOMBS direct se positive transitoirement entre le 5e et le 10e jour et atteste la sensibilisation des hématies par une transfusion incompatible.
En conclusion, la conduite générale à tenir devant un accident hémolytique est la suivante :

- repéter les RAI (en profitant d'une fenêtre thérapeutique)!!
- pratiquer le test de COOMBS direct en temps opportun
- phénotyper le sang du malade avant l'acte transfusionnel incompatible
- rechercher l'efficacité transfusionnelle.

C H A P I T R E I V

REGLES GENERALES DE PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE : SECURITE TRANSFUSIONNELLE

I - CONDUITE A TENIR AVANT TOUTE TRANSFUSION

En vue de prévenir l'allo-immunisation érythrocytaire, il est nécessaire sinon obligatoire de faire pratiquer avant toute transfusion :

- un groupage ABO avec recherche d'hémolysine A et/ou B
- un groupage Rhésus "standard"
- une RAI qui permet de mettre en évidence les allo-anticorps immuns et les anticorps "naturels" pouvant avoir un intérêt transfusionnel (RAI de moins de dix jours)
- une recherche d'anticorps anti HLA, indispensable surtout dans le cadre d'un plan thérapeutique transfusionnel (ici non indispensable).

L'observation stricte de cette conduite permet de prévenir les incidents et les accidents transfusionnels. Aussi un contrôle ultime au lit du malade s'impose également avant l'acte transfusionnel qui est sous l'entière responsabilité du médecin qui le pratique.

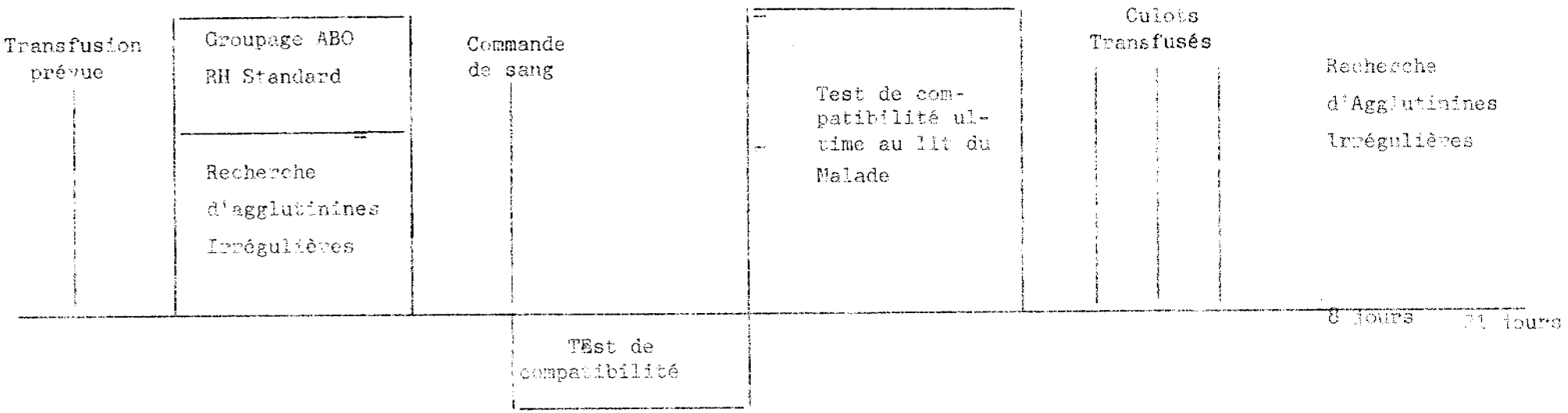


Tableau XIX : Transfusions Idélaes et Pratiques

Conduite À tenir systématique avant toute transfusion

(d'après Ph. ROUGER et Col.) (16, 2)

II - RECHERCHE D'AGGLUTININES IRREGULIERES (voir 2e partie)

La RAI permet de mettre en évidence les allo-anticorps immuns et les anticorps naturels irréguliers. Les techniques de cette RAI seront développées dans la 2e partie de notre travail. Elle peut être négative ou positive :

1. La RAI négative

Malgré cette négativation la conduite transfusionnelle doit être rigoureuse :

Il faut éviter une "Préimmunisation".

a) Chez les jeunes femmes : le nombre de MHNN non D a augmenté entre 1968 et 1978.

	Nombre de MHNN	Anti D	Autres anticorps
1968	610	97 %	3 %
1979	280	88 %	12 %

(d'après le C.H.P Paris 1979)

Les transfusions antérieures de la mère dans les incompatibilités foeto-maternelles sont probablement à l'origine de l'apparition de ces allo-immunisations non D (16).

	Nombre de cas	Nombre de mères transfusées	Origine trans-fusionnelle
Anti C	31	26	84 %
Anti E	20	12	60 %
Anti K	8	17	87 %
Anti Jk^a ou Jk^b	13	4	30 %

Chez les jeunes femmes, les transfusions phéno-identiques systématiques dans le système Rhésus et Kell s'imposent, ceci dans le but d'éviter les accidents d'incompatibilité graves chez la mère.

Egalement un COOMBS direct positif chez l'enfant doit faire interdire toute transfusion chez la maman, avant l'identification de l'anticorps responsable, ceci dans le cas où l'incompatibilité foeto-maternelle était jusqu'alors ignorée.

.../...

b) Chez les sujets candidats au greffes d'organes

Avant l'intervention, l'arrêt de toute transfusion serait souhaitable en vue de reduire au maximum la possibilité d'apparition d'une allo-immunisation (sauf le cas de greffe rénale) (26).

Toutefois, si l'acte transfusionnel s'avère indispensable, il faut donc respecter la stricte identité ABO et Lewis en vue de reduire au minimum les possibilités de "rejet".

c) Chez les sujets candidats aux multiples transfusions

Une RAI négative n'indique pas forcément de transfuser avec "n'importe quel sang". Il est obligatoire que ces malades soient phénotypés et ne devraient recevoir que du sang phénotypé dans les systèmes Rhésus et Kell, au moins, et si possible Duffy, Kidd, Ss.

d) Chez les sujets ayant des antécédents sérologiques

Si dans les antécédents sérologiques d'un malade il a été signalé la présence d'une agglutinine irrégulière, malgré la RRI négative, en aucun cas ces malades ne doivent recevoir un sang contenant l'antigène correspondant . La conduite à tenir doit être la même comme dans le cas d'une RAI positive.

2. La RAI positive

La positivité d'une RAI impose :

- l'identification du ou des anticorps présents
- la transfusion avec du sang phénotypé, ceci dans le but d'éviter l'introduction de l'antigène correspondant
- la transfusion avec du sang phéno-identique dans les systèmes de groupes "immunogènes" afin d'éviter la propagation de l'allo-immunisation érythrocytaire à d'autres systèmes.

D E U X I E M E P A R T I E

Plan

A. ECHANTILLONNAGE

- I Méthode de Collecte
- II Choix des échantillons

B. METHODES

- I Sensibilisation
- II Prélèvements
- III Acheminement et conservation des serums
- IV Recherche des Agglutinines Irrégulières
  1. Choix des Techniques
  2. Choix des Globules Tests

C. RESULTATS

D. DISCUSSION

E. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

A. ECHANTILLONNAGE

Anticorps anti-public

Ex : anti U, anti Tj^a... ⟶ Fichier national des receveurs rares

R.A.I. POSITIVE ⟶ Anticorps immuns irréguliers

Ex : anti D, anti K... ⟶

1) Utiliser du sang phénotypé dans le maximum de systèmes immunogènes s'il s'agit d'un polytransfusé potentiel.

2) Sang compatibilisé

Anticorps naturels ⟶

Sans intérêt transfusionnel : R.A.S.

Possible intérêt transfusionnel : utiliser du sang compatibilisé

Tableau XX : (d'après Ph. ROUGER)

I - METHODE DE COLLECTE

Notre étude a débuté courant septembre 1987 à l'Institut MARCHOUX, en section Biologie. Nous nous sommes fixés comme objectif premier la mise en évidence d'une allo-immunisation anti-érythrocyte possible au niveau de nos principaux centres hospitaliers. Pour ce faire, il nous a fallu d'abord faire un travail de prospection, c'est-à-dire identifier les services au niveau desquels les transfusions sanguines sont courantes.

Après ce premier travail, nous avons élaboré une fiche de renseignement comportant les données suivantes :

- Nom et Prénom du malade.....
- Age.....
- Sexe.....
- Adresse complète.....
- Cause de la transfusion.....
- Date de la première transfusion.....
- Date de la dernière transfusion.....
- Nombre total de transfusion.....
- Groupe sanguin du malade sans les système ABO/Rh.....

