

Immuno-Hématologie
– UE VII: Hématologie –

Semaine : n°9 (du 02/11/15 au 06/11/15) Date : 04/11/2015	Heure : de 8h00 à 9h00	Professeur : Pr. Tagzirt
Binôme : n°57		Correcteur : n°56
Remarques du professeur : <ul style="list-style-type: none">Dans la détermination du groupe sanguin, à quoi sert les Ac anti H et vers quelles hématies vont-ils être dirigés ? → vers les hématies portant H : groupe B, A, O et AB, c'est à dire toutes les hématies sauf les sujets bombay (qui ne pourront transfuser qu'avec des personnes de type bombay).		

PLAN DU COURS

IV) Système Rhésus

- A) *Système Rhésus standard*
- B) *Anticorps immuns*
- C) *Maladie hémolytique du nouveau-né*
- D) *Détermination du système rhésus standard*
- E) *Cas particulier : D faibles (anciennement Du)*
- F) *Système Rhésus complet*
- G) *Détermination du système rhésus complet*
- H) *Système Kell*
- I) *Transfusion*
- J) *RAI (Recherche d'Anticorps Irréguliers)*
- K) *Don du sang*
- L) *Sécurité transfusionnelle*

IV) Système rhésus

A) Système Rhésus standard

Il a été découvert par Landsteiner et Wiener en 1940, d'abord chez le singe Rhésus. Il est constitué de deux allèles : l'allèle D et l'allèle d. Si on est d, on ne synthétise pas d'antigène D. Cet allèle d est amorphe, et il va directement coder pour la protéine D qui est présente **uniquement sur le globule rouge** (contrairement au système ABO qui peut être présent dans de nombreuses cellules de l'organisme). Le D va être dominant par rapport au d : concernant le phénotype, un sujet de type Rh⁺ présente l'Ag D à la surface de ses hématies et un sujet de type Rh⁻ ne présente pas à la surface de ses hématies cet Ag D. De plus, concernant le génotype, on aura pour les sujets porteurs de Rh⁺ un génotype DD ou Dd et pour les sujets porteurs de Rh⁻ un génotype dd.

Il n'existe pas d'Ac anti-D régulier, les Ag sont très immunogènes et peuvent entraîner des réactions immunologiques très importantes voire gravissimes (cf MHNN). Lorsque des Ac anti-D sont détectés, ceux-ci sont donc irréguliers et sont de type IGG (Immunoglobulines de type G) contrairement aux Ac naturels dans le système ABO → ces IGG interviennent dans certaines circonstances telles que les transfusions incompatibles (d'où l'importance de déterminer correctement un groupe sanguin) ou lors de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Ainsi, parce qu'ils sont irréguliers et très immunogènes, les Ac anti-D sont responsables d'accidents transfusionnels ou de la MHNN.

Génotype		Phénotype	Fréquence
Allèle 1	Allèle 2		
D	D	D+	Rhésus positif (85%)
D	-	D+	
-	-	D-	Rhésus négatif (15%)

B) Anticorps immuns

Ils sont irréguliers, inconstants par rapport aux Ac naturels → ce sont des **allo-anticorps**. Ils n'apparaissent qu'après contact avec l'Ag correspondant (souvent après une grossesse ou une transfusion). Cette immunisation ne se produit que chez certains sujets, par exemple lors d'une transfusion incompatible de GR d'un sujet de groupe A chez un sujet de groupe O → ça provoque la sécrétion d'Ac anti-A en plus.

Les IGG, contrairement aux IGM, **traversent la barrière foeto-placentaire**. Ils sont fortement hémolysants et cette réaction immunologique va déclencher la cascade du complément. In-vitro, les IGG sont non agglutinants mais sont sensibilisants, c'est à dire qu'ils vont se fixer sur les GR sans pour autant les agglutiner. Dans ce cas, on va utiliser un test de Coombs (vu avec les enseignants d'immunologie) pour détecter les Ac IGG qui vont se fixer sur les GR.

Ils sont très dangereux en transfusion et la prévention consiste en la transfusion avec des phénotypes compatibles → ainsi, une recherche d'agglutinine irrégulière (ou RAI) est nécessaire.

