

République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Bounider (Constantine 3)



FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

THÈME :

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les femmes enceintes présentant des variants sérologiques D

Réalisé par :

- MEZIANI Loubna
- KHELASSI Ghada

Encadré par :

Dr. HOUAR Imène

(Maitre-Assistante en Hémobiologie)

Membres du jury :

- **Pr. BOUZENDA Khaled**
- **Dr. BEGHRICHE Imène**

Année universitaire : 2024 – 2025

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	I
Liste des tableaux	II
Liste des abréviations	II
	I

Introduction	01
--------------------	----

Chapitre I : Généralités sur l'antigène D du système Rhésus

1. Définition du système Rhésus	04
2. Historique	04
3. Nomenclature du système rhésus	05
4. Génétique du système rhésus	06
4.1. Les gènes du système rhésus	06
4.2. Les haplotypes	07
5. Aspect biochimique	07
6. Les anticorps du système RH	09
6.1. Allo-anticorps	10
6.2. Auto-anticorps	10

Chapitre II : Les variants Rhésus D

1. Généralités sur les variants Rhésus D	12
1.1. Le variant D faible	12
1.2. Le variant D partiel	13
1.3. Le DEL complet et le DEL partiel	14
2. Classification des variants RhD	15

2.1. RhD partiel	15
2.2. RhD faible	18
2.3. RhD DEL	20
3. Bases moléculaires des variants D	20
3.1. Mécanismes généraux	20
3.2. Polymorphisme des variants RhD	21
3.2.1. Polymorphisme du variant D partiel	21
A- Les allèles hybrides	21
B- Les mutations faux-sens	22
C- Les Substitutions d'acides aminés dispersées	22
3.2.2. Polymorphisme du variant D faible	24
3.2.3. Polymorphisme du variant DEL	24
3.3. Polymorphisme des « boîtes Rhésus »	25
3.3.1. Polymorphisme des « boîtes Rhésus » upstream et downstream	25
A- Polymorphisme de la « boîte Rhésus » upstream	25
B- Polymorphisme de la « boîte Rhésus » downstream	26
3.3.2. Polymorphisme des « boîtes Rhésus » hybrides	27
 <u>Chapitre III : La recherche des agglutinines irrégulières (RAI)</u>	
1. Définitions de RAI	29
2. Principe de la RAI	29
3. Indication de la RAI	31
4. Les différentes techniques de la RAI	32
4.1. Techniques utilisant le test indirect à l'antiglobuline TIA (test de coombs indirect)	32
4.1.1. Le test indirect sur tube	33

4.1.2. Le test indirect par filtration (gel ou billes)	33
4.1.3. Le test indirect en phase solide	34
A- Magnétisation en microplaque	34
B- Immuno-adhérence en microplaque	34
4.2. Les techniques complémentaires	35
4.2.1. Techniques aux enzymes protéolytiques	35
4.2.2. Technique manuelle au polybrene	35
4.3. Technique saline	36
4.4. Technique de RAI à l'aide d'une plateforme de microgouttelettes	36
5. Interprétation de la RAI	37
6. Difficultés de l'interprétation de la RAI	40
6.1. Identification d'un anticorps monospécifique	40
6.1.1. Difficultés liées au témoin auto et à la transfusion	41
6.1.2. Difficultés liées à la zygotie des hématies tests	41
6.1.3. Difficultés liées au système Rhésus	42
6.2. Mélange d'anticorps	43

Chapitre IV : Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez la femme enceinte

1. Généralités sur l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez la femme enceinte	46
1.1. Mécanisme et circonstances de l'allo-immunisation fœto-maternelle	47
1.2. Conséquences cliniques de l'allo-immunisation	50
1.2.1. Chez la mère	50
1.2.2. Chez l'enfant	50
2. Implication des variants RhD dans l'allo-immunisation foeto-	

maternelle.....	50
2.1. Variants RHD partiel	50
2.2. Variants RHD faible	51
2.3. Variant DEL	51
3. Suivi et prise en charge de la mère et du fœtus sensibilisés pendant la grossesse	52
3.1. Chez la mère	52
3.2. Chez le Fœtus	52
3.3. Chez le nouveau-né	57
4. Prise en charge conventionnelle des femmes enceintes afin de prévenir l'apparition d'allo-anti D	58
4.1. Les tests biologiques	59
4.1.1. Phénotypage érythrocytaire	59
4.1.2. Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)	60
4.1.3. Test de Kleihauer	60
4.1.4. Génotypage RHD fœtal sur plasma maternel	61
4.2. Prophylaxie anti-D	62