Ces fiches déposées au niveau des services de Pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE et des services de Médecine Interne de l'Hôpital du Point G, devaient être obligatoirement remplies par tout malade devant recevoir une ou plusieurs transfusions.

Environ cent copies furent déposées au niveau de l'Hôpital Gabriel TOURE et cent autres à l'Hôpital du Point G.

La méthode d'échantillonnage utilisée fut celle du "Tout venant".

II - LE CHOIX DES ECHANTILLONS

Après la collecte générale, notre objectif était donc de pouvoir dégager un certain lot de malade ayant reçu au moins dix transfusions. Pour cela, nous avons axé nos efforts sur certaines catégories de malades, notamment les drépanocytaires et certains malades grabataires qui avaient déjà fait un long séjour à l'hôpital.

Le suivi de ces malades au niveau du centre hospitalier et parfois à domicile nous a permis de dégager onze malades, tous ayant reçu au moins dix ou plus de dix transfusions.

.../...

B. METHODES UTILISEES

I - SENSIBILISATION

Le dépôt des fiches de renseignement fut précédé par une sensibilisation des majors des services hospitaliers concernés sur le phénomène de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire post transfusionnelle et la nécessité de surveillance de ces malades transfusés sur le plan biologique. La transfusion étant un acte médical qui a pour but de soulager ou guérir peut, si l'allo-immunisation s'y mêle dans le meilleur des cas, aboutir à une destruction splénique ou hépatique des cellules transfusées ou, dans le pire des cas, aboutir à un choc transfusionnel.

C'est ainsi que tous les malades déjà transfusés ou candidats aux transfusions ultérieures eurent un fichier.

II - PRELEVEMENT DE SANG

Les prélèvements furent effectués par ponction veineuse à l'aide d'aiguilles à usage unique sur tube sec. Dix à quinze millilitres de sang furent en général recueillis.

Ces prélèvements intervenaient en général cinq à dix jours à compter à partir du dernier jour de transfusion.

Le sang ainsi prélevé sur tube sec est ensuite centrifugé. Cette centrifugation permet de séparer le serum du culot globulaire. Le serum est recueilli par pipettage puis transvasé dans un autres tube capuchonné portant le numéro d'identification du malade concerné. Ce serum est destiné aux différentes techniques de R.A.I.

Le culot globulaire permet de faire deux témoins :

- un témoin auto
- un témoin AB

III - ACHEMINEMENT ET CONSERVATION DES ECHANTILLONS DE SERUM

Les prélèvements s'effectuant généralement à des endroits éloignés de notre lieu de travail (Institut MARCHOUX), il nous a fallu trouver alors un moyen d'acheminement de nos échantillons ainsi recueillis. C'est ainsi qu'après prélèvement et centrifugation, les serums furent recueillis dans des tubes plastiques munis de capuchon. Une fois les tubes remplis, ils étaient congelés dans les réfrigérateurs soit du laboratoire du Point C, soit de l'E.N.M.P.

Les serums ainsi congelés sont ensuite rangés dans une boîte munie d'un couvercle, placés dans un thermos puis acheminés vers notre lieu de travail.

Les échantillons une fois arrivés sont conservés, congelés au refrigérateur jusqu'au moment de leur traitement.

.../...

IV - LA RECHERCHE DES ANTICORPS IRREGULIERS ANTI-ERYTHROCYTES : R.A.I.

La recherche et l'identification d'agglutinines irrégulières, examen de réalisation difficile, d'interprétation souvent complexe revêt une très grande importance en immuno-hématologie. La RAI est indispensable pour la sécurité transfusionnelle. Par conséquent, elle sera effectuée pour tout malade devant recevoir une transfusion et repétée "au bon moment" pour tout malade polytransfusé.
Elle sera nécessaire pour dépister les incompatibilités foeto-maternelles chez les femmes de phénotype Rhésus négatif.
La recherche des anticorps anti-érythrocytes consiste à mettre le serum à étudier en présence d'une série de globules rouges tests sélectionnés, appelés "Panel" et à utiliser les différentes techniques d'agglutination spontanée et surtout artificielle, dont le Test de COOMBS indirect.
Il est évident que la qualité, et par conséquent, l'utilité" de cette recherche dépendront de deux choix :

- le choix des techniques
- le choix des globules tests.

1. Le choix des techniques

On ignore comment va se comporter l'anticorps éventuellement présent dans le serum que l'on étudie. Selon sa spécificité, il pourra être agglutinant ou non, actif à 4°C ou 37°C, détectable à l'aide d'hématies traitées par des enzymes ou seulement par la réaction de COOMBS indirect normal.
IL FAUT DONC UTILISER CONCURREMMENT PLUSIEURS TECHNIQUES.

Trois techniques sont essentielles :

1.1 Le test d'agglutination en saline à 22°C

1.2 Le test de COOMBS indirect : il existe plusieurs variétés :
- . le test de COOMBS normal qui est indispensable
- . le test de COOMBS indirect trypsiné
- . le test de COOMBS indirect à basse force ionique.

1.3 Le test aux enzymes : le plus utilisé et le mieux standardisé est le test à la papaine à 37°C.
La valeur du test de COOMBS est aussi fonction de l'antiglobuline utilisée. Pour le test deux antiglobulines sont simultanément utilisées :
- . l'antiglobuline polyvalente (anti IgI, anti IgM, anti complément)
- . l'antiglobuline spécifique anti IgG.

.../...

Pour notre étude, compte tenu du manque de certains réactifs, notamment la solution LISS (basse force ionique) et la trypsine, notre travail fut amputé de deux techniques, à savoir : le test de COOMBS indirect trypsiné et le test de COOMBS à basse force ionique.

Parcontre, nous avons tenu à utiliser le test sérique compte tenu de la disponibilité du serum AB et de sa capacité à détecter certains allo-anticorps.

Les techniques que nous avons systématiquement utilisées conformément à celles préconisées par le C.N.T.S. de Paris sont les suivantes :

Coombs indirect normal 37°C	Coombs indirect avec antiglobuline polyvalente sur hématies normales (37°C)
Coombs indirect normal 22°C	Coombs indirect avec antiglobuline polyvalente sur hématies normales (22°C)
Coombs papainé	Coombs indirect sur hématies papaïnées (37°C)
Salin 37°C	Serum du malade + hématies en suspension phynologique 1H30 à 37°C. Lecture macro + micro.
Salin 22°C	Serum du malade + hématies en suspension 1H 30 à 22°C. Lecture macro + micro
Sérique 37°C	Serum du malade + hématies en suspension sérique 1H 30 à 37°C. Lecture macro + micro

Tableau XXI : Techniques utilisées.

Les recherches d'agglutinines irrégulières sont essentiellement pratiquées par des méthodes manuelles. Il est important de choisir les techniques les plus performantes qui permettent de dépister et d'identifier tous les anticorps irréguliers d'intérêt transfusionnel.

Anticorps anti -	Techniques Manuelles			
	Agglutination des hématies traitées par enzymes	Test de Coombs indirect	Suspension des hématies en serum AB	Suspension des hématies en saline
D D + C D + C + E	+++	+ ___ +++	+	- ___ +++
K	- ou +	+ ___ +++	+++	-
E	- ___ +++	+ ___ -	++	- ___ +++
c	+ ___ +++	+++	+ ___ +++	- (rarement +)
C	+ ___ +++	+ ___ +++	+ ___ +++	- ___ +++
Fy^aFy^b	- ___ +++	+++	-	-
Jk^aJk^b	- ___ +++	+++	-	-
s	-	+++	-	-
S	- ou +	+	-	- ou +
e	+ ___ +++	+ ___ +++	-	- ___ +++
Anticors rares				
Do^a	- ___ +	+++	-	-
Xg^a	-	+++	-	-

Tableau XXII : Anticorps d'immunisation (par ordre de fréquence) et techniques de détection.

Le nombre de croix (+ ___ +++) est une indication se rapportant à la fréquence des anticorps décélés par cette technique.

- : anticorps jamais décelable par cette technique
+ ou - : anticorps rarement décelable par cette technique
+ : anticorps souvent décelable par cette technique
+++ : anticorps très souvent décelable par cette technique.

2. Le choix des globules test : les différents panels

La qualité de la recherche d'anticorps dépendra de la qualité des globules tests utilisés : c'est-à-dire de la variété des antigènes de groupes sanguins présents à leur surface et de leur mode de conservation. Il faut bien comprendre la différence entre :

- dépister la présence d'un anticorps : dépistage
- identifier sa spécificité : identification

Ce sont deux démarches tout à fait différentes.