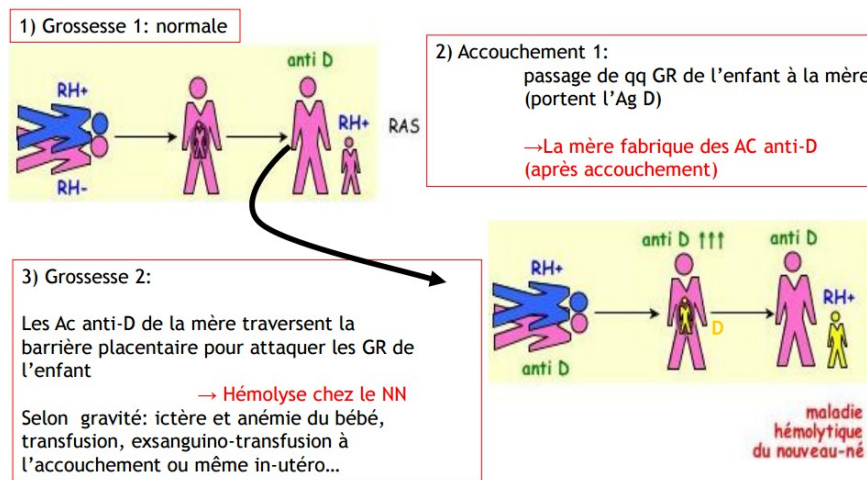
C) Maladie hémolytique du nouveau-né

D'abord, elle ne concerne pas toutes les femmes : elle concerne les femmes de type Rh⁻ qui vont donner un enfant Rh⁺. Pour avoir un enfant Rh⁺, il faut bien sûr que le conjoint soit de type Rh⁺.

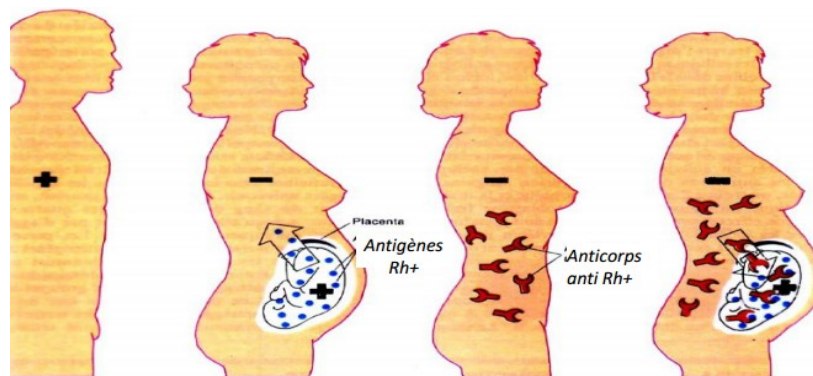
Mécanisme :

- La première grossesse va se dérouler normalement sauf que lors de l'accouchement, quelques hématies de ce premier enfant Rh⁺ (et donc porteuses de l'Ag D) vont migrer vers la mère.

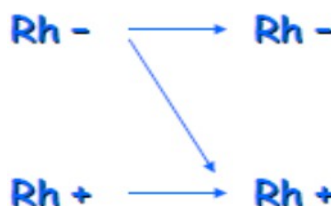
- La mère, voyant ces hématies porteuses de l'Ag D va « tout naturellement » fabriquer des Ac anti-D après l'accouchement. La mère fabrique des anticorps anti D car elle est en contact avec les hématies du bébé.
- Au cours de la deuxième grossesse, les Ac anti-D de la mère vont traverser la barrière placentaire pour attaquer les GR de l'enfant issu de la deuxième grossesse, il y aura donc une hémolyse chez le nouveau-né. Cette hémolyse peut être très grave et conduire à des ictères ou des anémies → cela peut nécessiter des transfusions ou des exsanguino-transfusions à l'accouchement ou in utero.



Prévention : administration d'IGG anti-D chez la femme Rh- porteuse d'un enfant Rh+ dans les 72 heures suivant l'accouchement, l'IVG ou un geste obstétrical. Ces IGG vont neutraliser les GR foetaux avec anticorps D dans la circulation maternelle → ça va bloquer la réponse immunitaire de la mère. Les anticorps vont masquer les antigènes anti D à la surface des hématies du nouveau-né, les anticorps de la mère ne pourront alors pas les détecter.