Partie Pratique

I. Cadre de l'étude

1. Type de l'étude	66
2. Lieu et période de l'étude	66

II. Matériels et méthodes

1. Population étudiée	67
------------------------------------	-----------

1.1. Critère d'inclusion	67
1.2. Critères de non inclusion	68
1.3. Critère d'exclusion	68
2. Matériels	68
2.1. Matériels de prélèvement	68
2.2. Matériels et réactifs d'analyse	68
3. Méthode de travail	70
3.1. Recrutement des patientes	70
3.2. Prélèvement	71
3.3. Acheminement au laboratoire et conservation	71
3.4. Traitement des échantillons	71
3.4.1. Examens immuno-hématologiques	71
3.4.2. Etude génotypique	78
3.5. Traitement des données	84

III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population recrutée obtenus à partir des questionnaires	86
III.1.1. Répartition de la population recrutée selon l'âge	86
III.1.2. Répartition de la population recrutée selon la provenance	87
III.1.3. Répartition de la population recrutée selon l'âge gestationnel	88
III.1.4. Répartition des patientes selon le groupage ABO mentionné sur le questionnaire	88
III.1.5. Répartition de la population selon le groupage Rhésus mentionné sur le questionnaire	89

III.1.6. Répartition de la population étudiée selon la discordance Rhésus mentionnée sur le questionnaire	90
III.2. Répartition de la population recrutée selon les résultats immuno-hématologiques obtenus au laboratoire	91
III.2.1. Résultats de détermination au laboratoire de groupage ABO de la population recrutée	91
III.2.2. Résultats de détermination au laboratoire du phénotype RH1 de la population recrutée	92
III.2.3. Résultats de détermination au laboratoire du phénotype RH1 de la population recrutée par différents réactifs	93
III.2.4. Résultats de la recherche du D _u chez la population recrutée	95
III.2.5. Résultats du phénotype RH-KELL de la population recrutée	96
III.3. Caractéristiques immuno-hématologiques de la population présentant des variants sérologiques RhD	98
III.3.1. Répartition de la population présentant des variants sérologiques RhD par rapport à la population recrutée	98
III.3.2. Résultats de détermination de groupage ABO des femmes présentant des variants RHD	99
III.3.3. Résultats de détermination du phénotype RH1 par différents réactifs et sur carte gel des femmes qui présentent des variants RHD.....	100
III.3.4. Résultats de la recherche du D _u chez les femmes qui présentent des variants sérologiques RHD	102
III.3.5. Résultats du phénotype RH-KELL des femmes présentant des variants sérologiques RHD	103

III.3.6. Etude des discordances RH1 mentionnées sur les questionnaires et élaborés par les réactifs DIAGAST et LORNE	106
III.4. Etude des facteurs de risque favorisant l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les variants RHD	108
III.4.1. Nombre d'enfants vivants avant la grossesse en cours	108
III.4.2. Groupage ABO des enfants vivants	109
III.4.3. Répartitions des enfants vivants selon le groupage rhésus	109
III.4.4. Répartition des naissances selon le sexe, l'ictère néonatal et traitement de l'ictère	110
III.4.5. Répartition des patientes selon la notion de perte fœtale antérieure.....	111
III.4.6. Répartition selon le nombre de grossesses perdues	112
III.4.7. Répartition selon l'âge de la grossesse lors de la perte	113
III.4.8. Motifs de pertes fœtales	114
III.4.9. Notion de transfusion	115
III.4.10. Nombre de CGR transfusés	116
III.4.11. Groupage ABO / RH des poches transfusées	117
III.4.12. Notion de chirurgies majeures chez notre population	118
III.4.13. Type de chirurgie majeure	119
III.4.14. Notion de maladies sous-jacentes	120
III.4.15. Type de maladies sous-jacentes	121
III.4.16. Administration d'anti-D pour les femmes rhésus négatif	122
III.4.17. Groupage du conjoint	122
Discussion	123