2.1 Le dépistage

Le panel de dépistage ou érythrantigènes permet seulement de détecter et jamais d'identifier les anticorps correspondants aux antigènes qu'il comporte. Il est particulièrement utile, pour les dépistages systématiques des anticorps irréguliers dans les serums des polytransfusés ou des femmes enceintes. La seule réponse qu'il donne en cas de réaction positive est qu'il y a un anticorps mais il ne peut en déterminer la spécificité.

Au terme de cette épreuve, le laboratoire n'aura que la capacité de répondre "présence" ou "absence" d'anticorps irréguliers en précisant la gamme d'hématies test utilisées.

2.2 L'identification

Pour l'identification, le problèmes consiste à trouver la correspondance entre la distribution des réactions positives et négatives observées et la distribution d'un antigène présent ou absent dans l'un ou l'autre des systèmes de groupes du panel utilisé. La coincidence entre l'agglutination obtenue et la présence d'un antigène précis (par exemple D) sur les globules rouges tests concernés démontrera la spécificité de l'anticorps (ici hypothèse d'un anticorps anti D).

L'identification d'anticorps chez un polytransfusé peut être plus complexe, car plus fréquemment que chez d'autres malades, on a affaire à un mélange d'anticorps.

Le panel de référence dans ce cas est obligatoire, et l'identification des anticorps sera basée sur des tests statistiques. C'est la validation statistique des résultats (voir plus loin).

2.3 Les différents types de panels

Le Centre National de Transfusion Sanguine distribue trois types de panels.

a) L'érythrantigène

Permet le dépistage et non l'identification des anticorps ocorrespondants aux antigènes D, C, c, E, e, Kell, Cellano M, N, S, s... Cette gamme comporte deux échantillons d'environ 6 ml d'hématies tests sélectionnées de groupe O en suspension dans leur propre plasma, en tubulures segmentées en 6 doses et généralement colorées, portant le numéro d'identification des hématies tests dont le phénotype accompagne chaque envoi.

b) Le panel

Destiné au dépistage et aux identifications simples des agglutinines courantes. Il comporte dix échantillons d'environ 6 ml d'hématies tests sélectionnées de groupe O en suspension dans leur propre plasma et de phénotypes connus dans les systèmes Rh, Kell, MNSs, P, Lewis, Duffy, Kidd et Luthéran.
Les tubulures sont segmentées en 6 doses par des soudures portant le numéro d'identification des hématies tests dont le phénotype accompagne chaque envoi.

c) Le panel de référence

Comporte des hématies complètement typées dans tous les systèmes connus et agencées de telle manière que les spécificités puissent être identifiables et les mélanges d'anticorps reconnus. Il comporte également 10 échantillons. Ce panel est distribué chaque semaine, la même liste revenant toutes les huit semaines.

CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE
BP 100 - 91943 LES ULIS CEDEX - Tel : 16(1)69 07 78 71 (poste 181)

ERYTHRANTIGENE
Date : 08/02/88

NO : 58
Peremption : 29/02/88

Hematies humaine en milieu de conservation. Laver 3 fois en milieu physiologique. Conservation a 4o.C

No	Couleur	No Donneur	Rhesus	Kell	Duffy	Kidd	lewis	MNS	P	Luth.
			D C c E e Cw	K k Kpa	Fya Fyb	Jka Jkb	Lea Leb	M N S s	P1	Lua
E3	VIOLET	196184	+ + + - + -	+ + -	+ +	+ +	- +	+ + + +	+	-
E3	BLANC	341161	+ - + + + -	- + -	+ +	+ -	+ -	+ + - +	+	-

Tableau XXIII : Exemple d'Erythrantigène

CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE
BP 100 - 91943 LES ULIS CEDEX - Tel : 16(1)69 07 78 71 (poste 181)

PANEL D'IDENTIFICATION
Date : 06/06/88

PANEL NO : 228 - 4
Peremption : 27/06/88

Hematies humaine en milieu de conservation. Laver 3 fois en milieu physiologique. Conservation a 4o.C

No	No Donneur	Geno type	Rhesus	Kell		Duffy		Kidd		lewis		MNS		P	Lutheran		t	Remarques
			D C c E e Cw	K k	Kpa Kpb	Fya	Fyb	Jka	Jkb	Lea	Leb	M N S s		Pi	Lua	Lub		
31	196781	R1wr	+ + + - + +	- +	- +	+	+	+	-	-	+	+ + + +		+	-	+		
32	199707	R1R1	+ + - - + -	+ +	- +	+	+	-	+	-	+	+ + + +		-	-	+		
33	193336	R1R1	+ + - - + -	- +	- +	+	+	+	-	+	-	+ + - +		+	-	+		
34	219378	R2R2	+ - + + - -	- +	- +	-	+	+	+	-	+	+ - + +		-	-	+		
35	203276	Ror	+ - + - + -	- +	- +	+	-	+	+	-	+	- + - +		+	-	+		
36	199608	r'r	- + + - - -	- +	- +	+	-	+	+	-	+	- + - +		+	-	+		
37	227818	r"r	- - + + + -	- +	- +	+	-	+	-	-	+	+ + + +		-	-	+		
38	224692	rr	- - + - - -	+ +	- +	+	+	+	-	-	+	+ - + -		-	-	+		
39	88707	rr	- - + - - -	- +	- +	-	+	+	-	+	-	+ - + +		+	+	+		
40	214962	rr	- - + - - -	- +	- +	+	+	-	+	-	-	+ + + +		+	-	+		
50	293337	R1R1	+ + - - - -	- +	+ +	+	+	+	+	-	+	+ + - +		+	-	+		

Tous ces échantillons de groupe O sont positifs pour les marqueurs I, Vel, Gea, P.

Tableau XXIV : Exemple de Panel

SCHEMA DES DIFFERENTES ETAPES DE LA R.A.I.

Négatif ——— Absence d'anticorps irréguliers anti-érythrocytes (sauf anti-antigène privé éventuel)

DEPISTAGE

Résultats nets ——— Assurer la validité de cette identification ——— Contrôler le phénotype du patient dans le ou les systèmes concernés et selon les cas dans les autres systèmes dits "immunogènes"

Validation statistique

positif ——— Identification

Toutes les réactions sont positives — Faire le témoin "auto"

(-) . Soit mélange complxe
. Soit Ac anti-public

(+) . Soit auto Ac
. Soit piège technique

Tableau XXV

LES TECHNIQUES (40)

Nous avons utilisé la technique classique de Coombs indirect pour dépister et identifier les allo-anticorps dans le serum de nos malades polytransfusés.

Le Test d'agglutination en saline à 22°C

. Hématies (érythrantigène) du panel lavées trois fois, en remises en suspension à 3 % en milieu salin,
. Dans une série de tubes mettre 1 goutte de suspension de chacune des hématies
. ajouter une goutte du serum à tester
. laisser incuber 1H 30 à 22°C
. effectuer une lecture microscopique après étalement sur lame.

Le Test de Coombs indirect normal

- Lavage : les hématies du panel doivent être lavées trois fois en milieu salin. Mettre les hématies en suspension à 3 % en milieu salin.

- Sensibilisation : mettre en présence dans un tube de khan 1 volume de serum à tester et 1 volume de la suspension globulaire (1 volume = 1 ou 2 goutttes). Laisser incuber 1H à 37°C.

- Lavage : les hématies sensibilisées doivent de nouveau être lavées trois fois en milieu physiologique.

- Phase antiglobulaire

  . Pour les antiglobulines utilisables en centrifugation, refaire une suspension des globules rouges lavés à 3 % en solution saline, ajouter à 1 goutte des hématies à tester, 1 goutte d'antiglobuline, puis centrifuger pendant une minute à 1 000 t/mn. Lecture macro et microscopique.

  . Pour les antiglobulines utilisables sur plaque : faire une suspension globulaire à 5 % en milieu salin des hématies lavées. Déposer sur une plaque d'opaline 1 goutte d'antiglobuline et 1 goutte de la suspension globulaire. Mélanger, "chalouper" et lire à l'oeil.

Le Test à la papaïne

. Hématies du panel lavées trois fois à 1 volume de culot globulaire, ajouter 1 volume de la solution de papaïne,
. laisser en contact 7 minutes à 37°C (B.M ou à l'étuve)
. laver ensuite trois fois les hématies ainsi papaïnées
. Pour chacune d'entre elles, préparer une suspension à 2 % en milieu salin,
. dans une série de tubes de khan, répartir 1 goutte de chaque hématie du panel papaïné,

.../...

. [illegible] à 37°C,

. laisser à 37°C (étuve ou B.M.) [illegible] minutes,

. lire la réaction en lecture macroscopique et microscopique après étalement sur lame.

Le Test d'agglutination en sérique à 37°C

. Le serum AB obtenu à partir d'un donneur est mis en contact avec les hématies d'un panel de référence à 4°C pour éliminer tous les anticorps immuns éventuels qu'il pourrait contenir.