Règle de transfusion dans le système rhésus standard : il ne faut transfuser du sang Rh- qu'à un sujet Rh-, alors que les sujets Rh+ peuvent recevoir du sang Rh+ et Rh-.



D) Détermination du système rhésus standard

Il faut rechercher l'Ag D grâce à un Ac anti-D dans un milieu albumineux (pour sensibiliser la réaction) sur plaque chauffante à 45°C car les IGG sont ce qu'on appelle des « anticorps chauds » qui ne vont réagir qu'à haute température. La détermination se fait « en double » : sur deux prélèvements différents et par deux techniciens différents.

Différences entre le système ABO et Rhésus :

Système ABO :

- Sur toutes les cellules : groupe tissulaire
- Anticorps naturels
- Gène → Enzyme → Antigène

Système Rh :

- Uniquement sur les globules rouges
- Anticorps immuns
- Gène → Antigène

	Système ABO	Système Rhésus
Antigènes	Sucres Produits 2 nd aire des gènes Ubiquitaire dans la nature Ubiquitaire dans l'organisme Maturation en période post-natale	Protéines Produits 1 ^{er} des gènes Propre à l'Homme Groupes érythrocytaires Mature à la naissance
Anticorps	Naturels Réguliers	Immuns Irréguliers
Conséquences	Danger constant dès la 1 ^{ère} transfusion incompatible	Danger potentiel obstétrical et transfusionnel

E) Cas particulier : D faibles (anciennement Du)

Chez certains sujets, la protéine D à la surface du GR va présenter une expression diminuée par rapport à la normale. Ce cas est rare (1%) mais peut entraîner des risques transfusionnels suffisamment important pour s'en préoccuper.

La mise en évidence se fait par des techniques très sensibles : soit on traite les hématies du sujet par des enzymes soit on effectue un test de Coombs en milieu albumineux. Chez ces sujets porteurs d'un D faible, la réaction in-vitro va être faible → cette détermination D faible peut souvent entraîner une mauvaise détermination du système rhésus et être à l'origine de MHNN ou d'accidents transfusionnels.

Il est indispensable chez un sujet D négatif de faire la recherche du D faible car les D faibles vont être considérés comme des sujets porteurs du système rhésus, c'est à dire Rh+.

F) Système Rhésus complet

C'est un système complexe associé au système rhésus D. Ce système rhésus complet n'est présent que sur les hématies.

On va voir les Ag C, c, E et e. On a donc 3 gènes : D, C ou son allèle c, E ou son allèle e. Ces Ag sont toujours en liaison avec le système rhésus, ou système D. Leur fréquence varie selon le groupe Rh+ ou Rh-, par exemple les Ag C et E sont la plupart du temps en liaison avec D.

Les antigènes c et e sont dits antithétiques de C et E : ceci signifie qu'une hématie possédant c ne possède pas C et inversement, de même pour e et E.

Les allèles sont également dits codominants, c'est à dire que sur une même hématie peut coexister C et c ou E et e.

Les possibilités de combinaisons sont donc très importantes et dans le cas d'une transfusion il est nécessaire de faire une détermination du système rhesus.

Comme pour le système D, ce système rhesus complet présente des Ac qui vont toujours être immuns.

ANTIGENES (nomenclature internationale)	Fréquence en France
D (RH1)	85%
C (RH2)	70%
E (RH3)	30%
c (RH4)	80%
e (RH5)	98%

Il existe deux nomenclatures: l'une utilise des lettres alors que l'autre utilise des chiffres arabes.

Toutes les combinaisons sont possibles entre D, C, c, E et e. En France, il existe au moins 5 phénotypes qui sont rencontrés dans à peu près 95% de la population !

De plus, le caractère immunogène est variable : $D > C > c > E > e$

Phénotype Rhesus du patient (les plus fréquents)	Fréquence dans la population
D^+, C^+, E^-, c^+, e^+	35%
D^+, C^+, E^-, c^-, e^+	20%
D^-, C^-, E^-, c^+, e^+	15%
D^+, C^+, E^+, c^+, e^+	13%
D^+, C^-, E^+, c^+, e^+	12%

On utilise aujourd'hui la **nomenclature de Rosenfield** qui est internationale, c'est celle que l'on utilise sur les cartes de groupe sanguin : le système D va en fait correspondre au rhesus de type 1, le système C au rhesus de type 2, le système E au rhesus de type 3. Ensuite, ceux qui présentent l'allèle c vont correspondre au rhesus de type 4 et l'allèle e au rhesus de type 5.