CONCLUSION	130
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	132
ANNEXES	141
 Annexe A : Tableau des conséquences transfusionnelles et périnatale en fonction de la spécificité de l’allo-anticorps	 141
Annexe B : Questionnaire	143
Annexe C : Formulaire de consentement	147
RESUME	149

Résumé :

L'allo-immunisation fœto-maternelle liée au Rhésus D représente un enjeu majeur en obstétrique, particulièrement dans les populations à forte proportion de femmes Rhésus négatif. Cette étude vise à évaluer la prévalence des variants sérologiques RhD et leur impact sur le risque d'allo-immunisation.

Notre étude est transversale, observationnelle, à visée descriptive et analytique, dont 96 femmes enceintes ou en post-partum ont été recrutées au niveau du service de gynécologie du CHU Ibn Badis, Constantine, où des examens biologiques (ABO, Rh, D_u, RH-KELL) ont été réalisés au niveau du service d'hémodiagnostic et centre de transfusion sanguine pour le dépistage des variants RHD et la recherche sérologique d'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez ces variants.

Parmi les participantes, 27 (28,1 %) présentaient des variants sérologiques RhD, ce résultat souligne une fréquence notable de variants RhD dans cette population, comparable à certaines séries méditerranéennes mais supérieure à celle rapportée en Europe occidentale. Le taux de D_u positif observé pourrait constituer un facteur de risque accru d'allo-immunisation, surtout en cas de prophylaxie incomplète. La majorité des patientes étaient Rhésus négatif (85,4 % selon DIAGAST). Chez les femmes avec variants RhD, le D_u positif était observé dans 47,3 % des cas. L'antécédent de perte fœtale concernait 37 % de ces femmes, majoritairement au deuxième trimestre, avec l'avortement comme motif principal (53,8 %).

Il est ressorti de notre étude qu'il existe une fréquence non négligeable de variants sérologique RHD d'où l'importance d'établir une surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte, d'effectuer la RAI et d'instaurer la PCR, pour faciliter le dépistage précoce des situations à risques.

Mots clés :

Allo-immunisation / femme enceinte / D_u / variants sérologique RHD / RAI / PCR / perte fœtale / avortement / prophylaxie.

Abstract:

Feto-maternal alloimmunization related to RhD antigen represents a major challenge in obstetrics, particularly in populations with a high proportion of Rh-negative women. This study aims to evaluate the prevalence of RhD serological variants and their impact on the risk of alloimmunization.

We conducted a cross-sectional, observational, descriptive, and analytical study involving 96 pregnant or postpartum women recruited at the Department of Gynecology, Ibn Badis University Hospital, Constantine. Biological tests (ABO, Rh, D_u, RH-KELL) were carried out at the Hemobiology Service and Blood Transfusion Center to screen for RHD variants and to detect red cell alloimmunization among these variants.

Among the participants, 27 women (28.1%) presented RhD serological variants. This result highlights a notable frequency of RhD variants in this population, comparable to some Mediterranean series but higher than that reported in Western Europe. The observed rate of positive D_u could represent an increased risk factor for alloimmunization, particularly in cases of incomplete prophylaxis. Most patients were Rh-negative (85.4% according to DIAGAST). Among women with RhD variants, positive D_u was found in 47.3% of cases. A history of fetal loss was reported in 37% of these women, mainly during the second trimester, with miscarriage being the leading cause (53.8%).

Our study revealed a significant frequency of RHD serological variants, underlining the importance of implementing immunohematological monitoring in pregnant women, performing indirect antiglobulin testing (IAT), and introducing PCR, in order to facilitate early detection of high-risk situations.

Keywords: Alloimmunization, pregnant women, D_u, RHD serological variants, IAT, PCR, miscarriage, prophylaxis.