. Hématies du panel lavées trois fois, remise en suspension à 2 % en milieu sérique,

. dans une série de tubes, mettre 1 goutte de suspension de chacune des hématies

. ajouter 2 gouttes du serum à tester

. laisser incuber 1H 30 à 37°C (B.M. ou étuve)

. lecture microscopique après étalement sur lame.

Les résultats obtenus à partir de ces différentes techniques ont été notés très soigneusement selon un score simple standard suivant leur intensité avec, le maximum d'objectivité. Ensuite ils ont été validés par une méthode statistique.

Description de l'agglutination	Score	
+ à + agglutinats non fragmentés	10	+++
Une dizaine d agglutinats	8	++
Plus de 10 agglutinats	5	+
Microagglutinats	2	±
Absence d'agglutinats	0	-

Validation Statistique

Toute hypothèse de spécificité d'un anticorps mis en évidence dans un serum (RAI+) doit être validée par un test statistique dont le résultat doit figurer dans le compte rendu de laboratoire. En fonction du nombre d'hématies testées, le choix du test de validation statistique se portera sur la méthode exacte de Fisher ou le X^2.

Methode exacte de Fisher

Utilisée pour un nombre restreint d'échantillons, elle permet de connaître immédiatement la probabilité que la coincidence des distributions observées puisse être due au hasard.

.../...

Un exemple :

	+	-	
D+	5	1	6
D-	2	7	9
	7	8	15

$$P = \frac{6 ! 9 ! 8 ! 7}{15 ! 5 ! 1 ! 2 ! 7 !} = 0,035 \qquad P = 0,035$$

La probabilité que le hasard donne cette distribution n'est pas assez faible pour que le rôle du hasard puisse être raisonnablement écarté. Il faut donc poursuivre l'examen sur un plus grand nombre d'échantillons.

Au C.N.T.S. on demande $P \leq 0,001$

Le test X^2

Ne peut être effectué que sur un nombre d'échantillons égal ou supérieur à 20.

Réactions observées :

	Réaction +	Réaction -	Total
Antigène D^+	O_1 C_1	O_2 C_2	P
Antigène D-	O_3 C_3	O_4 C_4	Q
Total	R	S	P+Q = R+S+T

Calcul de chaque cas : $\frac{(O - C)^2}{C}$

O représente l'effectif réel observé dans les cases O_1, O_2, O_3, O_4

C représente la valeur attendue pour chaque case, cette valeur se calcule ainsi :

$$\frac{\text{Total de colonne x Total de ligne}}{\text{total général}}$$

Le chiffre ansi calculé doit être égal ou supérieur à 5 dans chaque case pour que le calcul de X^2 soit applicable.

Pour obtenir la valeur de X^2, il faut faire la somme des cases :

.../...

$$X^2 = \frac{(O_1 - C_1)^2}{C_1} + \frac{(O_2 - C_2)^2}{C_2} + \frac{(O_3 - C_3)^2}{C_3} + \frac{(O_4 - C_4)^2}{C_4}$$

En fait, pour une table de 2 x 2 (ce qui est toujours le cas pour une identification d'anticorps), la valeur de X^2 $(O - C)^2$ est identique pour les quatre cases.

L'identification est considérée comme définitive si p atteint 0,001, soit lorsque la valeur de X^2 est supérieure à 10 - 11. Cela singifie qu'il y a moins d'une chance sur 1000 pour que le hasard seul puisse donner la même coincidence. Si X^2 est égal ou supérieur à 10, il ne fait aucun doute que le hasard n'est pas en cause dans la coïncidence des distributions observées.

C. RESULTATS

Parmi les 200 fiches déposées au niveau des formations sanitaires, seules 11 fiches ont été exploitables.

Tableau XXVI : Renseignements cliniques des malades polytransfusés

N°	Noms avec les initiales	Sexe	Age (an)	Diagnostic	Nombre de transfusions
1	C. S.	F	33	Agranulocytose	20
2	D. O.	M	31	Drépanocytose (SS)	21
3	K. D.	M	30	Drépanocytose (SS)	34
4	K. L.	F	37	Anémie hémolytique (Hb 7g/dl	13
5	L. K.	F	36	Anémie hémotytique (Hb 8g/dl	15
6	C. L.	M	50	Sténox du pylore	10
7	A. M.	F	26	Drépanocytose (SC)	12
8	D. B.	M	52	Ulcère pré-pylorique	13
9	D. F.	F	18	Anémie hémolytique (Hb 8g/dl	7
10	F. S.	M	56	Cancer primitif du foie	10
11	T. F.	F	45	Toxidermie médicamenteuse	9

Commentaire du tableau

Parmi nos polytransfusés, nous constatons que :

. Les anémies par destruction des G.R. constituent le tableau dominant, environ 90 % de nos malades :

- Drépanocytose 3 cas sur 11
- Anémie hémolytique non drépanocytaire 3 cas sur 11
- Ulcère du pylore 1 cas
- Cancer primitif du foie 1 cas

. Les cas d'anémie par défaut de production ne constituent que 9 % des polytransfusés (une agranulocytose). Il va s'en dire qu'un pourcentage sur un aussi petit échantillon est bien entendu un chiffre biaisé.

. Le nombre de transfusions va de 7 à 34, ce qui est considérable. Nous constatons que deux malades n'ont pas atteint le quota des 10 transfusions (n°9, n° 11). Cela s'explique par la rareté des malades ayant reçu 10 ou plus de 10 transfusions. C'est donc dans le souci d'améliorer notre effectif que nous y avons inclus ces deux malades ayant reçu respectivement 7 et 9 transfusions. Parmi nos fichiers, seuls ces deux malades se rapprochaient le plus de notre quotat.

. L'âge de nos différents polytransfusés varie de 18 à 56 ans.

Tableau XXVII : Concerne les autres renseignements cliniques des polytransfusés et les différentes dates de transfusion et de prélèvement.

Groupe sanguin du receveur	Groupe sanguin des donneurs	Date de la 1ère transfusion et de la dernièr transfusion	Période de prélèvemen après le dernier don
B+	AB+, O+, B+	Février 1986 - 15/10/87	8e jour
B+	B+	Novembre 1971 - 23/10/87	9e jour
A+	A+	15/11/78 - 26/07/87	3e mois
B+	B+	1983 - 12/12/87	5e jour
B+	B+, O+	1983 - 17/12/87	11e jour
O+	O+	23/12/87 - 03/01/88	10e jour
O+	O+	Février 1987 - 15/01/88	10e jour
O+	O+	1983 - 24/01/88	7e jour
O+	O+	14/01/88 - 23/01/88	9e jour
O+	O+	10/02/88 - 30/02/88	8e jour
O+	O+	21/09/87 - 02/10/87	10e jour

Commentaire du tableau

. Toutes les transfusions ont respecté la compatibilité ABO (exception faite de l'échantillon n°1) ; mais aucune R.A.I. ne les a précédé.

. Aucun autre phénotype n'a été identifié en dehors de ABO.

. On remarque également qu'il existe parfois un très grand décalage entre les dates de la première et de la dernière transfusion, cas des échantillons n°2, n°3, n°4, n°5, n°8. Ce qui laisse croire que la plupart de ces malades ont dû être hospitalisés avant.

. Les dates de prélèvement après la dernière transfusion varient du 7e jour au 11e jour.

Tableau XXVIII : Efficacité transfusionnelle ou résultats thérapeutiques

d'ordre	Impact de l ' acte transfusionnel	Devenir du malade
1	Persistance d'une neutropenie (10 %) légère amélioration de la granulopenie de 500/mm³ à 600/mm³	Décédé
2	Persistance de la crise après dernières transfusions	Décédé quelques jours après avoir reçu deux sachets de sang
3	Amélioration de l'état général	Disparu après son prélèvement
4	Persistance de l'anémie	Décédé
5	Persistance de l'anémie + épistaxis	Décédé
6	Guérison	Sorti de l'hôpital
7	Amélioration de la crise drépanocytaire	Sorti de l'hôpital
8	Amélioration	Sorti de l'hôpital
9	Légère correction de l'anémie de 8g/dl d Hb 11g/dl	Sorti de l'hôpital
10	Etat stationnaire	-
11	Guérison	Sorti de l'hôpital

Commentaire du tableau

Nous remarquons que malgré les multiples transfusions, l'état des polytransfusés n°1, n°2, 4, 5, 9 n'a pas changé de façon beaucoup significative. Ces échantillons représentent-ils des cas d'inefficacité de transfusion ?

Cette inefficacité est-elle due à une allo-immunisation possible ?