Lorsque l'antigène va être présent on ne mettra plus de « + », ce sera le chiffre en arabe seul.

Lorsque l'antigène sera absent, le chiffre arabe sera toujours précédé du signe « - ».

Exemple : un individu de phénotype $D^+ C^+ E^+ c^- e^+ = RH 1, 2, 3, -4, 5$ ou un individu de phénotype $D^+ C^+ E^- c^- e^+ = RH 1, 2, -3, -4, 5$.

G) Détermination du système rhesus complet

Dans le système ABO, nous avons deux déterminations : une première globulaire et une deuxième sérique → il fallait une concordance obligatoire pour ces deux tests. Ici, une seule technique : on utilise des Ac anti-C, anti-c, anti-E et anti-e dirigés contre les antigènes potentiellement présents à la surface des hématies. Cependant, la détermination est toujours double : deux prélèvements et deux techniciens différents.

H) Système Kell

C'est un système qui existe à côté du système rhésus, il est très important puisque c'est un système très immunogène qui peut entraîner des risques lors d'une incompatibilité transfusionnelle. Là aussi il n'est présent qu'à la surface des hématies.

L'Ag principal est le Kell 1 ou « K » (avec K dominant et k récessif). À côté il existe d'autres Ag comme le Kell 2 et le Kell 3.

Ils sont présents chez près de 9% des sujets (K+) → KK ou Kk, ils sont donc absents chez 91% des sujets (K- ou kk).

Il faut impérativement respecter l'absence du système Kell pour que la transfusion soit compatible. Cette détermination est double (deux prélèvements et deux techniciens) et identique à celle du système rhésus.

I) Transfusion

Il faut absolument disposer d'au moins :

- deux déterminations du groupe sanguin ABO et Rh1 (C, c, E et e) ainsi que du phénotype Rh et Kell 1
- un résultat de RAI datant de moins de 3 jours.

J) RAI (Recherche d'Anticorps Irréguliers)

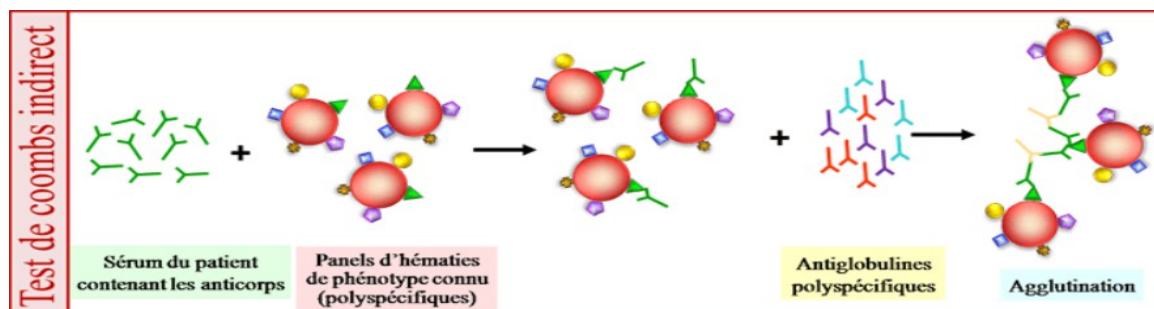
C'est la recherche d'Ac irréguliers anti-érythrocytaires. À côté de ce système rhésus associé au système Kell, le GR peut présenter des Ac irréguliers qui peuvent être présents chez des sujets qui ont déjà subi des transfusions.

On effectue cette RAI :

- avant toute transfusion de produits sanguins labiles
- dans le bilan post-transfusionnel
- lors du suivi de grossesse

Comment effectue-t-on cette RAI ?