Tableau XXIX : Score de dépistage par les différentes techniques

	Coombs indirect papaïné : 37°C	Coombs indirect normal : 37°C	Suspension des hématies en serum AB 37°C	Suspension des hématies en saline : 22°C
1	++	++	±	+
2	±	++	±	±
3	-	-	-	-
4	±	+	-	-
5	+	±	++	-
6	-	-	-	-
7	+	±	+	±
8	-	-	-	-
9	±	++	±	-
0	-	-	-	-
1	-	-	-	-

Commentaire du tableau IV

Environ 54,54 % de nos polytransfusés ont une R.A.I. positive au dépistage (soit 6 sur 11).

Les techniques de Coombs indirect normal et à la papaïne semblent être les plus sensibles pour la R.A.I.

Tableau XXX : Nombre de transfusions et échantillons à RAI positive et négative

N°	RAI Dépistage	Nombre de transfusions	Période de prélèvement
1	Positif	20	8e jour
2	Positif	21	9e jour
3	Négatif	34	3e mois
4	Positif	13	5e jour
5	Positif	15	11e jour
6	Négatif	10	10e jour
7	Positif	12	10e jour
8	Négatif	13	7e jour
9	Positif	7	9e jour
10	Négatif	10	8e jour
11	Négatif	9	10e jour

Commentaire du tableau

. Nous remarquons que parmi les échantillons ayant une RAI positive au dépistage, figure l'échantillon n°9. En effet, cet échantillon a le plus faible nombre de transfusions dans le lot, soit 7. A part lui, tous les autres ayant une RAI positive au dépistage ont un nombre de transfusions supérieur à 10.

. L'échantillon n°3 a une RAI négative au dépistage alors que le sujet correspondant a reçu le plus grand nombre de transfusions, soit 34. Cet échantillon a été prélevé également 3 mois après sa dernière transfusion. Cela est dû au fait qu'il s'est présenté spontanément au service après avoir été informé par un autre Drépanocytaire sur notre sujet de travail.

. Les échantillons n°6, 8, 10, 11 ont une RAI négative malgré un nombre élevé de transfusions.

Tableau XXXI : Les spécificités d'anticorps identifiés chez nos polytransfusés et leurs techniques de détection

N°	Coombs indirect papaïné 37°C	Coombs indirect nromal	Suspension des hématies en eau	Suspension des hématies en s.AB
1	Anti - E	Anti - E	Anti - E	Anti Le^a
2	- E	- E	- E	- E
4	- C	- C	—	—
5	- C	- C	—	- K
7	- E	- E	- E	- E
9	- c	- c	—	- c

Commentaire du tableau

Parmi nos 11 polytransfusés, 6 ont développé des allo-anticorps.

L'échantillon n°1 : on constate un mélange d'anticorps anti -E + Le^a

L'échantillon n°2 : présence d'un anti - E

L'échantillon n°4 : présence d'un anti - C

L'échantillon n°5 : anti-C + K

L'échantillon n°7 : anti _ E

L'échantillon n°9 : anti -c.

A part l'anti Le^a qui est un allo-anticorps probablement naturel, les autres anticorps semblent être des anticorps allo-immuns.

Ces résultats sont vraiment à nuancer. Si pour l'anti-E, l'anti-C, l'anti-c et l'anti-Le^a on trouve une probabilité p 0,001, il est à noter que malgré l'usage de deux panels successifs, on trouve pour l'anti-K p = 0,002. C'est-à-dire qu'il existe deux chances sur mille pour que cet anti-K décelé puisse être l'oeuvre du hasard.

Tableau XXXII : Classification des allo-anticorps

Anticorps allo-immuns			Allo-anticorps probablement naturels		
écificité	Nbre de cas	Système en cause	Spécificité	Nbre de cas	Système en cause
nti-E	3	Rhésus	Anti-Le^a	1	Lewis
nti-C	2	Rhésus			
nti-c	1	Rhésus			
nti-K	1	Kell			

Tableau XXXIII : Les allo-anticorps et leur classe d'immunoglobuline

Spécificités	Classe d'immunoglobuline
Anti-E	IgG
Anti-C	IgG
Anti-c	IgG
Anti-K	IgG
Anti-Le^a	IgM

Commentaire du tableau

Toutes spécificités anticorps que nous avons identifié sont de la classe des IgG, exception faite de l'anti-Le^a qui lui est de la classe IgM.

Par manque de réactifs, nous n'avons pas pu identifier les différentes sous-classes (IgG_1, IgG_2, IgG_3) à laquelle correspondent ces différentes IgG.

Tableau XXXIV : Répartition des polytransfusés en fonction du sexe

	Masculin	Féminin
Nombre	5	6
Nbre de cas à RAI positive	1	5
POurcentage	20 %	80 %

Commentaire du tableau XXXIV

Parmi nos 11 polytransfusés, 6 ont une RAI positive dont 5 femmes et 1 homme. On constate donc une nette majorité féminine.

Tableau XXXV : Répartition des polytransfusés en fonction du nombre de transfusions.

Nombre de transfusés	Nombre de cas	Nombre d'échantillons à RAI positive
0 - 10	4	1
10 - 20	5	4
20 - 30	1	1
30 - 40	1	0

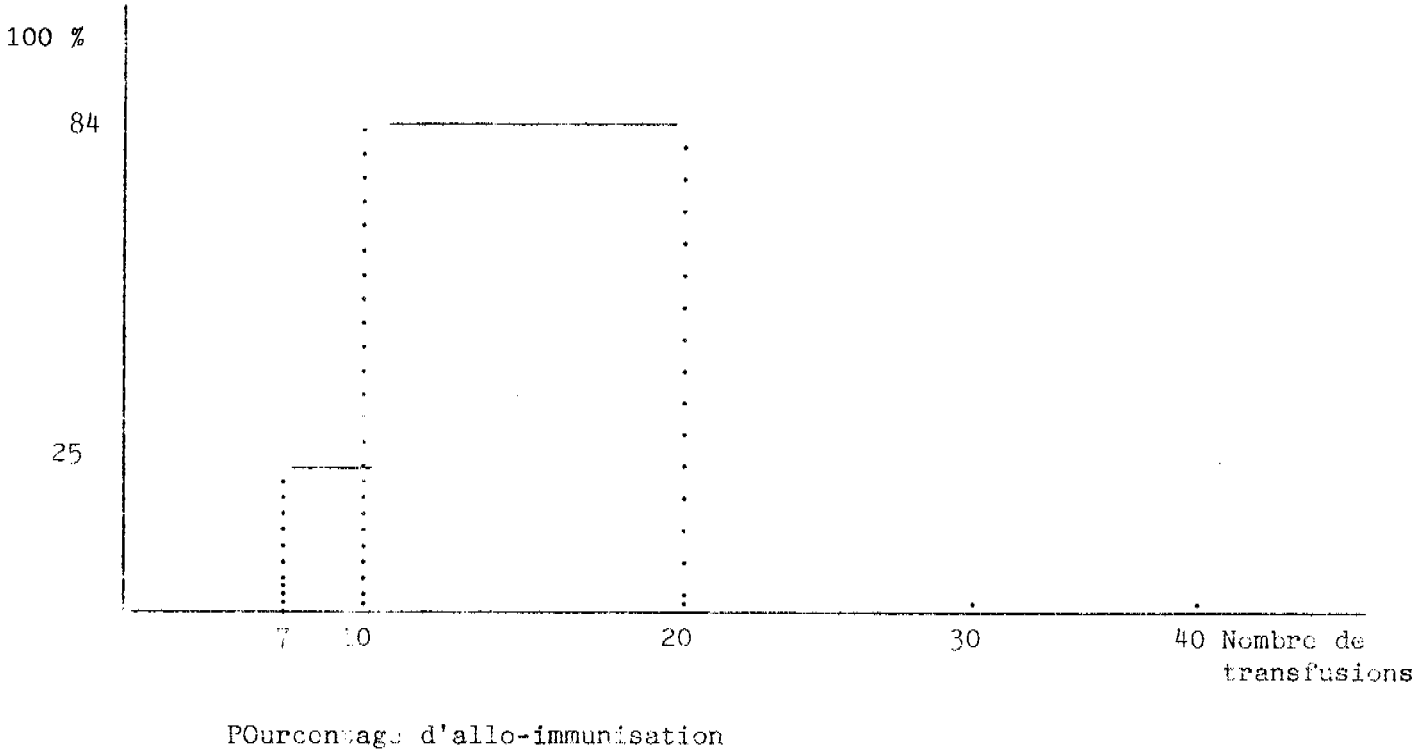
Commentaire du tableau XXXV

Dans cette répartition de nos polytransfusés par tranche de transfusions, nous constatons que le maximum d'échantillons à RAI positive se trouve dans la série 10 - 20 transfusions, soit un nombre total de 4.