On récupère le sérum du patient qui va contenir l'ensemble des Ac dont certains sont dirigés contre des Ag exprimés à la surface des hématies. Le laboratoire possède à sa disposition un panel d'hématies phénotypés (de phénotype connu) et ces hématies sont polyspécifiques, c'est à dire qu'elles vont présenter à leur surface des Ag qui sont connus. S'il y a réaction entre le sérum du patient et ce panel → si la réaction est positive cela se traduit par une agglutination, le laboratoire devra obligatoirement rechercher les Ac spécifiques, irréguliers anti-érythrocytaires. On va travailler hématie par hématie, effectuer la réaction entre le sérum du patient et l'hématie du panel et si la réaction est positive c'est que le patient possède tel anticorps. Si la réaction est négative, il n'y aura pas de recherche supplémentaire d'Ac irréguliers.



K) Don du sang

Il faut d'abord vérifier que le potentiel donneur soit éligible au don. Pour chaque don le minimum est de faire un groupage dans le système ABO, le système Rh, le système Kell 1 et la RAI.

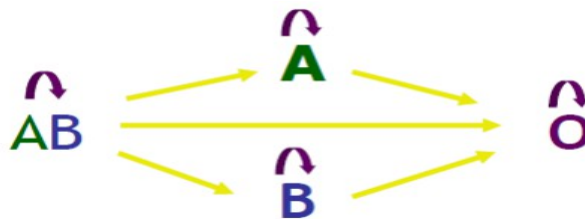
À côté il y a une recherche de virus, de la syphilis, de l'hépatite B ou C, du VIH, du rétrovirus HTLV (Human T Lymphotropic Virus) qui est le premier rétrovirus découvert chez l'homme et il y a une sérologie anti-palustre pour chaque don.

Il existe 3 types de dons :

1. Don de sang total : il faut être âgé de 18 à 70 ans. Il peut être effectué 4 fois par an chez la femme et 6 fois par an chez l'homme. Le volume prélevé est de 400 à 500mL et il dure 10 minutes.
Il est nécessaire dans les cas de chirurgie, anémie ou hémorragie.
2. Don de plasma (contient des protéines et des Ac que l'on isolera) ou plasmaphérèse : chez les individus âgés de 18 à 65 ans. Il peut être effectué 24 fois par an chez l'homme et la femme. Le volume prélevé est de 750mL, ce don dure donc plus longtemps, environ 45 minutes.
Il est sollicité dans les cas d'hémophilie A et B lorsqu'il y a un déficit de protéines 8 ou 9 de la coagulation, de maladies infectieuses, grandes brûlures (hématocrite faible).
3. Don de plaquettes ou apherèse : les donneurs doivent être âgés de 18 à 65 ans, et ce don peut être effectué 12 fois par an chez l'homme et la femme. Il dure 1h30.
On l'utilise dans les cas de maladies du sang comme la leucémie.

Règles de compatibilité appliquées à la transfusion du plasma :

ATTENTION : dans certains QCM posés, bien lire l'énoncé pour voir si on parle de compatibilité de plasma ou de GR !!



Le don du sang comporte certaines restrictions:

- il doit être volontaire, bénévole (non rémunéré), anonyme
- il y a une sélection des donneurs sur questionnaire afin d'éviter les risques pour le receveur et le donneur
- principales contre-indications : poids < 50kg, maladies chroniques, affections neurologiques (épilepsie...), interventions neurochirurgicales (ESB), antécédent de transfusion sanguine ou de greffe, infection en cours ou récente, voyage en pays à risque de paludisme < 4mois, maladie de Chagas (Amérique du Sud), tatouage, piercing < 4mois, usage de drogue, homosexualité masculine, changement de partenaire < 4mois...

L) Sécurité transfusionnelle

Il y a plusieurs étapes du don à la transfusion pour déterminer le phénotype. De plus, comme le sang est un matériel irremplaçable il faut éviter toutes transfusions inutiles. Cet acte non-anodin doit être effectué avec rigueur et aucun contrôle ne doit être négligé → tous les gestes doivent être tracés sur le principe de l'hémovigilance.

En France, c'est l'Établissement Français du Sang (EFS) qui est habilité à effectuer les prélèvements et le traitement des dons du sang.

Le LFB est un laboratoire de fractionnement du sang qui va être chargé de transformer les produits sanguins issus des dons.

Enfin, il existe un comité de veille et d'alerte de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance (créé en 1994) qui répertorie tous les incidents transfusionnels. Il va également être chargé de surveiller les différentes collectes du sang effectuées par l'EFS et le fractionnement par le LFB.