Dans la tranche 0 -10 on a un cas.

Dans la tranche 20-30 on a aussi un cas, soit au total six.

Cette répartiton nous permet de tracer la figure suivante.



Commentaire du tableau XXXVI

Nous constatons que de 7-10 transfusions, le pourcentage d'allo-immunisation est de 25 %.

De 10-20 transfusions, le pourcentage est 84 pour devenir 100 entre 20-30 et 0 de 30-40.

Les tranches 20-30 et 30-40 ne sont pas représentées sur notre figure compte tenu du fait qu'elles n'ont pas lune valeur significative. En effet, dans la tranche 20-30, on a un seul cas et dans la tranche 30-40 aussi un cas.

D. DISCUSSION

Malgré un échantillonnage réduit, cette étude nous a permis de constater que :

1. Les transfusions repetées chez nos malades induisent l'apparition d'allo-anticorps. En effet, parmi les 11 échantillons de serum que nous avons eu à traiter, 6 contenaient des allo-anticorps, soit un pourcentage d'immunisation de 54,54 %. SALMON et Coll (37) n'ont obtenu que 9 % d'allo-immunisation chez 800 polytransfusés. Notre échantillonnage est surement biaisé par sa petite taille. Il n'en demeure pas moins que nos résultats méritent beaucoup d'attention.

   La recherche d'agglutinines irrégulières chez nos 11 malades polytransfusés : (résultats déjà consignés dans le chapitre précédent) mais nous tenons à les évoquer en détail.

   Les échantillons n°1 et 2 : (renseignements cliniques et antécédents sérologiques sont consignés dans les tableaux XXVI et XXVII)

Le malade n°1 présentant une leucémie aigüe avec agranulocytose, a été transfusé avec du sang AB+. En phase terminale de sa maladie, il s'est revelé être du groupe B+. Ce qui explique la multiplicité des donneurs AB+, O+, B+.

Plusieurs constatations ont permis de postuler que, dans certaines circonstances, l'antigène B pouvait être de transmission non héréditaire, mais à l'inverse acquis (15, 30).

Ce B acquis s'observe chez des patients atteints de cancer ou de leucémie, affections dans lesquelles la prolifération microbienne, notamment d' d'Echorichia Coli 086 n'est pas rare. Cette prolifération pourrait conduire à la libération d'enzymes de déacetylation de la N acetyl D glalactosamine (spécificité A) en D galactosamine. Cette déacétylation serait responsable de la modification dans l'expression antégénique. Ce qui pourrait expliquer la modification de groupe sanguin intervenue chez notre malade.

La RAI positive au dépistage nous a permis d'identifier : anti-E + anti-Le^a. L'anti-E est un allo-anticorps immun alors que l'anti-Le^a est probablement dorigine naturelle car les études effectuées par SALMON (37), GIBLETT et MOLLISSON (24) ont permis de déceler des anti-Le^a chez des sujets non transfusés ou des femmes n'ayant pas eu de grossesse. Le nombre total de transfusions reçues par ce malade est 20.

Le malade n°2 est un drépanocytaire dont la RAI s'est revélée positive au dépistage. A l'identification on a noté un anti-E. Toutes les transfusions reçues par

.../...

ce malade, soit au total 21, ont respecté la compatibilité ABO.

Les échantillons n°4 et 5 : (tableaux XXVI et XXVII pour les renseignements cliniques et sérologiques)

La RAI+ au dépistage pour ces différents échantillons nous a permis d'identifier pour l'échantillon n°4 un anti-C et pour l'échantillon n°5 anti-C + anti-K. Le nombre de transfusions chez ces différents malades sont respectivement 13 et 15.

Les échantillons n°7 et 9

Nous avons identifié pour l'échantillon n°7 un anti-E et pour l'échantillon n°9 un anti-c. Le nombre total de transfusions dans l'ordre pour ces deux échantillons est 12 et 7.

Les échantillons n°1; 2, 4, 5, 7, 9 ont une RAI positive, soit au total 6 échantillons. Les transfusions reçues sont dans l'ordre : 20, 21, 13, 15, 12, 7, ce qui est considérable.

A la lumière de ce constat, nous sommes tentés d'affirmer que l'immunisation anti-érythrocyte est fonction du nombre de transfusions reçues. Cette affirmation est en confirmité avec les travaux effectués par SALMON (36), CHASSAIGNE (16), MOLLISSON (24, 25).

L'échantillon n°3

Cet échantillon a une RAI négative au dépistage alors que le sujet correspondant a reçu le plus grand nombre de transfusions, soit 34. Ce malade a été prélevé 3 mois après sa dernière transfusion.

Ce qui nous amène à dire, à la lumière des travaux de SALMON et coll. 1960 (30), que les anticorps apparaissent et disparaissent au rythme des stimulations et que la date de prélèvement est un élément essentiel dans la conduite à tenir pour la recherche d'anticorps irréguliers.

Les échantillons n°6, 8, 10, 11

Tous ces échantillons ont une RAI négative malgré un nombre élevé de transfusions reçues, soit respectivement : 10, 13, 10, 9 et aussi malgré un respect strict des dates de prélèvement après la dernière transfusion. Ces dates de prélèvement sont par ordre : 10e jour, 7e jour, 8e jour, 10e jour. Ce quiest en conformité avec d'autres travaux (39, 40) que la capacité de s'immuniser ne dépend pas toujours et seulement du nombre de transfusions, mais également d'autres facteurs liés à l'individu lui-même, au rythme des stimulations et à la qualité du sang transfusé.

.../...

Ces résultats négatifs peuvent s'expliquer :
- soit par la faiblesse des techniques de dépistage
- soit par l'absence d'immunisation.

En effet, de nombreuses études ont montré que le sujet noir s'immunise moins souvent que le sujet non noir. Les études de Lamblotte LEGRAND sur 250 grossesses incompatibles dans le système Rh ne dépistaient aucun cas d'allo-immunisation anti-D au COngo Kinshasa.Egalement les études de COULIBALY I. sur 68 cas de grossesse incompatible dans le système Rh ne dépistaient aucun cas d'allo-immunisation anti-D à Bamako (10).
Par contre, les études de DIADHIOU à Dakar donnent une fréquence d'allo-immunisation de 2,88 % (13) alors que dans la race blanche 1 femme sur 25 s'immunise (34).

A la lumière de ces faits, on pense qu'il existe une différence fondementale entre l'allo-immunisation foeto-maternelle et l'allo-immunisation anti-érythrocyte post transfusionnelle. Si la grossesse est égale à une stimulation "polarisée" et la transfusion une stimulation "tous azimuts", il n'en demeure pas moins qu'après une première stimulation, la probabilité d'immunisation est la même qu'il s'agisse d'une grossesse ou d'une transfusion (39, 6).
En outre, la définition d'un polytransfusé inclus non seulement les sujets ayant reçu plus d'une transfusion mais également les femmes multipares de groupe sanguin différent de leur mari et les femmes ayant subi plusieurs avortements.

. Soit par les contextes cliniques de ces malades.
Nous savons que les immunodéprimés et les traitements immuno-suppressifs semblent retarder ou diminuer l'allo-immunisation (29, 39). La plupart de ces malades était des cas chirurgicaux en très mauvais état général. Ce qui serait probablement à la base de l'effondrement de leur système immunitaire.

. Soit par le rythme des stimulations
Nous avons constaté que l'échantillon n°6 a reçu 09 transfusions en espace de 13 jours, le n°8 5 transfusions en 7 jours, le n°10, 10 transfusions en 30 jours et le n°11, 9 transfusions en 12 jours. Soit en moyenne une transfusion par jour.
Nous savons que selon les travaux de SALMON et coll. (39), on observe plus d'allo-immunisation avec des transfusions repétées et espacées qu'après une transfusion massive ou un apport important sur une période ramassée dans le temps.

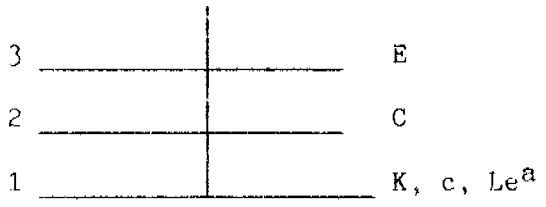
2. Les femmes semblent s'immuniser plus que les hommes.
Sur les 6 échantillons à RAI positive, on dénombre 5 femmes pour 1 seul homme (tableau IX).

D'après les travaux de GENETET et MANNONI (15), SALMON et coll.(39), cette fréquente apparition d'allo-anticorps chez les femmes est probablement en relation avec des éventuelles grossesses antérieures agissant comme autant de stimulations.

3. Les anticorps les plus souvent impliqués sont ceux du système Rhésus
Dans notre tableau XXXII nous relevons que :

- l'anti-E apparaît 3 fois
- l'anti-C " 2 fois
- l'anti-K, -c, -Le^a 1 fois respectivement.

Sous reserve du biais d'échantillonnage, nous pouvons penser que l'antigène E du système Rh est le plus immunogène chez les polytransfusés maliens.



La fréquence d'apparition des différents anticorps immuns identifiés dans les serums des polytransfusés en Europe est analogue dans les études de SALMON (36), GIBLETT et MOLLISSON(24). Cette fréquence d'apparition est la suivante :

D, E, K, c, Jk^a, Fy^a, S.

Si nos résultats, ocompte tenu de la faiblesse de notre échantillonnage, n'ont pas une valeur statistique très significative, il 'en demeure pas moins qu'ils nous permettent de constater quelques analogies et disparités entre la situation du polytransfusé en Europe et au Mali.
Tous nos malades étant Rh positif, nous ne pouvions pas observer d'allo-immunisation dirigée contre l'antigène D.

Hormis l'antigène D du système Rh dans la classification des allo-anticorps par ordre d'apparition, il existe une certaine similitude entre les travaux de SALMON (36) et les nôtres. En effet, la classification effectuée par SALMON à partir d'allo-anticorps identifiés chez 76 malades parmi 800 sujets polytransfusés a permis de classer l'anti-E comme étant l'allo-anticorps apparaissant le plus souvent chez les sujets polytransfusés.

De même MOLLISSON en réunissant les résultats de 18 banques de sang américaines, 1 centre de transfusion anglais, 1 grand centre de transfusion allemend

Compte tenu de la très grande fréquence de l'antigène c chez nous par exemple, il existe très peu de chance qu'une transfusion puisse apporter cet antigène à un receveur qui en est dépourvu. Mais néanmoins, cette possibilité existe et constitue une voie de recherche future.

4. Parmi nos 6 malades polytransfusés à RAI positive, nous n'avons pas relevé chez 5 de ces malades les signes cliniques d'une incompatibilité majeurs tels que : insuffisance rénale, anurie, hémoglobinurie, C.I.V.D. Ce qui indique que le processus d'hémolyse chez ces malades est probablement extravasculaire compte tenu de la classe d'immunoglobuline à laquelle appartiennent tous ces anticorps (IgG) ne fixant pas le complément (tableau

   Chez un patient, (n°5) on a noté un épistaxis continu qui a persisté presqu' au décès du malade. Son bilan d'hémostase a montré un temps de coagulation élevé. La classe d'immunoglobuline des anticorps identifiés est la classe IgG. Probablement que cet IgG étant capable de fixer le complément est à la base de cette hémolyse.
   On sait que certaines classes d'IgG (IgG_1, IgG_3) sont capables de fixer le complément.

E. CONCLUSION

AU terme de notre étude, nous pouvons conclure que :

1. L'immunisation dirigée contre les antigènes membranaires des globules rouges à la suite de nombreuses transfusions, est un phénomène qui existe au sein de nos formations sanitaires.
   Les différents anticorps identifiés dans le serum de nos malades poly-transfusés nous édifient sur la question : anti-E, anti-C, anti-K, anti-c, anti-Le^a.
   Si la taille de notre échantillonnage ne nous permet pas d'établir une fréquence exacte de cette allo-immunisation post transfusionnelle, de classer les antigènes par ordre d'immunogénicité, il est quand même intéressant de rappeler que 6 serums à RAI positive sur 11 prélevés méritent qu'on se penche sur le phénomène. Parmi ces 6 cas à RAI positive, on a noté 4 cas de décès. Ce taux élevé de mortalité parmi ces malades mérite une explication et leurs causes doivent être élucidées.

   On serait tenté, à la lumière de ces résultats, de conclure que l'allo-immunisation anti-érythrocytaire post transfusionnelle est un problème de santé publique, ceci serait prématuré et hasardeux car ces travaux doivent être complétés par d'autres à plus grande échelle.
   Néanmoins, nos cliniciens doivent être informés du danger réel que constitue l'allo-immunisation post transfusionnelle dans la mesure où au sein de nos formations sanitaires, le sang total est utilisé non seulement pour corriger une hypovolémie, pour corriger une anémie, mais également dans le traitement des déficits de facteurs de coagulation, des déficits des défenses immunitaires et anti-infectieuses. Alors que les concentrés cellulaires seraient plus indiqués.

   Si la faiblesse de nos moyens actuels ne nous permettent pas, pour le moment, d'envisager la thérapeutique transfusionnelle sous cet aspect, il serait quand même nécessaire, voire même indispensable, d'agir dans le but de soulager nos malades en leur évitant au maximum d'autres complications inhérentes à l'acte transfusionnel à savoir, l'allo-immunisation.
   Ceci nous amène donc à nous poser la question de savoir quelle attitude adopter vis à vis de nos malades à transfuser ?

2. Conduite à tenir en rapport avec nos moyens actuels
   Parmi nos 6 malades à RAI positive, figurent deux drépanocytaires (forme homozygote). Nul n'ignore la fréquence de cette affection chez nous et que

les transfusions sanguines constituent un moyen de les soulager. Au Mali, très peu de cliniciens demandent une RAI avant, pendant ou après une série de transfusions. Dans nos formations sanitaires, tous les malades hospitalisés devant être transfusés, reçoivent au minimum deux sachets de sang. Pour assurer à nos malades une meilleure sécurité transfusionnelle, une efficacité transfusionnelle et leur éviter d'aboutir à ce qu'on appelle l'impasse transfusionnelle, nous préconisons certaines lignes de conduite qui, à notre avis si elles étaient suivies, contribueraient à reduire l'allo-immunisation anti-érythrocytaire post transfusionnelle. Ce sont :

- RAI avant, pendant et après chaque transfusion. Ceci est possible et ne demande pas de matériels sophistiqués. Les réactifs utilisés sont : Erythrantigène, panel d'identification, antiglobuline polyvalentes et spécifiques, enzymes (papaïne, bromeline). Ces réactifs sont à la portée de nos formations sanitaires. Les matériels utilisés sont : tubes d'hémolyse, bain marie ou étuve, pipettes stériles, matériels qui existent déjà dans nos différents laboratoires.

- Création d'une Amicale des Donneurs de Sang Bénévoles Maliens (A.D.S.B.M.)
  Cette amicale serait créée sous l'égide du C.N.T.S. de Bamako et de la Croix Rouge Malienne. Elle regroupera toutes les personnes de bonne volonté animées du souci de venir en aide aux malades. Peuvent adhérer à l'amicale, les personnes dont le sang s'est révélé apte à être transfusé après les différents tests biologiques (recherche d'antigène HBS de V.I.H, d'hémolysine A ou B...) de Tréponème pâle).
  De nombreuses études ont confirmé que les systèmes les plus impliqués dans l'apparition d'une allo-immunisation érythrocytaire sont les systèmes : Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNSs (2, 29, 25).
  Le sang de chaque adhérent serait phénotypé dans ces différents systèmes au C.N.T.S. et stocké en vue d'une demande ultérieure. Ce sang phérotypé pourrait être délivré à un receveur qui lui aussi serait phénotypé dans ces différents systèmes, soit au niveau du C.N.T.S., soit au laboratoire de l'hôpital.
  Au Mali, des études ont été déjà faites sur les différents phénotypes Rhésus (10, 12). Nous pensons qu'il faudrait continuer sur cette voie, cela permettrait au C.N.T.S. de délivrer du sang phéno-identique qui contribuerait à endiguer la propagation de l'allo-immunisation.

- Etablissement d'une carte de "polytransfusé"
  Cette carte de "polytransfusé" établie par le médecin traitant doit comporter

.../...

tous les renseignements cliniques de la maladie, les antécédents sérologiques (résultats des RAI antérieures, antécédents obstétricaux pour les femmes). Cette carte doit être établie pour tout malade ayant reçu du sang et dont il est prévisible que l'évolution de la maladie le conduira à recevoir d'autres transfusions (Drépanocytaires, thalassemiques) et d'autre part chez toute personne chez laquelle des anticorps naturels irréguliers ont été identifiés lors du groupage systématique.
Cette carte jointe à celle du groupage ABO/Rh doit accompagner tout "bon" de commande de sang.

3. Perspectives d'avenir

- Dotation du C.N.T.S. de Bamako d'une centrifugieuse refrigérée qui permet la séparation du plasma et du culot globulaire. Ce plasma ainsi recueilli pourrait être utilisé dans le traitement des "grands brûlés".

- Amélioration de la chaîne de froid du C.N.T.S. pour une meilleure conservation des unités de sang phénotypé.

- Confection sur place des érythrantigènes pour RAI

En conclusion, nous pouvons dire que la prévention de l'allo-immunisation anti érythrocyte post transfusionnelle dépend d'une sélection sévère du sang à injecter au malade. Si l'identité totale entre donneur et receveur est impossible, la sélection du sang doit donc avoir pour finalité le phénotype du receveur étant déterminé, d'éviter la perfusion de sang dont les hématies ont des antigènes reputés immunogènes, absents de celles du receveur.

Nous pensons donc que notre étude qui constitue une première approche dans l'étude de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire post transfusionnelle au Mali, même si elle n'est pas exhaustive, contribuera à améliorer la qualité de la thhérapeutique transfusionnelle chez nos malades polytransfusés.
Nous espérons également que nos conclusions susciteront des recherches futures à plus grande échelle sur l'allo-immunisation post transfusionnelle liée aux antigènes membranaires des globules rouges mais, à d'autres antigènes notamment ceux des leucocytes des plaquettes et des protéines.

1. ALLEN, Fh. KRABBE, Smr. CORCORAN, Pa.
A new phenotype (Mc leod) in the Kell blood group system.
Vox sang. 6 : 555-560 ; 1961

2. ANDREU, G.
Etudes des iso-immunisations post transfusionnelles, anti-érythrocyte, anti-leucocytes, anti-plaquettes et antiglobulines.
Thèse Med. Paris, 1972, 141 p.

3. BETHUEL, H. GEBUHRER, L et Coll
Communication faite à la Société Française de transplantation, 1975.

4. BIGGIO, R. NIELLET, Ch. et coll
Intérêt de la recherche systématique des anticorps irréguliers anti-érythrocytes en fin de grossesse.
I. Gyn. Biol, Rep 8, 1979, 375 p.

5. BUYQUAND, D. SOULILLOU, JP. FONTENAILLEC et coll
Rôle bénéfique des transfusions et des grossesses dans la survie des allo-greffes rénales.
Nouv. Press. Med, 1977, 6, 3503.

6. CHASSAIGNE, M.
Transfusion pratique.
Ed; doin, Paris, 1984, 343 p.

7. CHOWN, B. LEWIS M.
Occurence of D^u type reaction when CDe ou cDo is partnered with Cde
Ann. hum. Genet. 1957, 22, 58-64

8. CHOWN, B. LEWIS , M.
A "new" Kell blood group phenotype nature 180 : 711 - 1975

9. CHOWN, B. LEWIS , M.
The Duffy blood group in Caucasion : evidence for a new allele.
Am. I. Hum. Genet 17 : 384-389, 1965.

10. COULIBALY, I.
Enquête préliminaire sur l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D à Bamako.
Thèse Pharmacie, Bamako, 1982.

11. DAUSSET, J. FONSECA A. BRECY? H.
Elimination de certains chocs transfusionnels par l'utilisation de sang appauvri en leucocytes.
Vox sang, 1975, 2, 248.

12. DEMBELE, A.
Etude statistique des groupes ABO et Rhésus dans la population malienne : enquête préliminaire.
Thèse Pharmacie, Bamako, 1984.

13. DIANDIOU, F.
L'incompatibilité (anti-D standard) foeto-maternelle chez les femmes de la région de Dakar.
Thèse Med, Dakar, 1968.

.../...

14. FRASER, I.
The Rhesus blood group system in handbook series in clinical laboratory science, Section D, Blood Banking, vol 1.
C.R.C. Cleveland, Ohio, 1977, p. 341.

15. GENETET, B. MANNONI, P.
La Transfusion.
Flammarion, Med. Sciences, Paris, 1978, 680 P.

16. GENETET, B. ROBIQUET, R.
Glossaire de la transfusion sanguine
F.F.D.S.B., Rennes, 1980, 63 p.

17. HORS, J. BUSSON, M. et coll
Communication cours interne de Transplantation, Lyon 1973.

18. ISSITT, P.
Serology and genetics of the Rhesus blood group system (1st ed)
Montgmory scientific publication, Cincinatti, 1979.

19. JOUVENCEUX, A.
Le système Rhésus en immuno-hématologie.
Simep éd. Lyon, 1978.

20. MARSH, W. L.
The Lutheran, Kell and Duffy blood group systems.
In handbook series in clinical laboratory science, vol, Section D
Blood Banking, C.R.C. Press, Cleveland, 1977, p : 353-359.

21. MARSH, WL. OYEN, R. et coll
Chronic granulomatous disease and the Kell blood group.
I. Haematol. 29 : 247-262, 1975.

22. MATHE, G. BOIVIN, P. et coll
Sémiologie médicale
Sang, tissus hématopoietiques et lymphoïdes et leurs relations avec l'immum
Flammarion Med. Sciences, Paris, 1981, 335 p.

23. MOLLISSON, P.
Blood transfusion in clinical medecine
Oxford, Blackwell scientific publications, 1979, p. 884.

24. MOLLISSON, P.
Blood transfusion in clinical medecine (6th ed)
Oxford, Blackwell scientific publications, 1972, p. 303.

25.OPELZ, G. TERASAKI, P.
Dominant effect of transfusion on kidney graft survival transplantation
1980, 29, 153.

26. RACE, R., SANGER, R.
Blood group in man
Oxford, London, Edimbourg, Melbourne, 1975 (6th ed) Blackwell ed.

27. RACE, R. MOURANT, E. FARLANE, M.
Travaux récents sur les antigènes et anticorps Rh avec une étude particulière de la théorie de Fisher, 1946, Rev hémat. 1, 9, 21

.../...

28. RAPP, M.J.
L'allo-immunisation transfusionnelle contre les antigènes des membranes cellulaires (érythrocytes, leucocytes, plaquettes).
Thèse Med, Nantes, 1981.

29. ROPARTS, C.
Le polymorphisme humain ou pourquoi nous sommes tous différents.
La Recherche, 1972, 26, 751.

30. SALMON, Ch.
Le polymorphisme génétique chez l'homme.
Monogr. du C.D.T.S. de la Seine, 1970.

31. SALMON, Ch.
Immunologie de la transfusion sanguine
Groupes sanguins et transfusion, la M.H.N.N.
Paris, 1980, Tome II, 34 p.

32. SALMON, Ch.
Groupes sanguins
Paris, 1979, Tome II, 158 p.

33. SALMON, Ch. GOUDEMAND, M.
Immuno-hématologie et immuno-génétique.
Flammarion Med. Sciences, Paris, 1980, 590 p.

34. SALMON, Ch.
Aspects cliniques et sérologiques de l'iso-immunisation anti-érythrocyte par transfusion.
Vox sang, 1959, 4, 46.

35. SALMON, Ch.
L'iso-immunisation par transfusion.
Transfusion, Paris, 1960, 3, 227.

36. SALMON, Ch.
Remarques techniques sur les conditions de dépistage et d'identification des iso-anticorps anti-érythrocytes chez les malades polytransfusés.
III Cong. Nation. Transf. Sang. Lyon, 1960.
Masson, Paris, 1961, 357 p.

37. SALMON, CH. PLAINFOSSE, B. et coll.
Formation spontanée et simultanée d'auto et iso-anticorps spécifiques du système Rh avec anémie hémolytique acquise.
Ann. de Pédiatrie, 1964, 6, 327.

38. SALMON, Ch. SCHWARTZ, D.
Analyse statistique d'une série de 639 malades polytransfusés.
Essai d'interprétation des conditions de l'iso-immunisation.
Rev. Hémat. 1960, 15, 162.

39. SALMON, Ch. et coll.
La pratique des allo et auto-anticorps anti-érythrocytes.
Techniques de laboratoire.
Masson & Cie, Paris, 11, 1981.

.../...

40. SCHMITT, P. VOS, G.H.
Multiple phenotypic al normalities associated with Rh null (..../....)
Vox sang 13 : 18-20, 1969.

41. SOULIER, J. P.
Introduction à l'hématologie et à la transfusion.
Flammarion Med. Sciences, Paris, 1983, 262 p.

42. Symposium sur le Groupe ABO et ses associés.
Rév. Franç. Transf. Immunohématol. 1976, 19, 1, 264 p.

43. TANDOU, G.
Etude critique du mécanisme de la reponse immunitaire.
Thèse, Med, Paris, 1966, n°360, 100 p.

44. TETRY, A.
Le système sanguin Rhésus.
Ed. Albin Michel, Paris, 1960, 245 p.

45. TIPPETT, P.
Les phénotypes Rh déprimés.
Rév. Fr. Transf. Immuno-hématol. 21 : 135-150, 1978.

46. TIPPETT, P. SANGER, R.
Further observation on subdivisions of the Rh antigen D.
Arztl Lab. 23 : 476-480, 1977